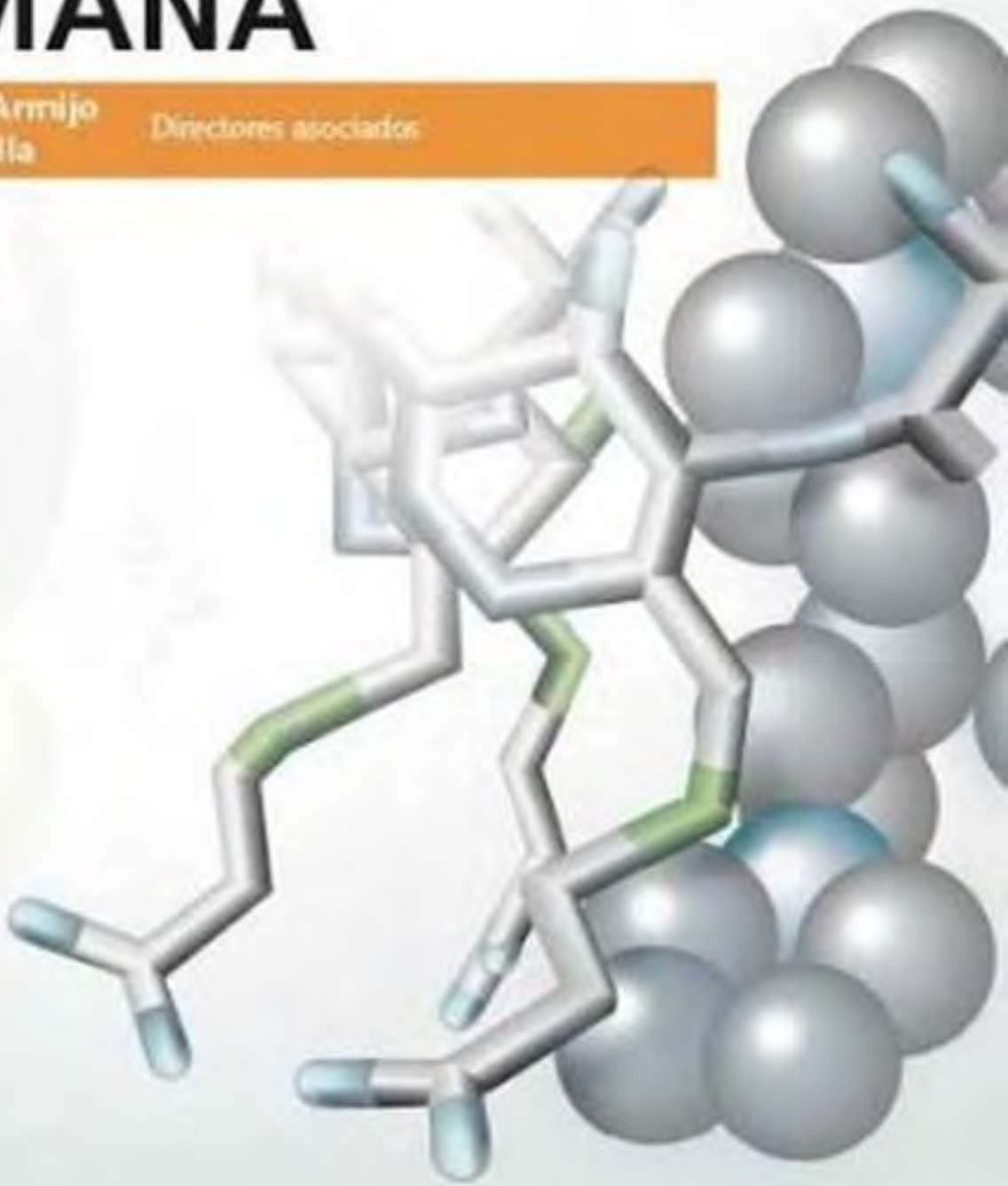
JESÚS FLÓREZ Director

FARMACOLOGÍA HUMANA

Juan Antonio Armijo
África Mediavilla
Directores asociados

6.ª edición



ELSEVIER MASSON

FARMACOLOGÍA HUMANA

6.ª edición

Página deliberadamente en blanco

FARMACOLOGÍA HUMANA

6.ª edición

Director

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Directores asociados

Juan Antonio Armijo

Catedrático de Farmacología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Ex-Jefe del Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

África Mediavilla

Profesora Titular de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Jefa del Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

ELSEVIER MASSON

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER
MASSON

Primera edición 1987
Segunda edición 1992
Tercera edición 1997
Cuarta edición 2003
Quinta edición 2008
Sexta edición 2014

© 2014 Elsevier España, S.L.
Es una publicación MASSON
Travessera de Gràcia, 17-21. 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN (versión impresa): 978-84-458-2316-3
ISBN (versión electrónica): 978-84-458-2523-5
Depósito legal (versión impresa): B. 21.780 - 2013
Depósito legal (versión electrónica): B. 21.781 - 2013

Coordinación y producción editorial: Gea Consultoría Editorial, s.l.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

A nuestros maestros
A nuestros discípulos
A nuestros colegas

Página deliberadamente en blanco

Índice de capítulos

Colaboradores xi
Prefacio xv

1. Farmacología: concepto y objetivos 1
J. Flórez

Sección I: Principios generales de acción de los fármacos

2. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor 7
E. Valdizán y A. Pazos
3. Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares 16
J. Sallés y J. Flórez
4. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos 46
J.A. Armijo
5. Metabolismo de los fármacos 72
A.V. Villar, C. del Arco y J. Flórez
6. Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos 83
J. Adín y J.A. Armijo
7. Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacovigilancia 106
M.A. de Cos, M. González y J.A. Armijo
8. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos 121
M.B. Sánchez y J.A. Armijo
9. Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos 156
J.A. Armijo
10. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas 178
M.A. de Cos
11. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología 193
C. Avendaño y J.A. Armijo
12. Farmacoeconomía. Cumplimiento terapéutico. Información sobre medicamentos 206
C. Avendaño y J.A. Armijo

Sección II: Sistema nervioso autónomo y periférico

13. Farmacología general del sistema nervioso autónomo 217
J. Flórez
14. Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos 222
C. González-García y S. Calvo
15. Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos 237
V. Ceña y I. Posadas
16. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos 243
J.A. García-Sevilla y J.J. Meana
17. Fármacos que modifican la actividad simpática 266
J.J. Meana y J.A. García-Sevilla
18. Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares 279
A. Badia y J.E. Baños
19. Anestésicos locales 293
M.A. Hurlé

Sección III: Mediadores celulares, inflamación e inmunidad

20. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña 305
A. Díaz y A. Pazos

21. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de plaquetas 322
J.V. Esplugues y M.D. Barrachina

22. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos 336
E. Morcillo, M.J. Sanz y J. Cortijo

23. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos 348
M. Feria

24. Farmacología de la respuesta inmunitaria 375
M.A. de Cos y J. Merino

Sección IV: Sistema nervioso central

25. Neurotransmisión en el sistema nervioso central 407
J. Flórez y A. Pazos

26. Fármacos analgésicos opioides 429
M.A. Hurlé y J. Flórez

27. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño 447
M.A. Hurlé, J. Monti y J. Flórez

28. Fármacos anestésicos generales 466
M.A. Hurlé

29. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes 476
J.A. Armijo y J.L. Herranz

30. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos 502
A. Pazos y J. Pascual

31. Fármacos antipsicóticos neurolépticos 519
C. Martínez-Cué y J. Flórez

32. Fármacos antidepresivos y antimaníacos 533
E. Castro, J. del Río y J. Flórez

33. Trastornos adictivos/Farmacodependencias 547
F.J. Ayesta, M. Rodríguez y J. Santamaría

34. Farmacología de las demencias y las conductas anormales 568
J. Jordán, P. Abizanda, M.F. Galindo y J. Flórez

Sección V: Aparato circulatorio

35. Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotropos 581
J. Tamargo y E. Delpón

36. Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos diuréticos, vasodilatadores e inhibidores neurohumorales 595
J. Tamargo y E. Delpón

37. Fármacos antagonistas del calcio 606
F. Abad-Santos, D. Ochoa y A.G. García

38. Fármacos antiarrítmicos 615
J. Tamargo

39. Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis 633
A. Sánchez-García y J. Saiz

40. Fármacos antianginosos 651
J.M. Baeyens

Sección VI: Aparato respiratorio

41. Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores 665
M.A. Hurlé

42. Fármacos antitusígenos y mucoactivos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración 679
J. Flórez

Sección VII: Aparato digestivo

43. Farmacología de la motilidad gastrointestinal 689
J. Flórez y J.V. Esplugues

44. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva 708
J.V. Esplugues, M. Martí-Cabrera y J. Flórez

Sección VIII: Medio interno

45. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis 725
M.C. Sedano y J. Flórez

46. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético 747
J. Flórez

47. Fármacos diuréticos 756
J. Flórez y J.A. Armijo
48. Expansores plasmáticos. Nutrición artificial 769
J.A. Amado y J. Flórez

Sección IX: Hormonas, metabolismo, vitaminas

49. Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas 779
J.A. Amado y J. Flórez
50. Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina 795
J. Flórez y J.A. Amado
51. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales 803
J.A. Amado y J. Flórez
52. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos 824
J. Flórez
53. Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos 837
J.A. Amado y J. Flórez
54. Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón 846
J.C. Flórez
55. Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad 864
J. Flórez
56. Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación 879
J. González-Macías
57. Fármacos hipouricemiantes y antigotosos 889
J. Flórez
58. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles 894
J. Flórez

Sección X: Crecimiento neoplásico

59. Quimioterapia antineoplásica 907
J.M. López-Vega y J. Flórez

Sección XI: Enfermedades infecciosas

60. Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos 945
A. Mediavilla, J. Flórez y J.M. García-Lobo
61. Antibióticos β-lactámicos 967
A. Mediavilla y J.M. García-Lobo
62. Antibióticos aminoglucósidos 990
A. Mediavilla y J.M. García-Lobo
63. Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas 1000
A. Mediavilla
64. Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos 1008
A. Mediavilla
65. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos 1027
A. Mediavilla, J. Flórez, J.R. Azanza y B. Sádaba
66. Farmacología de las infecciones por micobacterias 1044
A. Mediavilla, J.M. García-Lobo y J. Flórez
67. Fármacos antifúngicos 1055
A. Mediavilla, G. Peralta y J. Flórez
68. Farmacología de las infecciones por virus, no VIH 1068
S. Echevarría, M.B. Sánchez y A. Mediavilla
69. Farmacología de las infecciones por virus, VIH 1083
S. Echevarría y A. Mediavilla
70. Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos 1104
M.D. Galán y J. Flórez

Sección XII: Miscelánea

71. Metales: toxicología y antídotos 1129
J. Flórez
72. Farmacología dermatológica 1138
J.N. Boada
73. Terapia génica 1154
J.M. Arán

Índice alfabético 1169

Página deliberadamente en blanco

Colaboradores

Francisco Abad-Santos
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa
Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

Pedro Abizanda
Jefe de Servicio de Geriatría
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
Albacete

Javier Adín
Profesor Asociado de Farmacología
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

José Antonio Amado
Catedrático de Medicina
Director del Departamento de Medicina y Psiquiatría
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Josep Maria Aran
Investigador del SNS
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)
Grupo de Genética Molecular Humana
Hospital Duran i Reynals
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Juan Antonio Armijo
Catedrático de Farmacología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Ex-Jefe del Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Cristina Avendaño
Médico especialista en Farmacología Clínica
Profesora Asociada de Farmacología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda, Madrid

F. Javier Ayesta
Profesor Titular de Farmacología
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

José Ramón Azanza
Profesor Adjunto de Farmacología
Consultor, Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra
Pamplona

Albert Badia
Catedrático de Farmacología
Universidad Autónoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona)

José Manuel Baeyens
Catedrático de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Granada
Granada

Josep-Eladi Baños
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida
Universidad Pompeu Fabra
Barcelona

María Dolores Barrachina
Catedrática de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia
Valencia

José Nicolás Boada
Catedrático de Farmacología
Especialista en Dermatología y Farmacología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna
Tenerife

Soledad Calvo
Profesora Titular de Farmacología
Departamento de Ciencias Médicas
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha
Albacete

Elena Castro
Profesora Titular de Farmacología
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
IBBTEC (UC-CSIC-SODERCAN), CIBERSAM (ISCIII)
Santander

Valentín Ceña
Catedrático de Farmacología
Universidad de Castilla-La Mancha
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas
Albacete

Julio Cortijo
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia
Fundación de Investigación
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

M.ª Ángeles de Cos
Profesora Titular de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Médico Especialista en Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Carmen del Arco†
Profesora Titular de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Joaquín del Río
Profesor Ordinario de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Navarra
Pamplona

Eva Delpón
Catedrática de Escuela Universitaria
Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Álvaro Díaz
Profesor Titular de Farmacología
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
IBBTEC (UC-CSIC-SODERCAN), CIBERSAM (ISCIII)
Santander

Santiago Echevarría
Profesor Asociado de Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Juan Vicente Esplugues
Catedrático de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia
Valencia

Manuel Feria
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna
La Laguna, Tenerife

Jesús Flórez
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

José C. Flórez
Assistant Physician in Endocrinology
Center for Human Genetic Research/Diabetes Unit
Massachusetts General Hospital
Associate Professor, Harvard Medical School
Boston, MA. USA

María Dolores Galán
Profesora Titular de Microbiología y Parasitología
Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla
Sevilla

María F. Galindo
Unidad de Neuropsicofarmacología
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
Albacete

Antonio G. García
Catedrático de Farmacología
Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

Juan M.ª García-Lobo
Catedrático de Microbiología
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Jesús A. García-Sevilla
Catedrático de Farmacología
Departamento de Biología
Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)
Universidad de las Islas Baleares
Palma de Mallorca

Carmen González-García
Catedrática de Farmacología
Departamento de Ciencias Médicas
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha
Albacete

Jesús González-Macías
Catedrático de Medicina
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Mario González-Ruiz
Farmacólogo Clínico
Unidad de Farmacología Clínica de Atención Primaria
Centro de Farmacovigilancia de Cantabria.
Gerencia de Atención Primaria, Servicio Cántabro de Salud
Santander

José Luis Herranz
Profesor Titular de Pediatría
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Neurólogo y Neurofisiólogo Clínico
Santander

María Amor Hurlé
Catedrática de Farmacología
Directora del Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Joaquín Jordán
Profesor Titular de Farmacología
Grupo de Neurofarmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha
Albacete

José M. López-Vega
Médico Adjunto de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Miguel Martí Cabrera
Profesor Titular de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Valencia
Valencia

Carmen Martínez-Cué
Profesora Contratada Doctora
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

J. Javier Meana
Catedrático de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco
Leioa (Vizcaya)

África Mediavilla
Profesora Titular de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Jefa del Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Jesús Merino
Catedrático de Inmunología
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Jaime Monti
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Montevideo
Montevideo, Uruguay

Esteban Morcillo
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia
Valencia

Dolores Ochoa
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa
Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

Julio Pascual
Profesor Titular de Neurología
Director del Área de Neurociencias
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Ángel Pazos
Catedrático de Farmacología
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
IBBTEC (UC-CSIC-SODERCAN), CIBERSAM (ISCIII)
Santander

Galo Peralta
Médico Facultativo Especialista
Servicio de Medicina Interna, Hospital Sierrallana
Director del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla
Santander

Inmaculada Posadas
Profesora Contratada Doctora
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia, Universidad de Castilla-La Mancha
Albacete

Miriam Rodríguez
Psicóloga
Coordinadora y co-Directora del Máster Interuniversitario en Tabaquismo
Universidad de Cantabria-Universidad de Sevilla

Belén Sádaba
Médico Especialista en Farmacología Clínica
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra
Pamplona

Jesús Saiz
Profesor Titular de Farmacología
Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba
Córdoba

Joan Sallés
Profesor Titular de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco
Vitoria

Adela Sánchez García
Catedrática de Farmacología
Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba
Córdoba

María Blanca Sánchez
Profesora Asociada de Farmacología Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Médico Facultativo Especialista, Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Javier Santamaría
Médico, Unidad Asistencial de Drogodependencias
Gobierno de Cantabria
Santander

María Jesús Sanz
Catedrática de Farmacología
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia
Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA
Valencia

María del Carmen Sedano
Médico Adjunto, Servicio de Hematología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Juan Tamargo
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Madrid

Elsa M. Valdizán
Profesora Titular de Farmacología
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
IBBTEC (UC-CSIC-SODERCAN), CIBERSAM (ISCIII)
Santander

Ana V. Villar
Profesora Contratada Doctora
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria
Santander

Prefacio

No hay quehacer más comprometido que poner el conocimiento —fruto sazonado de la inteligencia humana— al servicio de los seres humanos. La tarea se hace aún más apasionante cuando es un servicio a la persona que sufre. La farmacología es el paradigma de esta actividad. Y tal ha sido el objetivo primordial con que nació la presente obra hace más de veinticinco años, que alcanza ahora su sexta edición: mostrar cómo los hallazgos cada vez más íntimos de la biología cobran todo su protagonismo y grandeza cuando son aplicados inteligentemente a la cabecera de la persona enferma.

A lo largo de este prolongado recorrido no hemos variado nuestro planteamiento inicial, sin ceder a la tentación de aminorar la exigencia del contenido expositivo que fundamenta la acción y la eficacia de un fármaco, bajo el señuelo de hacerlo más asequible a las exigencias mínimas de «superar una asignatura». Ciertamente, el tiempo para el estudio puede ser limitado; y el recurso tecnológico para disponer de la «última palabra» está actualmente al alcance de cualquiera. Pero nos parece que sigue siendo necesario ofrecer al mundo de habla española un relato equilibradamente extenso, ponderado y maduro que explique cómo, por qué y de qué manera los fármacos son instrumentos indispensables en el manejo de la enfermedad. Y, al mismo tiempo, señalar las condiciones que se deben cumplir para que este manejo sea realizado de forma acertada, fiable y segura en función de las necesidades individuales de un paciente concreto.

No ocultamos que la tarea es compleja y ha exigido un delicado ejercicio de discernimiento para elegir aquello que mejor ilumina nuestro conocimiento, tanto para entender las acciones específicas de los fármacos como para atender a las exigencias del paciente, sin caer, por una parte, en un exceso de academicismo, y, por otra, en un exceso de datos más propios de catálogos o guías. Ciertamente, la lectura ha de requerir sosiego para seleccionar aquellos contenidos que cada uno requiera en su circunstancia concreta, como estudiante o como profesional. Nótese que no toda «letra pequeña» ofrece información secundaria, porque en ella se puede esconder el detalle que despeja, explica y satisface cumplidamente la realidad procesada en la «letra grande». Confiamos en la agudeza de nuestros lectores y, cuando proceda, en la de sus maestros, para acertar a elegir y subrayar lo que en cada momento se necesite

Seguimos dando la debida importancia a los temas y capítulos que suelen configurar la disciplina de la farmacología clínica, a cuya implantación en España tanto hemos contribuido, y los hemos actualizado sustancialmente. Aun cuando, en el currículo de formación médica, la farmacología clínica es ofrecida en la parte final de la carrera, preferimos seguir la orientación de otros textos internacionales y ubicarla en la primera sección de la obra que aborda los temas generales. De este modo, nos parece que se consigue mostrar mejor la realidad clínica de la utilización de los fármacos, y dar a conocer el complejo mundo del medicamento en sus más intrincadas dimensiones.

Objetivo prioritario de toda nueva edición es la actualización de la información y los contenidos, y así hemos intentado conseguirlo en todos los capítulos, a sabiendas de que un libro de esta extensión no siempre ofrece la última palabra, dada la rapidez con que avanza la información sobre las novedades y el tiempo ineludible para componer una obra de estas características. Pero, en cualquier caso, hemos reforzado conceptos que consideramos esenciales en la moderna farmacología, como son, por ejemplo, la modulación alostérica de los receptores; la importancia de la estructura del ligando como agente que selecciona una conformación determinada de su diana y de sus correspondientes vías de señalización; los polimorfismos que condicionan la terapia individualizada; el extenso mundo de los monoclonales en tantas patologías, incluidos el cáncer, la reacción inmunitaria o la infección vírica; novedades en el tratamiento de la diabetes, la patología trombótica, la patología hormonal, la cardiovascular, incluida la enfermedad microvascular; las alteraciones de conducta; la sutileza y frecuencia de las interacciones con repercusión clínica.

Agentes fundamentales han sido siempre los autores de los distintos capítulos. Nos complace presentar un nutrido elenco de nuevas y jóvenes firmas que se suman a la experiencia de las ya tradicionales en esta obra. El entusiasmo de unos y otros asegura renovación y continuidad. A todos los autores expresamos nuestro sincero agradecimiento por su esfuerzo en la actualización de sus capítulos y por su presteza en acoger cualquier indicación o sugerencia.

Contar con la profesionalidad de la marca Elsevier es un seguro en el mundo de la comunicación biomédica. Agradecemos de manera especial a Alicia Pérez, Silvia Serra y Jorge García López, figuras visibles de un equipo bien cualificado, por su disponibilidad y orientación permanentes e incondicionales.

Santander, septiembre de 2013

Jesús Flórez

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 1

Farmacología: concepto y objetivos

J. Flórez

I. Concepto de farmacología

La farmacología nace del deseo incoercible de los seres humanos por mejorar o suprimir el daño y la enfermedad, y hunde sus raíces y fundamenta sus bases cada vez más sólidas en el conocimiento científico de la realidad biológica. Esas dos cualidades intrínsecas, deseo de aliviar y fundamento científico, hacen de la farmacología la disciplina empírica que alimenta —más que ninguna otra— la esperanza con que se nutre el rumbo de la vida humana.

La farmacología es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos. *Fármaco* es, en sentido amplio, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo. En sentido más restringido, y en el que se considerará en esta obra, es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

Si se atiende a la terminología de la legislación española, un fármaco es el principio activo del *medicamento*, el cual se define como la sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a ser utilizadas en personas o animales, que tenga propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas. *Especialidad farmacéutica* es el medicamento de composición e información definidas, y de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, es decir, el envasado o el preparado concreto que se adquiere en la farmacia.

Así entendida la farmacología, su espectro abarca todos los aspectos relacionados con la acción del fármaco: origen, síntesis, preparación, propiedades, acciones desde el nivel molecular hasta el organismo completo, manera de situarse y moverse en el organismo, formas de administración, indicaciones terapéuticas y acciones tóxicas. Se convierte, pues, en un campo multidisciplinario que admite desde el biólogo molecular hasta el médico terapeuta.

En el contexto de la formación del estudiante y del profesional, la farmacología ofrece la posibilidad de conocer las acciones y las propiedades de los fármacos de manera que puedan ser prescritos y aplicados a los enfermos con rigor y máxima seguridad, y en óptimas condiciones. Los niveles de conocimiento pueden ser variados según las aptitudes y exigencias de cada persona y de cada profesión, pero, dados los notorios avances en el conocimiento de los mecanismos por los cuales los fármacos interactúan con las moléculas de las células, la farmacología ofrece una particular oportunidad para profundizar en el conocimiento de la biología y de la fisiología, de la patología y de la toxicología.

II. Objetivos y divisiones de la farmacología

La farmacología no solo considera las acciones de los fármacos sobre el organismo, sino también las acciones del organismo sobre el fármaco: el fármaco se estudia en el contexto de un determinado individuo; por eso, se puede afirmar que no hay farmacología real si no hay terapia. El objeto esencial de la farmacología es la persona, y su tratamiento debe seguir un sistema tan racional y estricto como el que se realiza para llegar a un buen diagnóstico. Para ello es preciso programar la acción terapéutica con el mismo esfuerzo que se aplica para desarrollar el proceso diagnóstico. El desarrollo de la química, la fisiología, la bioquímica, la biología molecular, la genética, la tecnología analítica y la nanotecnología ha permitido aislar productos enormemente activos de las fuentes naturales y, sobre todo, diseñar y sintetizar nuevos compuestos, analizar sus acciones y efectos a todos los niveles posibles de organización de la sustancia viva y conocer los procesos que siguen a su paso por el organismo hasta llegar en óptimas condiciones a sus dianas. Esto ha significado una explosión en posibilidades de aplicación rigurosa, objetiva e individualizada a las características de cada paciente.

La enorme actividad biológica de los fármacos entraña un riesgo ineludible: el de la toxicidad. No hay fármaco que no la posea en mayor o menor grado. De ahí que todo acto terapéutico implique siempre un acto de decisión mediante el cual se valore la relación entre el beneficio y el riesgo que el fármaco acarree, no de un modo impersonal y teórico, sino en función de las características y condiciones de cada paciente.

Aceptado el carácter pluridisciplinario de la ciencia farmacológica, cabe dividirla, por razones más de estrategia que de concepto, en las siguientes grandes áreas:

a) El fármaco, en sí mismo considerado, comprende las disciplinas de la farmacoquímica, la farmacotecnia, la farmacognosia, la galénica y la etnofarmacología.
b) El fármaco, en su interacción con los organismos, comprende las disciplinas de la farmacodinamia, la farmacocinética, la farmacogenómica, la farmacometría y la cronofarmacología.
c) El fármaco, en sus aplicaciones terapéuticas y consecuencias iatrogénicas, comprende la farmacología clínica, la terapia y la farmacotoxia. La toxicología, como se ha desarrollado en la actualidad, rebasa los límites de la ciencia farmacológica, aunque mantiene estrechas relaciones con ella.

Es evidente la estrecha relación que existe entre las disciplinas de una y otra área. La gloria y la servidumbre de la ciencia farmacológica

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

estriban en una situación de cruce o de frontera entre múltiples ciencias básicas y clínicas. No cabe hablar de fármaco sin hablar de función biológica; ni cabe referirse a medicamento sin referirse a enfermedad.

A los efectos de la presente obra, pensada y elaborada para que los profesionales de diverso origen comprendan y aborden con rigor la utilización de los medicamentos en los pacientes, se destacarán solo los conceptos que forman la trama constitutiva y vertebral de la explicación de los distintos grupos farmacológicos.

La *farmacodinamia* estudia las acciones y los efectos de los fármacos. Según sea el nivel al que se estudien, se puede subdividir en diversos títulos: farmacología fisiológica, bioquímica, molecular, genómica, etc. El objetivo último es conocer la interacción del fármaco a nivel molecular; pero no menos importante es conocer las consecuencias de dicha interacción en las células y los sistemas, así como en los grandes procesos de regulación. El análisis de la cuantificación de acciones y efectos farmacológicos en relación con la cantidad de fármaco que se aplique, tanto *in vitro* como *in vivo*, suele denominarse *farmacometría*.

La *farmacocinética* estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento a partir de su aplicación. Para ello analiza su concentración y la de sus metabolitos en los líquidos orgánicos. El movimiento de los fármacos está sometido a leyes formulables por modelos matemáticos. Su conocimiento proporciona importante información para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

La *farmacología terapéutica* estudia la aplicación de los fármacos en el ser humano con la finalidad de curar o de alterar de forma voluntaria una función normal. Correlaciona la farmacodinamia con la fisiopatología, tiene en cuenta los principios de la farmacocinética y farmacogenómica, y valora el índice beneficio/riesgo/coste. Dentro de ella, la *farmacología clínica* analiza las propiedades y el comportamiento de los fármacos cuando se aplican a un ser humano concreto e investiga el uso racional de los medicamentos, y la *terapéutica* establece las pautas de tratamiento racional que deben seguirse en los diversos procesos patológicos.

La *toxicología* estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición. Dada la amplia definición de fármaco, la toxicología abarca toda la ciencia relacionada con los efectos nocivos de cualquier producto químico. Su importancia en el mundo actual es evidente, por la agobiante difusión de compuestos químicos ambientales y por la nocividad inmediata o diferida de muchos de ellos. Desde el punto de vista del medicamento propiamente dicho, la toxicología se contempla como *patología iatrogénica*, que estudia las reacciones adversas y las enfermedades producidas por los medicamentos, tanto si se emplean con fines estrictamente terapéuticos como con fines suicidas.

Hace ya varias décadas se acuñó el término *farmacogenética* para explicar la influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos o productos tóxicos. Los genes condicionan la aparición y desarrollo de una determinada entidad y forma patológica, y condicionan el modo en el que el organismo manipula el medicamento que se ha introducido, puesto que son los que regulan sus enzimas metabolizadoras específicas o las moléculas de transporte. Estos hechos han dado lugar al concepto de *farmacogenómica*, con el que se pretende definir el camino para diseñar y prescribir el fármaco que mejor se adapte molecularmente al «menú» génico de una persona.

Términos como *farmacología comparada, cronofarmacología, etnofarmacología, nanofarmacología*, etc., tratan simplemente de destacar aspectos particulares de la ciencia farmacológica.

III. Proceso terapéutico

Desde hace algunos años se ha incorporado como aportación novedosa en el ámbito sanitario el concepto de que la práctica de la medicina ha de estar fundamentada en datos y hechos contrastados y fidedignos *(evidence based medicine)*. Hace ya más de un siglo que la farmacología ha tratado de aportar el rigor de sus métodos y evaluaciones para conseguir que la terapia se fundamente en pruebas, es decir, en los datos científicos conseguidos mediante la observación objetiva, los análisis y el análisis de estos análisis (metaanálisis).

Para que el acto terapéutico cubra las condiciones de racionalidad que se le deben exigir en la época actual, es preciso que toda decisión prescriptiva sea el resultado de una elaboración en que se sepa responder a las siguientes preguntas:

a) *¿Penetra bien el fármaco en el paciente?* Para ello se deben tener en cuenta las propiedades farmacéuticas del fármaco (fórmula y vía de administración) y la capacidad del enfermo para cumplir las órdenes prescriptivas.

b) *¿Llega el fármaco bien a su zona de acción?* Esta pregunta está relacionada con la vertiente farmacocinética y solo tiene buena respuesta si se conocen las características de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco en el enfermo particular. Determinados fallos terapéuticos no se deben a que el fármaco sea inadecuado, sino a que, en virtud de determinadas características del paciente o del fármaco, no se consiguen las concentraciones suficientes y durante el tiempo necesario para que pueda ejercer su acción terapéutica.

c) *¿Produce el fármaco el efecto farmacológico previsto?* Hace referencia a las propiedades farmacodinámicas del fármaco. La respuesta adecuada a esta pregunta implica conocer bien las acciones y los efectos de los fármacos, pero ello no basta, porque existen circunstancias patológicas que alteran la respuesta a los fármacos. Por consiguiente, es preciso conocer también la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos por los que la propia enfermedad puede cambiar la acción del fármaco.

d) *El efecto farmacológico, ¿se traduce en un efecto terapéutico o en un efecto tóxico?* No siempre es posible responder de forma adecuada a esta pregunta, a veces porque se desconocen todavía las acciones fundamentales de algunos fármacos cuya eficacia es todavía producto del empirismo. El hecho de que un fármaco no ataque el proceso causal de una enfermedad no implica que deba ser minusvalorado; en innumerables circunstancias, la acción sobre un síntoma se traduce en una acción terapéutica de primera magnitud.

A la vista del número creciente de fármacos activos, de los datos cada vez más numerosos sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, y de sus peligros tóxicos, resulta cada vez más difícil reunir, valorar y retener toda la información para establecer una decisión terapéutica correcta. Este es el motivo de que, al igual que ocurre en el proceso diagnóstico, en que se utiliza abundantemente la colaboración de expertos en determinadas técnicas, vaya imponiéndose la realidad de que en el acto terapéutico también colaboren los expertos en fármacos, siempre que sean conscientes de su propia área de especialización y de sus limitaciones. Es así como se comprende la importancia que cobra la farmacología clínica, como ciencia y especialidad que trata de conseguir la óptima utilización de los medicamentos.

El uso óptimo de los medicamentos implica conseguir la mayor eficacia con la menor toxicidad y al menor coste. La *eficacia* es el efecto terapéutico objetivable en condiciones controladas. La *efectividad* es el efecto terapéutico objetivable en las condiciones habituales de utilización. La *eficiencia* es la efectividad conseguida al menor coste. El *beneficio* son los efectos beneficiosos, objetivos y subjetivos, derivados de un tratamiento farmacológico. La *toxicidad* designa los efectos indeseables que aparecen cuando se utilizan dosis altas, hay acumulación o en caso de intoxicación. Una *reacción adversa* es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre. La *relación eficacia-toxicidad* es la valoración conjunta de la eficacia de un tratamiento farmacológico frente a su toxicidad. La *relación beneficio-riesgo* es la valoración de todos los efectos beneficiosos de un tratamiento farmacológico frente a sus riesgos. La *relación coste-beneficio* es la valoración de los beneficios de un tratamiento farmacológico frente a su coste y al coste de los riesgos que conlleva, en términos económicos. Por ello, son prioridades de la farmacología clínica como especialidad médica identificar los factores que alteran la respuesta, divulgar su importancia, individualizar los tratamientos en función de esos factores y controlar la respuesta para reajustar el tratamiento en el caso de que no sea correcta.

IV. El medicamento como bien social

En el entorno social actual, el medicamento se ha convertido en un elemento que ejerce un impacto muy peculiar. Muchas de las expectativas que se crean a lo largo de la interacción entre médico y paciente se resuelven o transfieren hacia el medicamento, que aparece, así, mitificado. Incluso cuando el médico sabe que no hay remedio, recurre al medicamento-placebo al igual que en otras épocas se recurría a signos, sortilegios y conjuros. La confianza de la sociedad en el medicamento es, a todas luces, exagerada e injustificada.

El propio médico, coaccionado por una demanda de salud a toda costa y carente muchas veces del sosiego necesario para recabar y dar una información veraz e independiente, trata de escapar por el camino fácil de la prescripción. Además, la propia sociedad es la que cada vez fomenta más el uso del medicamento como recurso para alcanzar niveles crecientes de bienestar y calidad de vida, que nada tienen que ver con la enfermedad propiamente dicha, en lo que se ha denominado *proyección social del medicamento*. Todo ello sirve solo para incrementar el consumo de medicamentos a niveles poco justificados.

Es evidente, pues, que el medicamento posee un perfil económico insoslayable que lo introduce en el mundo de la oferta y la demanda. Las empresas farmacéuticas con proyección mundial son centros cuya capacidad científica e innovadora los ha constituido en motores indispensables del progreso sanitario de la humanidad. Pero, al mismo tiempo, corren el riesgo de caer en el juego de las presiones y los beneficios a toda costa y de fomentar un consumo innecesario de fármacos. Precisamente porque el medicamento no debe ser una mercancía más de consumo, sino un producto capaz de beneficiar y de lesionar, su mundo debe ser estrictamente regulado por la sociedad a lo largo de sus diversas fases de producción, elaboración y utilización. Tanto mejor moneda será cuanto mejor —no necesariamente más— se regule su recto tráfico.

De ahí la necesidad de controlar el producto; no solo antes de salir al mercado a través de los ensayos clínicos en sus diversas fases, sino una vez que su uso ya ha sido aprobado. Estas exigencias ineludibles han promovido el desarrollo de nuevas formas de estudiar y analizar las acciones de los fármacos en sí mismos considerados y en su relación con la sociedad a la que pretenden servir. Así es como nace la *farmacoepidemiología*, que estudia tanto las consecuencias beneficiosas como las perjudiciales que los fármacos reportan de forma directa o indirecta a grupos poblacionales amplios, sean homogéneos o heterogéneos. En este sentido, los estudios multicéntricos cada vez más generalizados, obligados a unificar sus criterios diagnósticos y terapéuticos en un objetivo común, están consiguiendo resultados de profundo impacto que revelan datos de gran alcance sobre la eficacia real o pretendida de los fármacos. Al conseguir números elevados de pacientes en cada estudio, su tratamiento estadístico logra obtener, en relativamente poco tiempo, unas conclusiones que ofrecen líneas seguras de conducta.

La inevitable cara económica del medicamento ha forzado el desarrollo de la *farmacoeconomía*. Estudia el coste del medicamento no solo considerado en sí mismo, sino también en relación con el coste que representa la enfermedad (hospitalización, atención al paciente y baja laboral), y el que ha supuesto desarrollar, elaborar y promocionar el fármaco. Las inevitables consecuencias serán comparar costes y tomar decisiones. Lo que cabe pedir es que el sentido humano de la terapia promueva políticas dirigidas a resguardar la existencia de «medicamentos huérfanos» en todos los países y a asegurar la disponibilidad de «medicamentos esenciales» para países con bajo índice de desarrollo, como signos inequívocos de primacía del sentido humano.

V. Terapias no basadas en la evidencia

Se ha destacado el papel clave de la *medicina basada en la evidencia* como base de intervención farmacológica, ya que permite determinar su utilidad real, si sus efectos son sistemáticos y reproducibles, y si son mayores que los de una intervención control o placebo. Aunque la ausencia de evidencia de efecto no implica necesariamente que este no exista, indica que la intervención no es profesionalmente recomendable y que esta no debe ser financiada públicamente.

Por eso sorprende y preocupa la credibilidad que van adquiriendo las *terapias no basadas en la evidencia*, es decir, intervenciones sobre las que no se han realizado estudios controlados o que, realizados, no han mostrado mayor eficacia que la obtenida cuando se realiza una intervención control o placebo. Afecta tanto a fármacos desarrollados por la industria farmacéutica como a sustancias, técnicas o intervenciones comercializadas y promocionadas como complementarias o alternativas, al amparo de los modernos e incontrolados sistemas de comunicación.

La ausencia de evidencia de eficacia puede deberse a que no se han realizado estudios o a que estos carecen de un mínimo rigor metodológico, cuestiones frecuentes en algunas autodenominadas *terapias alternativas*. Puede también ocurrir que los estudios realizados son insuficientes para extraer conclusiones o que diversos estudios bien diseñados muestren ineficacia (es decir, que la ausencia de efecto solo sería explicable por el azar en circunstancias muy improbables).

Utilizar tratamientos con evidencia de eficacia es una cuestión —metodológica y ética— básica en las ciencias médicas. Si bien es cierto que la experiencia precede casi siempre a la evidencia, es también muy frecuente que la realidad no corrobore —incluso contradiga— las intuiciones o percepciones de determinadas experiencias personales o colectivas.

La ausencia de evidencia no solo implica que algo no deba utilizarse por la medicina *convencional* si una intervención *no convencional* es incapaz de mostrar eficacia; el problema reside en la intervención,

y la responsabilidad es de quien decide realizarla. Porque si tuviera eficacia, sería asumida por la ciencia terapéutica y se utilizaría en beneficio de los pacientes. Cabe decir que la biblioteca Cochrane realiza también revisiones sobre la eficacia de sustancias, técnicas e intervenciones no provenientes de la industria farmacéutica o del ámbito clínico.

VI. Una última aclaración

Al final de esta enumeración un tanto atosigante —a pesar de incompleta— sobre el discurrir de la ciencia y de la conducta relacionadas con el fármaco, no se debe perder de vista que la razón fundamental de la administración de un fármaco nace en el seno de una relación concreta, peculiar y no pocas veces misteriosa: la de un ser humano que sufre y la de otro que intenta poner lo mejor de su conocimiento para aliviar o suprimir ese sufrimiento. La prescripción de un medicamento es una pieza —importante, probablemente, pero solo una pieza— del complejo y humano acto terapéutico.

Al subrayar este aspecto no se deslegitima el conocimiento científico y su repercusión económica, pero se destaca que, por encima de todo, prima la acogida que el terapeuta presta al ser humano que sufre, al que trata de aliviar, entre otros medios, con unos productos que llamamos fármacos. Estos jamás sustituyen —aunque creemos con seguridad que a menudo ayudan— a la influencia beneficiosa y terapéutica que reporta la cálida relación humana.

Sección I

Principios generales de acción de los fármacos

2 Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor *7*

3 Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares *16*

4 Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos *46*

5 Metabolismo de los fármacos *72*

6 Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos *83*

7 Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacovigilancia *106*

8 Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos *121*

9 Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos *156*

10 Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas *178*

11 Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología *193*

12 Farmacoeconomía. Cumplimiento terapéutico. Información sobre medicamentos *206*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 2

Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor

E. Valdizán y A. Pazos

I. Receptores farmacológicos

1. Definición y funciones

Los fármacos no originan respuestas celulares distintas a las ya existentes en el organismo, sino que actúan modificando, ya sea en el sentido de aumentar o de reducir, la velocidad o magnitud de los procesos propios de la célula. Para ello, debe producirse la interacción entre el fármaco y elementos celulares determinados, lo que da lugar a los cambios bioquímicos o fisiológicos que alteran el funcionamiento de la célula y son responsables de las acciones del fármaco. En general, la asociación del fármaco y las moléculas celulares es de carácter reversible, aunque, si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en estas moléculas, puede hacerse irreversible.

En las células existen innumerables moléculas con radicales capaces de asociarse al fármaco y formar un complejo. Con toda probabilidad, muchas de estas asociaciones no originan respuesta celular alguna, bien porque la molécula aceptora no es modificada por la molécula farmacológica en una forma que pueda repercutir sobre el resto de la célula, bien porque la función de la molécula aceptora no es suficientemente importante para operar un cambio objetivable en la vida celular. Son sitios de *fijación inespecífica*.

Pero el fármaco se une también de forma selectiva a otro tipo de moléculas que, una vez modificadas por él, originan cambios fundamentales en la actividad de la célula (equilibrio iónico, fenómenos de carácter metabólico, etc.). Este tipo de moléculas se denominan *receptores farmacológicos*. En la mayoría de los casos, los potenciales receptores farmacológicos son las moléculas que actúan fisiológicamente como receptores de mediadores endógenos, como son los neurotransmisores y cotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. Estos receptores son, en general, estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, pero también en el citoplasma y en el núcleo celular. Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden desencadenar destacan modificaciones en el flujo de iones, en el nivel de un «segundo mensajero» químico, en la actividad de enzimas o en la síntesis y/o actividad de diversas proteínas.

El receptor presenta, por lo tanto, dos funciones fundamentales: unirse al ligando específico y promover la respuesta efectora. Las consecuencias moleculares de las interacciones con los receptores más importantes se analizarán en el capítulo 3.

Aunque numerosos fármacos actúan mediante la unión a receptores específicos, existen fármacos cuyos efectos se producen en virtud de su interacción con elementos intracelulares y extracelulares que no se pueden considerar receptores en sentido estricto, pero que se comportan como elementos *diana* de fármacos. Dentro de este grupo se incluyen fármacos que: *a)* actúan inhibiendo la actividad de enzimas (p. ej., la ATPasa Na^+/K^+-dependiente o la monoaminooxidasa); *b)* actúan como anticuerpos (p. ej., monoclonales) o sobre elementos concretos de una vía de señalización; *c)* son quelantes que fijan diversos cationes; *d)* son análogos estructurales de sustancias endógenas y actúan como falsos sustratos de enzimas (p. ej., los análogos de bases púricas y pirimidínicas, con actividad antineoplásica); *e)* modifican la actividad de canales iónicos dependientes de voltaje, y *f)* interfieren en la actividad de los transportadores ligados a los sistemas de recaptación de los neurotransmisores (p. ej., los antidepresivos inhibidores del transporte de serotonina y/o noradrenalina).

2. Interacción entre el fármaco (ligando) y su receptor

2.1. Mecanismo de la interacción

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la *afinidad* elevada por «su» fármaco, con el que se fija aun cuando este se encuentre en una concentración muy pequeña, y la *especificidad*, gracias a la cual puede distinguir una molécula de otra, aun cuando sean parecidas. Ambas propiedades están determinadas por la estructura química del fármaco, de tal forma que pequeñas modificaciones en ella pueden originar importantes cambios de su actividad farmacológica.

La *afinidad* se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas. De forma excepcional se pueden formar enlaces covalentes, que son los más firmes y que suelen originar interacciones irreversibles. El conocimiento detallado de las características estructurales de los diversos receptores (v. cap. 3) está permitiendo identificar los procesos de interacción molecular entre un ligando y su receptor específico.

En general, la fijación de un fármaco A a su receptor es de carácter reversible, y sigue la ley de acción de masas, por lo que puede aplicarse la fórmula:

$$A + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} AR$$

donde A equivale a moléculas de fármaco; R al número de receptores libres; AR al complejo fármaco-receptor o al número

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de receptores ocupados, y k_1 y k_2 son las respectivas constantes de la velocidad de formación y desintegración del complejo. En equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales:

$$[A]\cdot[R]\cdot k_1 = [AR]\cdot k_2, \text{ por lo que:}$$

$$\frac{[A]\circ[R]}{[AR]} = \frac{k_2}{k_1} = K_A \qquad [1]$$

K_A es la constante de disociación en equilibrio, un parámetro inverso a la afinidad.

Puesto que el número total de receptores $[R_t] = [R] + [AR]$, sustituyendo en [1] tendremos:

$$[AR] = \frac{R_t[A]}{[A]+K_A} \qquad [2]$$

De [2] se puede deducir que, cuando la mitad de los receptores están unidos al fármaco, es decir cuando

$$[AR] = \frac{R_t}{2}$$

entonces $[A] = K_A$, es decir, la concentración de fármaco necesaria para fijarse a la mitad de los receptores es igual a la constante de disociación en el equilibrio, inversa de la afinidad. Cuanto menor sea esta concentración, mayor será la afinidad de fijación.

Puesto que algunos receptores de ligandos se encuentran también en forma de dímero, la formación de un homodímero RR implica que la interacción requiere la unión de dos moléculas de ligando: (A + A').

2.2. Valoración de la afinidad mediante fijación con radioligandos

Mediante el uso de radioligandos que se unen de manera específica al receptor, podemos estudiar las características de su fijación, analizando la *afinidad* del fármaco marcado por sus receptores y calculando el *número de receptores*. En efecto, si la concentración de fármaco fijado [AR] se denomina B, la concentración total de receptores [AR] + [R] se designa como $B_{máx}$ y la concentración de A libre (no unido a receptores) se denomina F, de acuerdo con la ecuación [2]:

$$[B] = \frac{B_{máx}[F]}{K_A+[F]} \qquad [3]$$

Esta ecuación origina una hipérbole rectangular cuando el eje de ordenadas es el fármaco fijado, y el de abscisas, el fármaco libre (fig. 2-1 *A*). Para hallar más fácilmente la constante de disociación y el número de receptores, se recurre a la *representación de Scatchard*, que es una transformación lineal de la ecuación [3] (fig. 2-1 *B*).

El método de fijación de radioligandos permite cuantificar la afinidad de un fármaco no marcado, mediante el análisis del fenómeno de competencia que se establece entre dos fármacos que poseen afinidad por un mismo receptor. Si uno de los fármacos (A) presenta una alta afinidad conocida y se utiliza en forma radiactiva, la capacidad de inhibición del otro fármaco (I), no marcado, frente a la fijación de A es un indicador de la afinidad de I por el receptor. El perfil de competición se obtiene cuantificando el porcentaje de la fijación de una concentración constante de A que va quedando en la muestra a medida que se le añaden concentraciones crecientes de I en forma no radiactiva. La disminución de la fijación específica de A es proporcional al aumento de la concentración de I, y esta relación

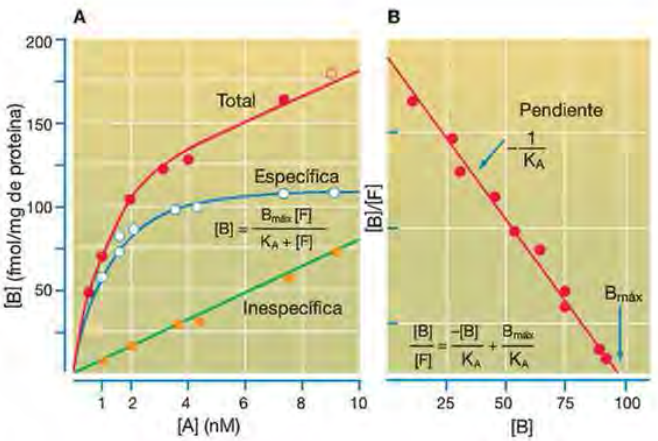


Figura 2-1 Curvas de fijación de un radioligando a su receptor. **A.** Saturación de la fijación de un ^{3}H-ligando A en un tejido. El tejido es incubado con el ligando a concentraciones crecientes, estando A solo (fijación total) o con una concentración elevada de otro ligando no radiactivo (fijación inespecífica, no saturable). La fijación específica o saturable resulta de la diferencia entre ambos valores: total menos inespecífica. **B.** Representación de Scatchard de la fijación específica, según los datos obtenidos en **A**. B: fármaco unido a receptor; F: fármaco libre; la pendiente representa el negativo de la afinidad y la abscisa en el origen expresa el número total de receptores $B_{máx}$.

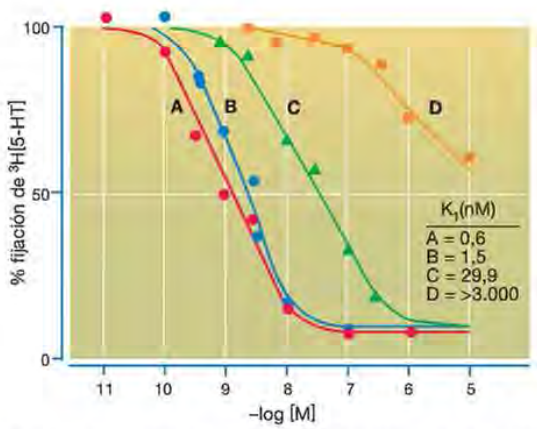


Figura 2-2 Inhibición producida por los fármacos A, B, C y D sobre la fijación del ligando 5-HT a un receptor. Las curvas de desplazamiento corresponden a la existencia de ligandos que compiten por la fijación con afinidades diferentes (v. valores de Ki). *(Tomado de Pazos A, Palacios JM. Brain Res 1985; 346: 205-230, con autorización.)*

adopta una curva en forma de S invertida cuando se representa en forma semilogarítmica (fig. 2-2). La concentración capaz de producir el 50% de desplazamiento es la IC_{50}. La constante de inhibición (K_i) indica la afinidad de I:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+\frac{[A]}{K_A}} \qquad [4]$$

Además de determinar la afinidad de un fármaco por el receptor, los estudios de competición, repetidos para una serie de fármacos, permiten elaborar el *perfil de afinidades farmacológicas* por un receptor determinado, lo que le confiere una identidad propia. Este tipo de análisis tiene especial interés para: *a)* confirmar que un nuevo producto, que en estudios funcionales parece actuar mediante un receptor determinado, se fija de manera específica a él, y *b)* detectar subtipos de receptores, basándose en el diferente orden de afinidades (K_i) frente a un mismo radioligando en diferentes tejidos (v. apartado I, 4).

3. Estados de actividad del receptor. Concepto de fármaco agonista y antagonista

El mero hecho de que un fármaco interactúe de forma específica y con elevada afinidad con un receptor no es motivo suficiente para que, de dicha interacción, surja una acción farmacológica. Para que ello ocurra es preciso que el fármaco tenga el poder de modificar la molécula receptora en la forma necesaria, con el fin de que se desencadene un efecto. Se define como *eficacia* de un fármaco la capacidad de este para, a partir de la interacción con el receptor, modificar diversos procesos de transducción de respuesta celular y generar una respuesta biológica. El fármaco que presenta esta característica recibe el nombre de *agonista*, y el que no la presenta, es decir, que se une al receptor, pero no lo activa, *antagonista*. Con frecuencia, pequeños cambios en la estructura de un fármaco modifican su eficacia.

Por definición, tanto los fármacos agonistas como los antagonistas se fijan a un mismo receptor, por cuya ocupación pueden competir. Sin embargo, existen diferencias entre las propiedades de la unión de los agonistas y los antagonistas, tanto en lo que se refiere a la afinidad como a la influencia de otros factores físicos o químicos. De hecho, el antagonista no ocupa necesariamente el mismo sitio que el agonista en la molécula receptora. Las diferencias entre la unión de agonistas y antagonistas se comprenden mejor si se tiene en cuenta la existencia de *dos estados de actividad para un mismo receptor, «inactivo» (R^i) y «activo» (R^*)*, dependientes de cambios conformacionales en la molécula. En ausencia de ligando, el equilibrio favorece de forma muy marcada al estado inactivo. Asumiendo que un fármaco A tiene capacidad de unirse a ambos estados, se pueden definir sus correspondientes constantes de disociación en el equilibrio, K_{AR^i} y K_{AR^*}, respectivamente. En este sentido, un fármaco *agonista* es aquel que presenta una afinidad más alta por R^* que por R^i ($K_{AR^i} > K_{AR^*}$), en tanto que un *antagonista* no modifica el equilibrio entre ambos estados ($K_{AR^i} = K_{AR^*}$). Una tercera posibilidad estaría representada por aquellos fármacos con una especial afinidad por el estado inactivo R^i ($K_{AR^*} > K_{AR^i}$): estos fármacos se conocen como *agonistas inversos* y su perfil de actividad farmacológica se estudiará más adelante (v. apartado II, 2.5). Por tanto, se asume que los fármacos agonistas de un receptor lo estabilizan en el estado activo R^*, originando, para un mismo sistema celular, respuestas idénticas.

Los avances recientes en el conocimiento de la transducción molecular están permitiendo un conocimiento más completo de la naturaleza de la eficacia farmacológica: en virtud de ello, se ha propuesto que, en función del sistema celular analizado, un receptor puede adoptar una variedad de estados conformacionales o de actividad diferentes, dependientes, en parte, del fármaco que se una a él. La variedad y complejidad de respuestas farmacológicas originadas por este fenómeno está obligando a revisar el binomio clásico agonista-antagonista (v. apartado II, 4.3).

4. Subtipos de receptores

Un ligando agonista L puede ejercer una gran variedad de efectos fisiológicos y farmacológicos en función de los diversos sistemas (órganos y tejidos) en los que actúe. Si se demuestra que algunas de estas acciones son imitadas de forma selectiva por un grupo A de fármacos de su misma familia, y otras acciones lo son por otro grupo B de congéneres, puede sugerirse que L y las sustancias A actúan sobre un subtipo de receptor distinto del que ocupan, en el segundo caso, el propio L y sus congéneres B. El hallazgo de antagonistas selectivos para unos y otros efectos confirma la existencia de dichos subtipos (p. ej., receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina).

La diferenciación funcional de subtipos de receptores se realiza con mayor seguridad mediante el análisis del rango de potencia de una serie de agonistas o antagonistas. Dicho rango puede obtenerse bien mediante métodos funcionales que valoran la respuesta biológica, analizando el orden de potencias frente a diversos efectos, o mediante los estudios de fijación de radioligandos, valorando el orden de afinidades (K_i) mostradas por los diversos fármacos en curvas de competición. La existencia de subtipos de receptores, sugerida por estos análisis funcionales y radiométricos, se ha visto plenamente confirmada por los estudios de biología molecular, que han permitido identificar la secuencia aminoacídica y el patrón estructural de la mayoría de los receptores implicados en la señalización de respuestas biológicas (v. cap. 3).

Esta multiplicidad receptorial, que obedece probablemente a la necesidad de una diversificación de las respuestas funcionales, presenta un gran interés desde el punto de vista farmacológico, pues permite la búsqueda y el desarrollo de fármacos que modifiquen selectivamente una determinada función biológica.

II. Interacciones entre fármacos agonistas y antagonistas

1. Acciones de los fármacos agonistas

Aunque existen diversas teorías para explicar las relaciones entre ligando y receptor, la más aceptada es, sin duda, la basada en el modelo ocupacional, es decir, en la asunción de que el efecto farmacológico es función de la cantidad de receptores ocupados.

1.1. Relación entre ocupación de receptores y respuesta farmacológica

Los efectos inducidos por los fármacos agonistas reproducen fundamentalmente las respuestas fisiológicas mediadas por el receptor en el sistema estudiado. Asumiendo que la combinación de un agonista A con el receptor R genera un estímulo del tipo «todo o nada», la intensidad del efecto farmacológico, E_A, producido por A como consecuencia de la formación del complejo AR, define el grado de *eficacia* del fármaco. La magnitud de la respuesta de A es una función positiva, pero no necesariamente lineal, del grado de ocupación de receptores:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left(e \cdot \frac{AR}{R_t}\right) \qquad [5]$$

donde $E_{máx}$ = *efecto máximo* y e = *eficacia*.

De las ecuaciones [2] y [5] se deduce que:

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{e\frac{[A]}{K_A + [A]}\right\} \qquad [6]$$

La naturaleza de la función f depende de los fenómenos de transducción de la respuesta ligados a los mecanismos moleculares que convierten la activación del receptor por el agonista en un efecto dado (v. cap. 3). Se observa habitualmente un factor de multiplicación desde la proporción de receptores ocupados (y activados) hasta la respuesta final. Y la diversidad en el comportamiento de estos mecanismos de transducción es la responsable de que la función f, que relaciona ambos parámetros, sea, con frecuencia, no lineal. Surge así el concepto de *receptores de reserva* para definir la población de receptores cuya ocupación no es necesaria para lograr el efecto máximo. Esta ausencia de linealidad indica que un fármaco agonista puede alcanzar el efecto máximo *sin necesidad de ocupar todos los receptores* del sistema: este tipo de fármaco se conoce como *agonista puro o completo*.

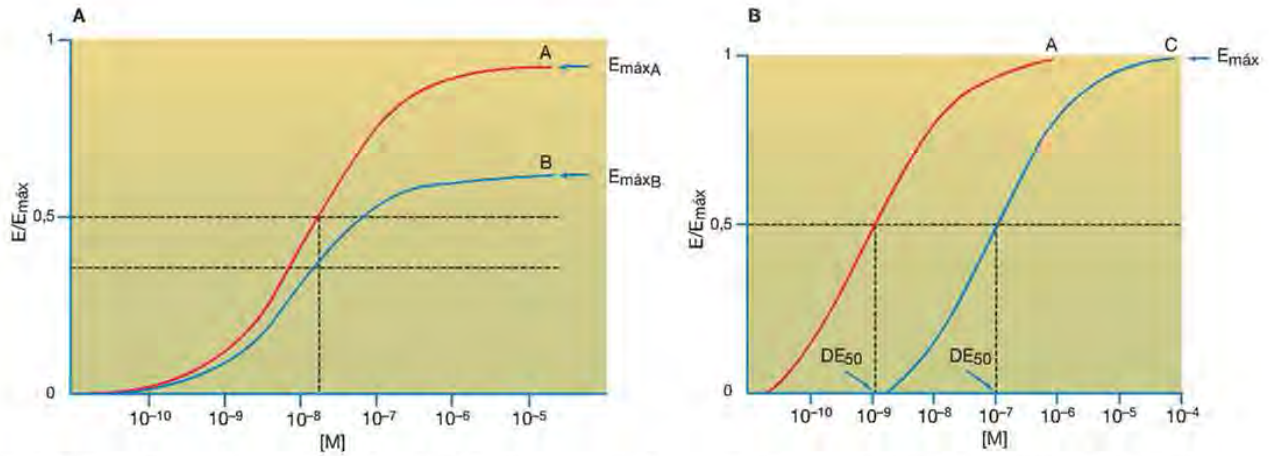


Figura 2-3 Curvas dosis-respuesta correspondientes a fármacos agonistas. En el eje de abscisas, se representa la concentración de fármaco en escala logarítmica, mientras que el de ordenadas recoge la respuesta funcional obtenida. **A.** Comparación de las curvas correspondientes a dos agonistas (A y B) de igual potencia (DE_{50}), pero de diferente eficacia: A es un agonista completo, mientras que B se comporta como un agonista parcial. **B.** Curvas dosis-respuesta de dos agonistas (A y C) de similar eficacia ($E_{máx}$), pero de distinta potencia (A > C).

La eficacia (e) es una magnitud relacionada, por una parte, con el número total de receptores existentes en el sistema y, por otra, con la capacidad intrínseca de A para generar el estímulo. Por ello, puede considerarse que:

$$e = \varepsilon \cdot R_t \qquad [7]$$

donde ε es una constante propia del fármaco, que indica su capacidad de estímulo por unidad receptora y que se denomina *eficacia intrínseca*. El valor de ε guarda una íntima relación con la proporción relativa de complejos AR* (uniones a receptor activo) formados, es decir, con la *ratio* AR^*/AR^i.

Combinando las ecuaciones [6] y [7],

$$\frac{E_A}{E_{máx}} = f\left\{\frac{\varepsilon \cdot R_t \cdot [A]}{K_A - [A]}\right\} \qquad [8]$$

que es la ecuación fundamental de las relaciones ocupación-respuesta farmacológicas. De esta ecuación se deduce que la respuesta farmacológica depende de dos variables ligadas al propio fármaco A, ε y K_A, y de otras dos dependientes del tejido o sistema estudiado, f y R_t.

1.2. Curva dosis-efecto

La representación gráfica de la magnitud de la respuesta farmacológica (como fracción del efecto máximo alcanzable) en función de la concentración de un agonista (puro) A origina una curva dosis-respuesta. Las propiedades de dicha curva se analizan clásicamente a partir de la ecuación [6] y suponiendo que f sea lineal. En este caso, si la concentración se expresa en forma aritmética, la curva es hiperbólica, comienza en el origen y se aproxima asintóticamente a $E_{máx}$. Si la concentración de A se expresa en forma logarítmica, la representación adquiere la forma de una curva sigmoidea simétrica que se acerca asintóticamente al valor 0 y al valor máximo (fig. 2-3 A y B); es simétrica aproximadamente en el punto en el que se consigue el 50% del efecto máximo, obteniéndose en dicho punto la pendiente máxima de la curva: en esa porción central, la curva se aproxima a una línea recta. Una representación doble recíproca origina una transformación en forma de recta.

La posición lateral de la curva a lo largo del eje de abscisas indica la *potencia* y se relaciona con la afinidad del fármaco por su receptor (v. fig. 2-3). A mayor potencia, menor cantidad de fármaco se necesitará para conseguir un efecto determinado. En el caso teórico en que f sea lineal, de acuerdo con [6],

$$E_A = \frac{1}{2} E_{máx} \text{ cuando } K_A = A,$$

es decir, la concentración de fármaco necesaria para conseguir la mitad del efecto máximo expresa la K_A y, por lo tanto, la afinidad funcional. Dicha concentración se denomina *dosis eficaz 50 o* DE_{50}.

La pendiente de la curva indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta. Por último, el efecto máximo alcanzado se relaciona con la capacidad de producción de la respuesta farmacológica (v. fig. 2-3 A); para un mismo sistema, *dicho efecto máximo puede considerarse como un indicador de la eficacia.*

2. Acciones de los fármacos antagonistas

Cuando dos fármacos, A y B, poseen afinidad por un mismo receptor y actúan de forma simultánea, se interfieren mutuamente para ocupar el receptor. En un sistema determinado, si la eficacia intrínseca ε_B de B es menor que la ε_A de A, la ocupación de receptores por parte de B restará intensidad al efecto que conseguiría A si actuase solo. El fármaco B se convierte entonces en un antagonista competitivo de A. La interacción de ambos fármacos con los receptores será:

$$[A]+[B]+[R] \rightleftharpoons [AR]+[BR] \rightarrow \text{Efecto}$$

y el efecto total resultante de la acción de A y B será:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B[A] + \varepsilon_B \cdot R_t \cdot K_A[B]}{K_A K_B + K_B[A] + K_A[B]}\right) \qquad [9]$$

2.1. Antagonistas puros o neutros

Los fármacos antagonistas puros no modifican el equilibrio preexistente entre los estados activo e inactivo del receptor, porque muestran idéntica afinidad por ambos ($K_{AR^i} = K_{AR^*}$).

Si se representa gráficamente la relación entre el efecto conseguido por dosis crecientes del agonista A con varias concentraciones

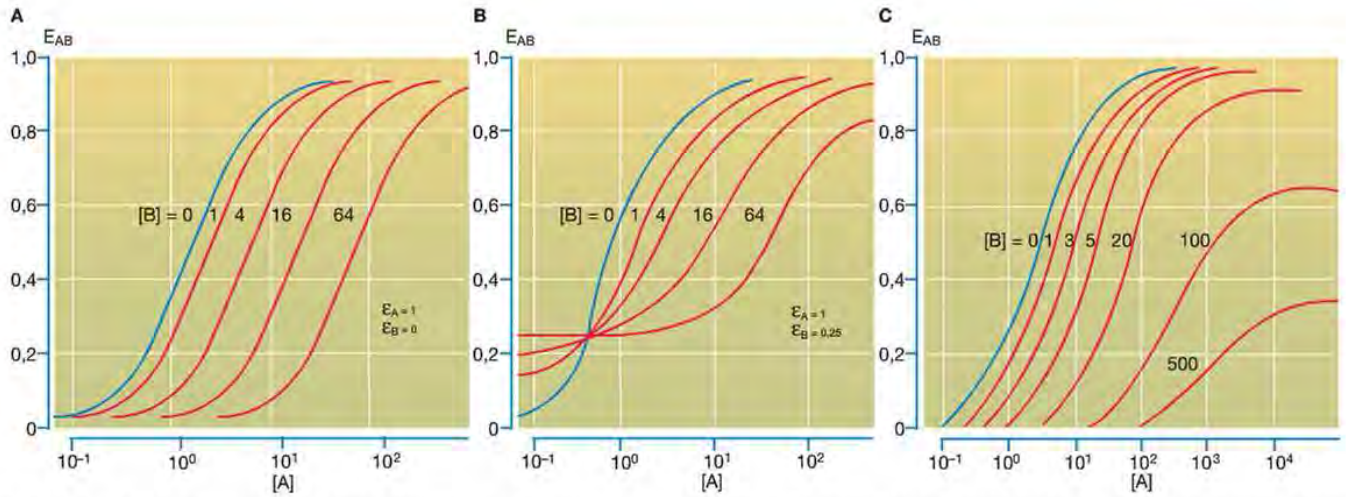


Figura 2-4 Curvas teóricas dosis-efecto obtenidas mediante asociación de concentraciones crecientes del agonista completo A con concentraciones fijas de un antagonista B puro **(A),** de un agonista B parcial **(B)** o de un antagonista B no competitivo **(C)** sobre la respuesta farmacológica provocada por un agonista A *(en azul). (Tomado de Kenakin TP, 1997, con autorización.)*

constantes del antagonista puro B ($\varepsilon_B = 0$), se obtiene una familia de curvas que alcanzan, todas ellas, el máximo efecto posible: el antagonismo es vencible con solo aumentar suficientemente la dosis del agonista. Las curvas tienen la misma forma desde el origen y son paralelas (fig. 2-4 *A*), y la ecuación [9] se convierte en:

$$\frac{E_{AB}}{E_{máx}} = f\left(\frac{\varepsilon_A \cdot R_t \cdot K_B[A]}{K_A K_B + K_B[A] + K_A[B]}\right) \qquad [10]$$

Si, para un agonista A, A_1 es la concentración capaz de producir una respuesta determinada en ausencia del antagonista B, y A_2 es la concentración necesaria para producir esa misma respuesta en presencia de B, comparando [6] y [10] y denominando dr a la razón de concentraciones A_2/A_1, se obtiene finalmente:

$$\log (dr - 1) = \log [B] - \log K_B \qquad [11]$$

que define una recta conocida como recta de Schild. El análisis de esta recta permite determinar la naturaleza competitiva del antagonismo y calcular la constante de afinidad del antagonismo. Cuando $dr = 2$, $-\log K_B\ (pK_B) = -\log [B]$; esto corresponde al valor de pA_2, un parámetro empírico que estima la afinidad del antagonista.

2.2. Agonistas parciales

Los fármacos agonistas parciales presentan niveles bajos de eficacia y requieren ocupar una elevada proporción de receptores para desencadenar sus efectos. Así, producirán cierto efecto farmacológico cuando se administren solos, aunque sin alcanzar el efecto máximo de los agonistas completos. Si actúan simultáneamente con otro agonista de mayor eficacia, el efecto resultante de las acciones de ambos mostrará una familia de curvas como la representada en la figura 2-4 *B:* las curvas se cruzan en el punto que corresponde a la eficacia máxima del agonista parcial. La respuesta al agonista completo o puro en concentraciones por debajo de las que corresponden al punto de cruce, en presencia del agonista parcial, no llega a ser aditiva. En concentraciones de agonista puro por encima del punto de cruce, la respuesta total será inferior a la que correspondería si no estuviera presente el agonista parcial: es entonces cuando el agonista parcial muestra su capacidad antagonista, que será tanto mayor cuanto más elevada sea su concentración; el antagonismo, en cualquier caso, es vencible.

2.3. Antagonismo no competitivo

Cuando el antagonista B actúa sobre un sitio de fijación íntimamente relacionado con el receptor, pero diferente del de reconocimiento del agonista, se produce un fenómeno de antagonismo no competitivo. En este caso, la acción del agonista queda anulada, sin que el incremento de su concentración permita alcanzar una ocupación máxima de receptores. Las curvas dosis-respuesta obtenidas por A en presencia de B pueden variar de forma considerable en función del tejido utilizado debido a la distinta eficiencia del acoplamiento entre estímulo y respuesta. Sin embargo, a medida que se incrementa la concentración del antagonista, el desplazamiento hacia la derecha se acompaña de una progresiva reducción del efecto máximo (fig. 2-4 *C*).

2.4. Antagonismo irreversible

El antagonismo irreversible se produce cuando la fijación del antagonista al receptor es muy intensa, por ejemplo, en uniones de tipo alquilo. Este antagonismo es dependiente del tiempo, puesto que, cuanto más prolongado sea el contacto del tejido con el antagonista, mayor será la magnitud del antagonismo. Los antagonistas irreversibles generan curvas dosis-respuesta similares a las de los antagonistas no competitivos.

2.5. Antagonismo negativo (agonismo inverso)

Los agonistas inversos (o antagonistas negativos) producen un efecto farmacológico opuesto al generado por los agonistas puros, dado que tienen afinidad preferente por el estado inactivo del receptor. La curva de respuesta de un agonista inverso se ve desplazada a la derecha por la presencia tanto de un antagonista competitivo como de un agonista puro (fig. 2-5).

2.6. Otros antagonismos

Cuando dos fármacos, A y B, actúan sobre diferentes receptores generando respuestas sobre un mismo sistema efector, puede suceder que de la interacción de B con su receptor resulte una acción que impida o interfiera en la respuesta provocada por A al unirse al suyo. En este caso se produce un antagonismo funcional, en el que B se comporta como un antagonista no competitivo, produciéndose una depresión del efecto máximo alcanzado.

El antagonismo químico no está relacionado con la interacción entre fármaco y receptor, sino que se debe al hecho de que el antagonista

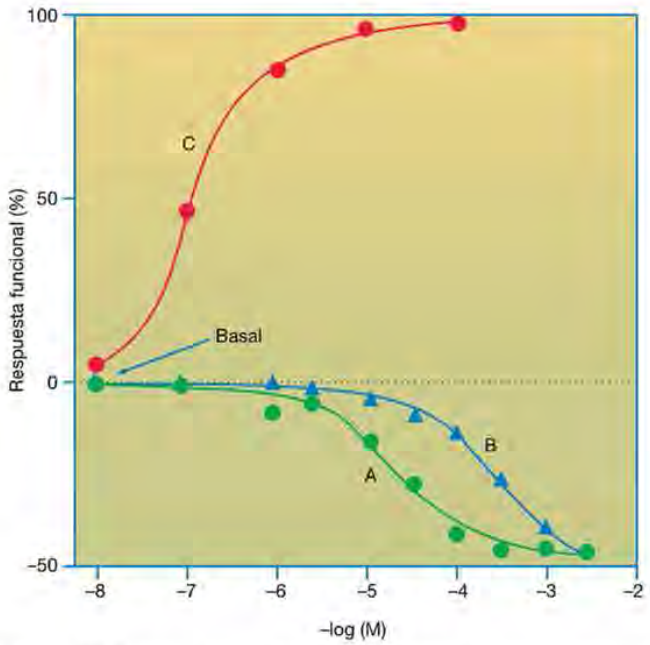


Figura 2-5 Curvas teóricas dosis-efecto correspondientes a un agonista inverso solo (A) y en presencia de un agonista puro (positivo) del mismo sistema receptorial (B). A efectos comparativos, se muestra también la curva correspondiente al agonista puro (C). La respuesta funcional cuantificada corresponde a la inhibición en la formación de AMP cíclico mediada por receptores cannabinoides. *(Figura elaborada con datos tomados de Mato S, Pazos A y Valdizán E. Eur J Pharmacol 2002; 443: 43.)*

reacciona químicamente con el agonista, neutralizándolo e impidiendo, por lo tanto, que pueda ejercer sus efectos.

3. Modulación alostérica

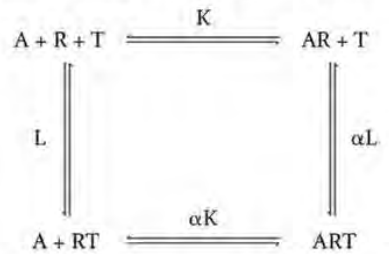
Los moduladores alostéricos son aquellas moléculas que se unen al receptor en un sitio distinto al del ligando endógeno y modifican la fijación o el efecto producido por el ligando endógeno o por los agonistas. La consecuencia final puede ser desde una inhibición completa (con una curva de modulación similar a la descrita para el antagonismo no competitivo) a una potenciación del efecto del agonista, bien por modificar las características de fijación del agonista o por modular la interacción del receptor con elementos intracelulares implicados en la respuesta final (v. cap. 3).

Los fenómenos de dimerización de receptores representan un nuevo escenario para los mecanismos de modulación alostérica. La fijación del agonista (o del ligando endógeno) a uno de los monómeros puede producir un cambio conformacional en el dímero, que alteraría el sitio de fijación en el otro monómero, comportándose el agonista, a su vez, como un modulador alostérico. Esto es especialmente relevante en el caso de los heterodímeros, es decir, la presencia en los sistemas biológicos de agregados multimoleculares que contengan diversos receptores. La relevancia farmacológica de este fenómeno, un tema de particular interés en la actualidad, sobre todo como posibles dianas para el desarrollo de fármacos, se discute en el capítulo 3 y se irá mencionando en los capítulos en donde la modulación tenga significado farmacológico.

4. Relaciones entre estados de actividad y eficacia

4.1. Espectro de eficacia farmacológica. El modelo ternario

Como ya se ha comentado, el grado de eficacia de un fármaco depende de su capacidad para modificar los procesos de transducción molecular asociados al receptor al que se une. En el caso de receptores que requieren acoplamiento a transductores proteicos (T) para generar efecto (como es el caso de las proteínas G), la forma activa del receptor se corresponde con la unión RT. El análisis de la interacción entre esta familia de receptores y sus ligandos ha dado lugar al conocido como modelo ternario de generación de respuesta, en el que dicha generación depende, fundamentalmente, de la formación de complejos ternarios ligando-receptor-transductor:



siendo T la proteína transductora, K la constante de disociación en el equilibrio del fármaco y α una constante que define el equilibrio de la interacción.

Esta constante guarda una clara relación con los parámetros f y ε definidos previamente. La respuesta fisiológica del sistema viene, pues, definida por la suma de los efectos inducidos por los complejos ternarios ART y los preacoplados RT. Y el agonista (ya sea completo o parcial) favorece la formación y estabilización del complejo ternario ($\alpha > 1$), siendo su nivel de eficacia proporcional a la fracción de receptores en forma de ART (ART/R_t). El antagonista puro no modifica el equilibrio total entre los diversos elementos del ciclo ($\alpha = 1$). En cambio, el agonista inverso (ya sea total o parcial) favorece el desacoplamiento de los complejos RT preexistentes ($\alpha > 1$), incrementando así la concentración de T libre.

La formulación del modelo se complica de forma adicional si se asume la existencia de dimerización de receptores, mencionada anteriormente (v. apartado II, 3), sobre todo en el caso de la heterodimerización (v. cap. 3).

4.2. Actividad constitutiva

En este modelo, puede existir un cierto grado de isomerización espontánea desde R^I hasta R^*, con la consiguiente respuesta funcional en ausencia de ligando. Para algunos receptores asociados a proteínas G, se ha demostrado que la mutación de ciertos aminoácidos de su secuencia da lugar a la generación de respuesta efectora en ausencia de agonista. En este mismo sentido, es de especial interés la identificación de mutaciones activadoras en la secuencia de receptores dependientes de proteína G en algunas entidades patológicas caracterizadas por una notable hiperfunción de sistemas efectores. De hecho, la observación de las respuestas funcionales de los agonistas inversos requiere la asunción de un cierto estado de activación basal del sistema en el que se estudian. En condiciones normales, la mayoría de los receptores están en estado inactivo R^I, el nivel de actividad constitutiva *in vivo* es habitualmente mínimo y ello explica que los efectos de muchos agonistas inversos hayan sido inicialmente identificados como correspondientes a antagonistas puros. El grado de actividad constitutiva para un determinado receptor puede variar en función del tejido o sistema en el que se encuentre, dependiendo, fundamentalmente, del mecanismo de transducción al que esté acoplado. Aunque es todavía prematuro establecer la relevancia real de la actividad constitutiva en la dinámica de activación receptorial, este concepto hace necesario introducir un factor más de complejidad en el modelo ternario: la capacidad de isomerización espontánea de R, caracterizada por una constante (J). Así, la eficacia de un agonista en el modelo ternario modificado depende del producto de dos constantes farmacológicas (β y α), una que define el efecto del fármaco sobre el equilibrio $R^I \leftrightarrow R^*$ y otra que caracteriza su influencia sobre el equilibrio $R^* \leftrightarrow R^*T$. La formulación del modelo ternario modificado se expone a continuación:

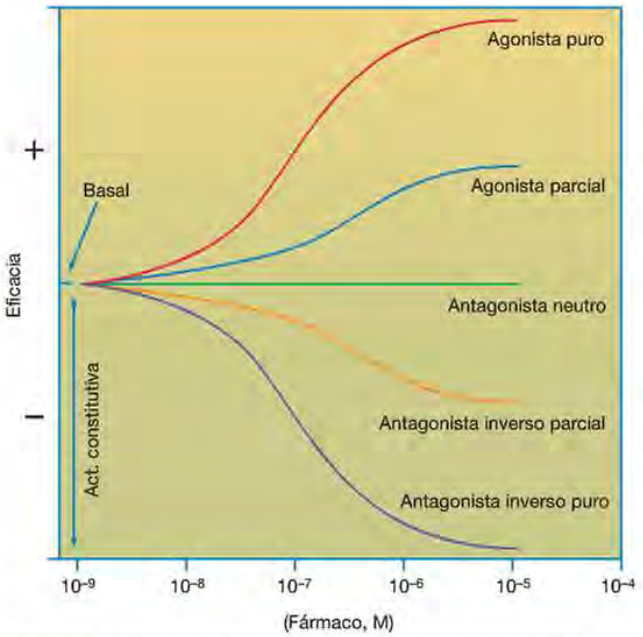
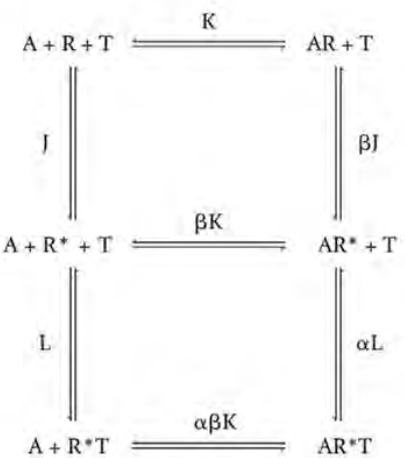


Figura 2-6 Curvas teóricas dosis-respuesta correspondientes a los diversos tipos de fármacos clasificados según su nivel de eficacia positiva (+) o negativa (–). Obsérvese que esta distribución de respuestas implica la existencia de actividad constitutiva en el sistema. *(Modificado de Kenakin T. Pharmacol Rev 1996; 48: 413-463, con autorización.)*



Se puede concluir, pues, que el espectro de actividad de un fármaco puede abarcar desde la máxima eficacia en la generación de la respuesta fisiológica (formación del complejo ternario, agonista puro) hasta la máxima eficacia en el proceso de desacoplamiento del transductor, originándose la respuesta contraria (agonista inverso). Entre estos extremos se encuentra, en el punto medio, el antagonista puro y, a ambos lados, los agonistas parciales directos o inversos, en función de su diversa eficacia intrínseca (positiva o negativa) (fig. 2-6).

4.3. Hacia un nuevo concepto de eficacia farmacológica: selectividad funcional agonista-dependiente

Aunque, en la concepción clásica, todos los agonistas de un receptor determinado inducen su estabilización en un mismo estado activo, los datos más recientes ponen en evidencia que la generación de la respuesta puede ser mucho más compleja, de forma que los agonistas de un sistema no necesariamente replican de forma mimética las respuestas del ligando natural: distintos agonistas de un mismo receptor pueden estabilizarlo en distintos estados conformacionales. Es obvio que la respuesta final de un agonista en diversos sistemas celulares varía en función de la presencia o no de una vía de señalización concreta: en este sentido, asumiendo que la unión de un ligando a un receptor puede activar una variedad de posibles efectores celulares (E_1 a E_n), las diversas conformaciones del receptor estabilizadas por cada ligando producirán diferentes cambios en las regiones del receptor que interactúan con las moléculas transductoras, lo que, finalmente, dará lugar a respuestas heterogéneas. Es decir, es el agonista unido al receptor el que «selecciona» la/s vía/s de señalización y el/los efector/es que se modula/n (fig. 2-7). Este fenómeno, habitualmente conocido como «selectividad funcional», ha recibido otras denominaciones, como «señalización dependiente del agonista», «agonismo tipo *proteánico*» o «eficacia colateral».

Aunque aún no es posible afirmar que la selectividad funcional sea relevante para todos los sistemas, este planteamiento teórico abre una vía importante al desarrollo de fármacos cada vez más selectivos únicamente hacia determinados efectos de un sistema determinado. El hecho de que haya ligandos que estabilizan de forma selectiva solo algunas de las posibles conformaciones del receptor, unido a la existencia de diversos grados de actividad constitutiva en función del mecanismo de transducción acoplado, obliga a relativizar la clasificación entre agonistas y antagonistas (v. fig. 2-7): algunas moléculas pueden comportarse como agonistas o antagonistas según las vías de señalización (y, por tanto, el efecto final) que se analicen y el grado de actividad constitutiva que se asocie a cada una de ellas. Como ejemplos de ello, se pueden citar el caso de los receptores β-adrenérgicos, donde algunos fármacos considerados habitualmente como bloqueantes (propranolol) se comportan como agonistas inversos para las respuestas mediadas por proteínas Gs y como agonistas para las respuestas del receptor mediadas por ERK; o algunos antagonistas del receptor histamínico H_3 (proxifano), que puede adoptar todas las posibilidades de comportamiento funcional (desde agonista inverso hasta agonista puro) en función del sistema biológico sobre el que interactúe. Como consecuencia de todos estos procesos, la eficacia de un ligando sobre su receptor, que clásicamente se había considerado lineal, se vislumbra como pluridimensional.

III. Cambios dinámicos en los receptores. Aspectos fisiológicos y patológicos

1. Regulación de receptores

Los receptores poseen un ciclo biológico determinado, de forma que su *turnover* o velocidad de recambio está definido por el equilibrio entre los procesos de síntesis, movimiento y desintegración, dentro de sus sistemas específicos de regulación. En lo que se refiere a la densidad, esta regulación puede ser por incremento *(up-regulation)* o por disminución *(down-regulation)*. La modificación del número de receptores no es el único mecanismo de regulación: aunque no varíe la cantidad, puede haber modificaciones en la afinidad o, lo que es más importante, en la capacidad para convertir la ocupación del receptor en respuesta biológica.

A continuación se describen los diversos tipos de desensibilización e hipersensibilidad de receptores. Los mecanismos moleculares desencadenantes de estas respuestas se estudian en el capítulo 3.

1.1. Desensibilización de receptores

Es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando como resultado de la acción de este ligando sobre la célula. La desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática celular: determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. En farmacología,

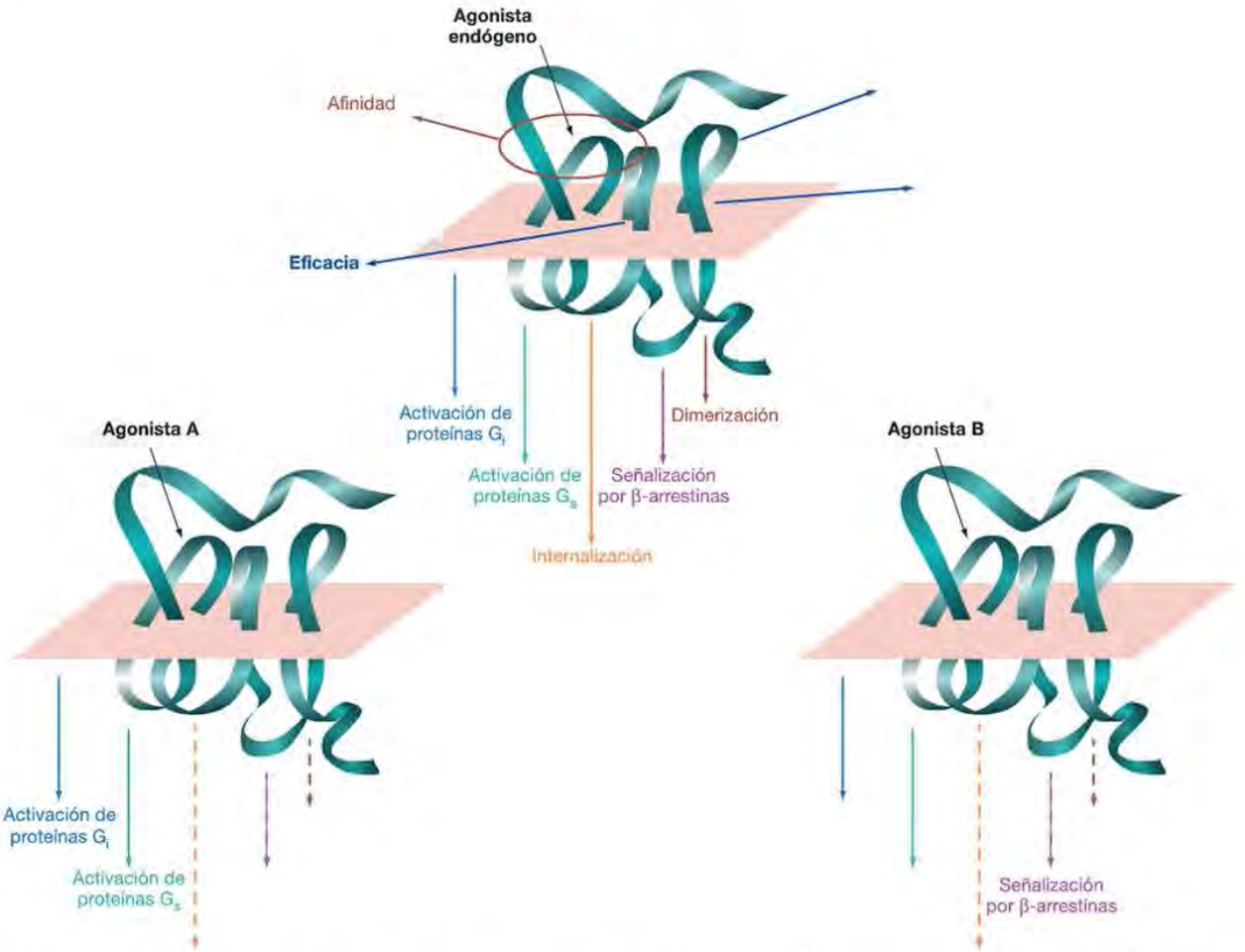


Figura 2-7 Representación esquemática de la selectividad funcional dependiente de agonista, para el caso de los receptores acoplados a proteínas G. El agonista endógeno puede modificar la conformación del receptor de tal modo que se activen todos sus posibles mecanismos efectores en la célula huésped (proteínas G de diverso tipo, β-arrestinas, internalización al citosol, dimerización); por el contrario, diversos agonistas (A, B) pueden estabilizar el receptor en una conformación que active solo algunos de estos efectores *(línea continua)*, pero no otros *(línea discontinua)*. *(Modificado de Kenakin, 2007.)*

la desensibilización proviene de la acción del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida, se denomina también *tolerancia aguda* o *taquifilaxia*, y si lo hace de forma lenta en el curso de días, *tolerancia crónica*. Los cambios que son responsables de las respuestas de desensibilización pueden afectar a cualquiera de los eslabones de la cadena de generación de respuesta (receptor, elementos celulares implicados en el proceso de acoplamiento funcional, efectores finales).

Se habla de *desensibilización homóloga* cuando la presencia del ligando afecta únicamente a la capacidad de respuesta del receptor ocupado por dicho ligando. Esta desensibilización puede conllevar: *a)* una inhibición del acoplamiento entre el receptor y los elementos de transducción de respuesta; *b)* una reducción en el número de receptores, y *c)* una disminución en la afinidad.

En la *desensibilización heteróloga* se produce una pérdida de respuesta no solo a la acción del ligando, sino también a la de agonistas de otros receptores. Por lo tanto, la reducción de la respuesta se debe a cambios en elementos comunes a diversos tipos de agonistas.

1.2. Hipersensibilidad de receptores

Es el incremento de respuesta de una célula a la acción de un ligando como resultado de la ausencia temporal de acción de dicho ligando sobre la célula. Es un fenómeno fisiológico que se produce con frecuencia cuando se desnerva una vía nerviosa o cuando se bloquea un receptor con fármacos de carácter antagonista, o cuando se depleciona el neurotransmisor de una vía nerviosa. En lo que se refiere al receptor propiamente dicho, se puede observar el aumento de su número como consecuencia de un incremento en el proceso de síntesis o de una disminución de la degradación, o el incremento de la afinidad.

2. Alteraciones de los receptores en patología

Con frecuencia se detectan modificaciones en la densidad o en las propiedades de los receptores en diversos procesos patológicos. En muchas ocasiones, la alteración del receptor es de carácter secundario, bien como respuesta reguladora a cambios en la concentración de su ligando natural, bien como una consecuencia de alteraciones en las poblaciones celulares en las que los receptores se encuentran. Un ejemplo de la primera situación es la disminución de receptores β-adrenérgicos cardíacos en la insuficiencia cardíaca congestiva, como consecuencia de la hiperestimulación simpática mantenida. La pérdida de receptores de diversos neurotransmisores cerebrales en ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, ilustra la segunda posibilidad. Pero existen otras entidades patológicas que están causadas primariamente

por alteraciones en los receptores o en sus sistemas efectores. Entre ellas se incluyen las enfermedades en las que se han identificado anticuerpos contra los receptores: este es el caso de la miastenia grave, causada por un déficit inmunitario de receptores colinérgicos nicotínicos, o ciertas formas de diabetes mellitus, en las que existe una depleción de receptores de insulina de origen autoinmune. Por otra parte, existen diversos casos de generación de formas aberrantes de receptores como productos de oncogenes que transforman células normales en neoplásicas. Finalmente, cada vez es más abundante la información sobre la existencia de mutaciones en los genes que codifican la síntesis de varios receptores, implicadas en la patogenia de algunas enfermedades. Un caso particular lo constituye la descripción de varias mutaciones receptoriales que originan un incremento significativo de su activación constitutiva (sin ligando), como la mutación del receptor de TSH identificada en pacientes con adenoma hiperfuncionante de tiroides, entre otros. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que, además de afectar a las moléculas receptoras propiamente dichas, los procesos patológicos presentan también con frecuencia alteraciones de los mecanismos posreceptores que median las respuestas funcionales, ya sean los transductores de señal o los efectores bioquímicos finales: además del papel de la subunidad Gsα como diana de la toxina colérica a nivel intestinal, se pueden citar alteraciones más específicas, entre ellas la relación entre mutaciones de la subunidad Gsα y ciertas enfermedades, como algunos adenomas hipofisarios o una variante de seudohiperparatiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

Bylund DB, Yamamura HI. Methods for receptor binding. In: Yamamura HI, Enna SJ, Kuhar MJ, editors. Methods in neurotransmitter receptor analysis. New York: Raven Press; 1990.

Denis C, Saulière A, Galandrin S, Sénard J-M, Galés C. Probing heterotrimeric G protein activation: applications tobiased ligands. Curr Pharm Des 2012;18(2):128-44.

Franco R, Casadó V, Mallol J, Ferrada C, Ferre S, Fuxe K, et al. The two-state dimer receptor model: a general model for receptor dimers. Mol Pharmacol 2006;69:1905-12.

García-Sevilla J. Actividad constitutiva del receptor y el fenómeno del agonismo inverso. In: García Sevilla JA, Pazos A, editors. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 49-68.

Gbahou F, Rouleau A, Morisset S, Parmentier R, Crochet S, Lin JS, et al. Protean agonism at histamine H_3 receptors in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:11086-91.

Kenakin TP. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

Kenakin TP. Collateral efficacy in drug discovery: taking advantage of the good (allosteric) nature of 7TM receptors. Trends Pharmacol Sci 2007;28:407-15.

Lefkowitz RJ, Cotecchia S, Samana P, Costa T. Constitutive activity of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. Trends Pharmacol Sci 1993;14:303-8.

Milligan G. G protein-coupled receptor hetero-dimerization: contribution to pharmacology and function. Br J Pharmacol 2009;158:5-14.

Miralles A, García Sevilla JA. Caracterización farmacológica de receptores mediante la unión de radioligandos. In: García Sevilla JA, Pazos A, editors. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 83-104.

Neubig R, Spedding M, Kenakin T, Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification XXXVIII. Update on symbols and terms in quantitative pharmacology. Pharmacol Rev 2003;55:597-606.

Parnot C, Miserey-Lenkel S, Bardin S, Corvol P, Clauser E. Lessons from constitutively activs mutants of G protein-coupled receptors. Trends Endocrinol Metab 2002;13:336-43.

Pazos A. Análisis de la interacción funcional fármaco-receptor: agonismo y antagonismo. In: García Sevilla JA, Pazos A, editors. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003. p. 31-48.

Perez DM, Karnik S. Multiple signalling states of G-protein-coupled receptors. Pharmacol Rev 2005;57:147-61.

Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. Ann Rev Med 2004;55:27-39.

Capítulo 3

Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares

J. Sallés y J. Flórez

Según lo indicado en el capítulo anterior, las moléculas exógenas que denominamos fármacos son activas en el organismo merced a su interacción con moléculas endógenas que se constituyen en dianas terapéuticas. Y destacamos este término porque la terapia es la auténtica razón de ser de la farmacología. La naturaleza de estas dianas es enormemente variada, y el conocimiento de su número, ubicación, estructura y función crece constantemente conforme aumenta nuestro conocimiento de la biología celular y de la patogenia de una enfermedad. Las dianas están situadas en puntos críticos de la vida de las células:

a) Los sistemas de transporte de iones y moléculas a través de membranas biológicas, sean canales iónicos o proteínas transportadoras.
b) Los receptores fisiológicos que intervienen en el reconocimiento de señales intercelulares, sean de localización extracelular o intracelular.
c) Las proteínas transductoras, efectoras y reguladoras que conforman las vías de señalización intracelular, desde la activación del receptor de membrana hasta el último eslabón de la vía.
d) Enzimas intracelulares o extracelulares.

En paralelo con la identificación de las posibles dianas farmacológicas crece el desarrollo de los sistemas de diseño y síntesis de los fármacos, con el objetivo de favorecer su interacción con la diana. En ocasiones son estructuras que se semejan al ligando endógeno, mientras que en otras son moléculas diseñadas en función de la diana. De este modo se obtienen moléculas de estructura química muy diversa más o menos elaboradas, o bien modificaciones de péptidos, proteínas con función de anticuerpo o derivados de oligonucleótidos capaces de perturbar la función del ARN mensajero.

Es lógico que buena parte de las dianas farmacológicas sean los receptores fisiológicos situados en las células para recibir y transformar las señales de los ligandos endógenos que actúan como mediadores de la comunicación intercelular. Estos receptores fisiológicos se localizan: *a)* en la superficie celular o membrana, y reciben señales tanto de moléculas hidrofílicas como lipófilas (aminas, péptidos, aminoácidos, eicosanoides, etc.), y *b)* intracelularmente, y reciben señales de pequeñas moléculas lipófilas (esteroides, tiroxina, vitamina A y sus derivados, etc.). A su vez, los receptores de membrana se clasifican en varias categorías, que se resumen en la figura 3-1.

A efectos didácticos, se analizarán en el presente capítulo:

a) De forma conjunta, las acciones relacionadas con todas las moléculas que intervienen en el transporte a través de membranas biológicas: canales controlados por el voltaje, canales controlados por ligandos y proteínas transportadoras.
b) Acciones relacionadas con la activación de receptores fisiológicos, tanto receptores de membrana como intracelulares.
c) Acciones relacionadas con la inhibición de enzimas.
d) Acciones relacionadas con nuevos mecanismos de acción molecular: funciones de anticuerpo y funciones del ARN mensajero.

I. Acciones relacionadas con proteínas de transporte

Puesto que las membranas biológicas son esencialmente impermeables al agua y a la mayor parte de las moléculas hidrosolubles, como son los iones (H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, etc.), la glucosa, los aminoácidos y los nucleósidos, los sistemas de transporte de solutos, presentes en la membrana celular y en las membranas de los orgánulos intracelulares, son esenciales para el mantenimiento de la vida. En conjunto, se estima que aproximadamente 2.000 genes (un 5% del genoma humano) codifican proteínas constitutivas o reguladoras del transporte de solutos, de forma que cada tipo de célula y cada tipo de orgánulo subcelular dispone de un juego de proteínas de transporte ajustado a sus necesidades de intercambio iónico y metabólico. Dado su papel crucial, no es de extrañar que mutaciones en estas proteínas o defectos en su regulación sean responsables de un buen número de enfermedades humanas, y que constituyan un amplio abanico de dianas para un gran número de fármacos útiles en terapéutica.

Tradicionalmente, las proteínas de membrana implicadas en el transporte de solutos se clasifican en dos grandes grupos: los canales iónicos y las proteínas transportadoras. En la actualidad, se estima que alrededor de 400 genes codifican proteínas constitutivas de canales iónicos y aproximadamente 900 genes codifican proteínas transportadoras. En la figura 3-2 se representan los tipos más importantes.

a) ***Proteínas canales.*** Transportan agua e iones específicos a favor de su gradiente de concentración y de potencial eléctrico (gradiente electroquímico). Los canales iónicos son macromoléculas proteicas que abarcan el grosor entero de la membrana, y conforman en su interior la estructura que permite que un gran número de iones pueda pasar a través de ellos por difusión pasiva y a favor de gradiente electroquímico. Cambios pequeños de conformación de

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

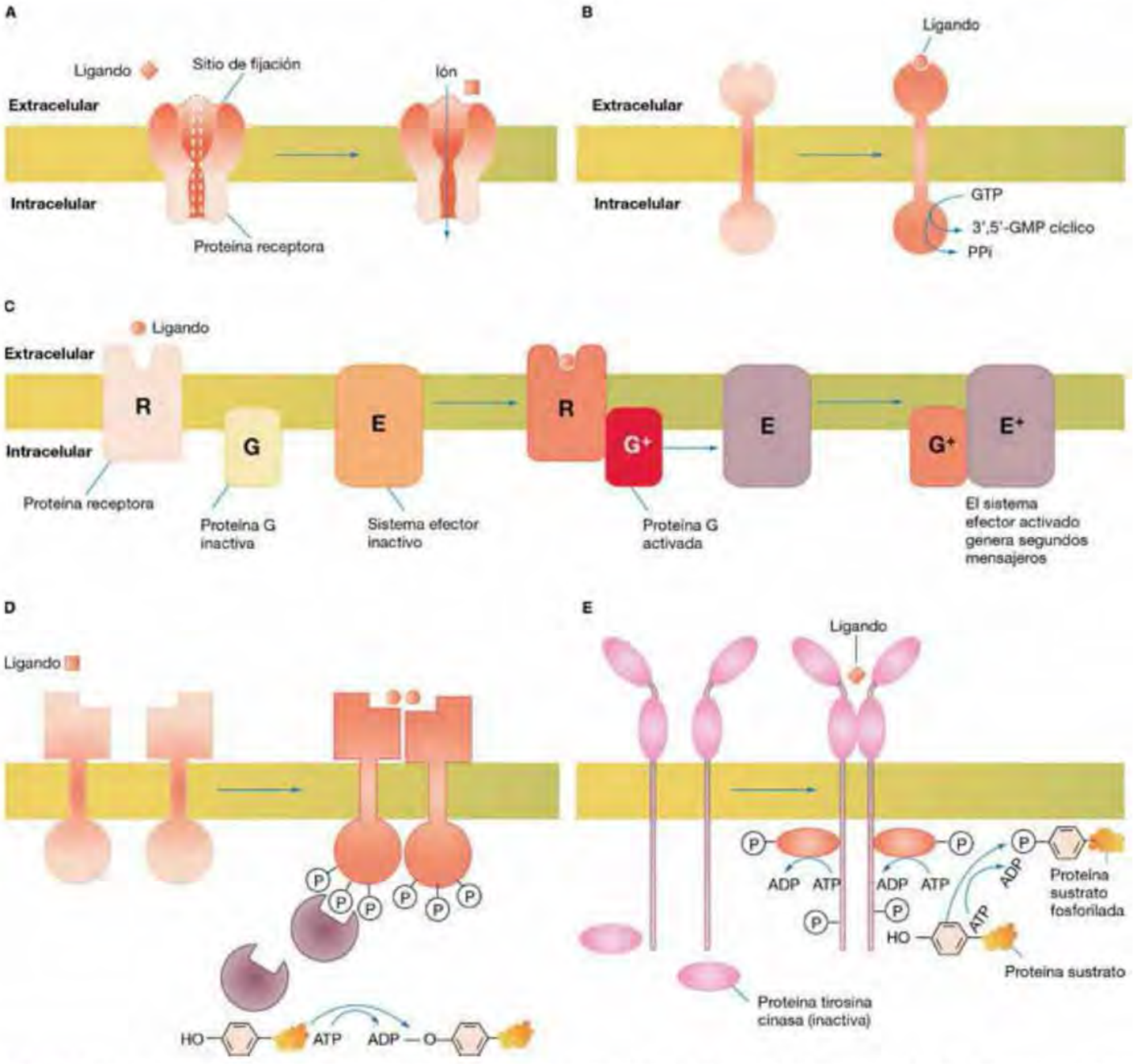


Figura 3-1 Principales modelos de receptores situados en la membrana celular que reciben la influencia de ligandos naturales. **A.** Receptores asociados a canales iónicos: la fijación del ligando altera la conformación del receptor-canal y modifica el flujo de iones que circulan por él; son utilizados por aminas y aminoácidos. **B.** Receptor con actividad enzimática intrínseca (guanilil ciclasa). **C.** Receptores acoplados a proteínas G (GPCR: *G protein-coupled receptors*): la fijación del ligando activa una proteína G, la cual, a su vez, activa o inhibe un sistema enzimático que regula la síntesis de segundos mensajeros, o actúa sobre un canal iónico. Son utilizados por aminas, aminoácidos, péptidos y eicosanoides. **D.** Receptores que poseen actividad enzimática intrínseca tirosincinasa (RTK: *receptors tyrosine kinase*), tirosina fosfatasa y serina/treonina cinasas; son utilizados por péptidos y factores de crecimiento. **E.** Receptores que carecen de actividad intrínseca catalítica, pero están asociados a tirosincinasas, de forma que, cuando el receptor es activado, interactúa con ellas y resulta fosforilado; son utilizados por citocinas, interferones y factores de crecimiento.

la proteína mantienen abierto o cerrado el canal, pero la apertura permite que el paso de iones sea masivo (hasta 10^8 iones/s), lo que demuestra su elevado grado de eficiencia.

b) ***Proteínas transportadoras.*** Facilitan el movimiento de pequeñas moléculas (iones, aminoácidos y azúcares, etc.), pero, a diferencia de las proteínas canales, presentan una estequiometría fija para el soluto, es decir, solo pueden fijar una o unas pocas moléculas al mismo tiempo en cada ciclo de transporte. Además, el transportador para transferir la o las moléculas fijadas al otro lado de la membrana sufre un cambio conformacional asociado a la unión y a la disociación del sustrato (soluto) en cada una de las caras (interna y externa) de la membrana biológica; eso hace que la barrera energética que supone el ciclo de cambios conformacionales sea muy alta y se refleje en velocidades de transporte mucho más lentas (10^2-10^4 moléculas/s).

En general, los transportadores pueden clasificarse, en función del modo de transporte y la necesidad de energía que se asocia al mecanismo de transporte, en transportadores pasivos y activos.

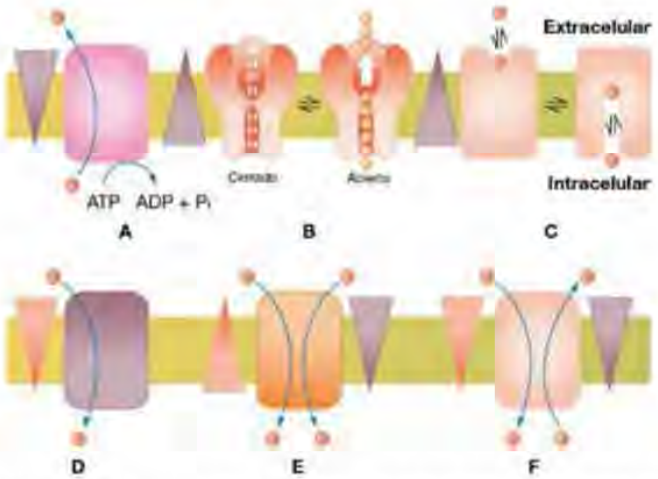


Figura 3-2 Proteínas de membrana que intervienen en el transporte iónico. Los gradientes están señalados en forma de triángulos: la punta indica el espacio con concentración o potencial eléctrico más bajo. **A.** Bomba asociada a ATPasa (10^0 – 10^3 iones/s). **B.** Canal iónico (10^7 – 10^8 iones/s). **C.** Transportador (10^2 – 10^4 moléculas). **D.** Unitransportador. **E.** Cotransportador. **F.** Antitransportador.

Los **transportadores pasivos** son proteínas implicadas en la translocación unidireccional del sustrato (glucosa, aminoácidos y urea) a favor de sus gradientes de concentración y se denominan **unitransportadores.** Un ejemplo preeminente es el transportador de glucosa perteneciente a la superfamilia SLC (de *solute-carrier transporters*, v. más adelante). Sin embargo, cuando el sustrato cruza la membrana biológica en contra de su gradiente de concentración gracias a su interacción con un transportador, hablamos de **transportadores activos.** En estos casos, los cambios conformacionales del transportador requieren la utilización de energía y, por lo tanto, están acoplados a una fuente de energía, como la hidrólisis de ATP en ADP y Pi, o la energía almacenada en un gradiente iónico preexistente. En función de esta característica, se dividen en transportadores activos primarios o secundarios.

Los **transportadores activos primarios** son dependientes de la hidrólisis de ATP e incluyen a los miembros de dos familias: la familia de **bombas iónicas o ATPasas,** y la familia de **transportadores ABC** (de *ATP-Binding Cassette*). Estas proteínas se caracterizan por poseer dominios de unión al ATP, capacidad para catalizar la hidrólisis del nucleótido y, finalmente, aprovechar la energía liberada para completar su ciclo de cambios conformacionales. En el caso de las bombas ATPasa, que transportan iones como el Na^+, H^+ o Ca^{2+} fuera de las células o dentro de organelas subcelulares, su actividad permite la generación y mantenimiento de gradientes iónicos entre compartimentos. Estos gradientes iónicos serán las fuentes de energía de donde obtienen la fuerza motriz los **transportadores activos secundarios,** los cuales transportan solutos de forma acoplada al transporte del ión a favor de su gradiente. Existen dos tipos de transportadores activos secundarios: los **antitransportadores o intercambiadores,** en los cuales el ión responsable de la fuerza impulsora y el sustrato son transportados en direcciones opuestas, y los **cotransportadores,** en los cuales el ión y el sustrato son transportados en la misma dirección. Ejemplos representativos de ambos tipos los encontramos de nuevo en la superfamilia de transportadores SLC.

A. Canales iónicos

Los canales iónicos permiten el flujo pasivo de los iones a favor de su gradiente de concentración química, pero, al estar cargados eléctricamente, también deben hacerlo a favor del gradiente eléctrico; el punto en que la fuerza química de arrastre de un ión se equilibra exactamente con la fuerza eléctrica de arrastre de ese ión se denomina *potencial de Nernst.*

Los canales iónicos se pueden clasificar en función del ión para el que muestran permeabilidad selectiva (Na^+, K^+, etc.), o bien en función de las circunstancias o elementos que provocan la apertura del canal. Un canal puede estar abierto de forma permanente, de manera que el gradiente electroquímico es la única circunstancia que en un momento determinado condiciona el paso de su específico ión; pero, con extraordinaria frecuencia, los canales están cerrados y se abren o activan en respuesta a señales específicas, entre las cuales se encuentran: *a)* despolarización o modificación del potencial transmembrana (canales dependientes del voltaje); *b)* activación de ligandos extracelulares que interactúan con dominios específicos de la molécula que conforma el canal; *c)* elementos intracelulares generados previamente por la acción de ligandos sobre sus receptores o por el propio metabolismo de la célula, como es el caso de los segundos mensajeros, subunidades de proteínas G, ATP, etc., y *d)* fuerzas mecánicas que tensionan o distienden la molécula que conforma el canal.

Los canales, además, están sometidos a influencias reguladoras que, al modificar su conformación, los mantienen en uno de estos tres estados: *a)* cerrado y disponible para ser activado *(en reposo); b)* abierto *(activo),* y *c)* cerrado, pero sin poder ser activado *(inactivado o refractario).* El estado refractario se debe a distintos procesos, según el tipo de canal. En el canal dependiente del receptor, el estado refractario se provoca tras la exposición prolongada del receptor al ligando; el proceso recibe el nombre de *desensibilización* y puede ser causado por varios mecanismos, unos dependientes de las propiedades intrínsecas del canal y otros debidos a procesos de fosforilación sufridos por las moléculas que componen el canal. En el canal dependiente del voltaje, el estado refractario se denomina *inactivación* y puede estar relacionado con cambios conformacionales controlados por una subunidad o región del canal distinta de la que controla el proceso de activación (caso de canales de Na^+ y de K^+), o con modificaciones causadas tras el paso del ión (fijación de Ca^{2+} al canal, desfosforilación de la proteína provocada por Ca^{2+}, etc.).

La selectividad del canal implica varios conceptos: en primer lugar, el tipo de estímulo que lo activa (si es un ligando, un cambio de voltaje, etc.) y, dentro de un determinado estímulo, qué tipo de ligandos o qué intensidad de voltaje lo abren, y, en segundo lugar, el tipo de iones que deja pasar a través de él, lo que dependerá tanto de las características del ión (carga eléctrica, tamaño y grado de hidratación) como de las del canal (estructura, tamaño y composición que condiciona la carga eléctrica de las paredes del poro).

1. Canales asociados al voltaje

Los canales asociados al voltaje constituyen una familia de canales que median la conductancia de Na^+, Ca^{2+} y K^+ en respuesta a un cambio en el potencial de membrana. Sirven para propagar potenciales de acción en células eléctricamente excitables, al tiempo que regulan el potencial de membrana y los cambios transitorios en la concentración de Ca^{2+} intracelular de casi todas las células. Estos canales son muy selectivos para cada ión, si bien un solo canal ofrece una elevada conductancia (10^7 iones/s).

La actividad de un canal dependiente del voltaje es controlada a escala de milisegundos (ms) por dos procesos separables: *a)* la activación, que controla la dependencia del tiempo y el potencial bajo el cual está sometida la apertura del canal iónico en respuesta a los cambios del potencial de membrana, y *b)* la inactivación, que controla la velocidad y la intensidad con que el canal se cierra durante una despolarización mantenida. Estos dos procesos aseguran que la activación de los canales iónicos sea rápida, pero pasajera. La actividad de estos canales también puede regularse, en una escala de tiempo algo mayor, por la activación de receptores asociados a determinadas proteínas G que tienen como elemento efector propio al canal iónico. Por este mecanismo dependiente de la proteína G se pueden activar

ciertos canales de K^+, algunos canales de Ca^{2+} sensibles a dihidropiridinas y algunos canales de Na^+. Por último, los segundos mensajeros generados en el citoplasma tras la activación de ciertos receptores pueden influir después sobre los canales dependientes del voltaje, como ocurre con algunos canales de Ca^{2+} que son activados tras la formación de AMPc en respuesta a la activación de los β-adrenoceptores (v. apartado II, A, 2.4).

Existe gran similitud estructural entre estos canales, lo que sugiere que han ido evolucionando a partir de una proteína ancestral común, probablemente los canales de K^+, dada su sencillez y presencia en levaduras y otros procariotas. Todos ellos están conformados por varias unidades proteicas que se asocian formando un complejo que abarca todo el grosor de la membrana e incluso protruye por fuera y por dentro de ella (fig. 3-3). En el caso de los canales de Na^+ y de Ca^{2+}, una de estas subunidades, la subunidad α, es la más grande e importante, y está dispuesta de tal manera que su secuencia de aminoácidos atraviesa la membrana varias veces y conforma en su interior el canal por el cual pasa el ión.

La subunidad α del canal de Na^+ y la α del canal de Ca^{2+}, que son las más decisivas, muestran cuatro dominios en los que la secuencia de aminoácidos y la colocación global de los elementos hidrofílicos e hidrofóbicos se parecen enormemente (fig. 3-4). Cada dominio, a su vez, tiene seis segmentos hidrofóbicos transmembrana, S_1-S_6, que se disponen en estructura α-helicoidal. Los cuatro dominios están colocados en la membrana de tal forma que algunos de sus segmentos transmembrana miran hacia dentro y conforman la pared del canal; de este modo, cada dominio aporta un cuarto del canal. Los segmentos S_5 y S_6 de cada dominio están colocados alrededor del poro como las tablas o duelas de un barril. Entre los segmentos S_5 y S_6 se encuentra una cadena peptídica denominada asa P o H_5, que se proyecta hacia el poro del canal lleno de agua y lo tapiza.

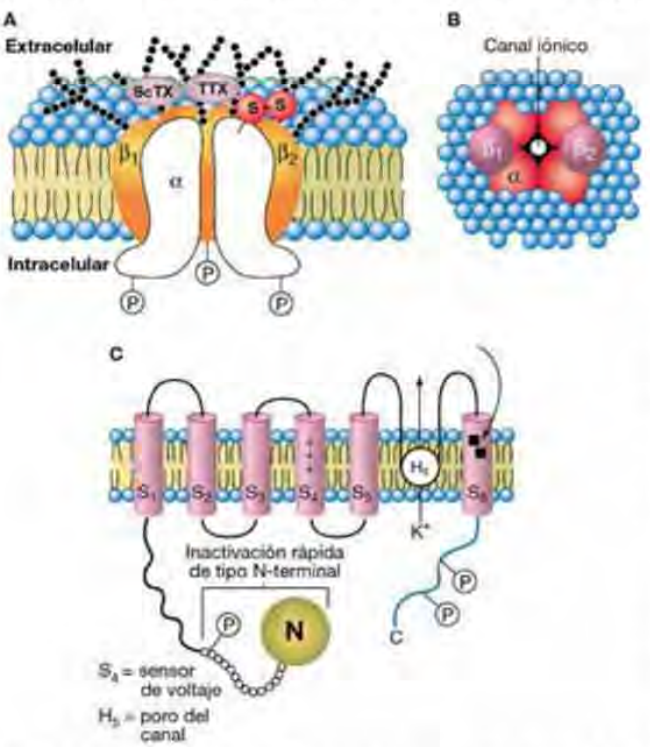


Figura 3-3 Estructura de canales iónicos dependientes del voltaje. **A** y **B.** Canal de Na^+ compuesto por tres subunidades: α, β_1 y β_2; la subunidad α forma el poro del canal, como se aprecia en una sección transversal **(B).** TTX y ScTX son los sitios de fijación de la tetrodotoxina y toxina de escorpión. S-S son puentes disulfuro entre α y β_2. P indica los sitios de fosforilación posible por proteincinasas. **C.** Unidad básica de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (Kv) dependientes del voltaje, que muestra los seis segmentos transmembrana (S_1-$S6_6$). S_4 muestra su calidad de sensor de voltaje (cargas positivas de lisina y arginina). Los residuos H_5 conforman el tapiz de la pared del canal. La proteína α del canal de Na^+ y la α_1 del de Ca^{2+} están constituidas por cuatro unidades básicas repetidas que se disponen en forma circular para conformar el canal. El canal de K (Kv), en cambio, está constituido por cuatro unidades básicas que son independientes y tienen que asociarse para formar el canal. La estructura N-terminal de la proteína es la región que participa en la inactivación rápida del canal, ocluyendo la vía de flujo iónico.

Para que la proteína pueda responder a las alteraciones del potencial de membrana, debe contener dentro de su campo eléctrico (es decir, dentro de la membrana) unos residuos de aminoácidos que estén cargados o que se comporten como un dipolo. Esta región es el *sensor de voltaje;* cuando el potencial cambia, el campo eléctrico crea una fuerza en el sensor que le obliga a modificar físicamente su disposición y abrir el canal. El segmento que se comporta como sensor de voltaje es el transmembrana S_4, que consiste en una serie de residuos con carga positiva (mayoría de arginina), separados uno de otro por residuos hidrofóbicos (v. fig. 3-3). Una vez activado el canal, la duración de su apertura está controlada por la compuerta de inactivación situada en la salida citoplásmica del poro. La estructura de esta compuerta, que pertenece a la subunidad α, difiere según el tipo de canal; puede ser un pequeño segmento que une los dominios III y IV en el de Na^+ o zonas N-terminales en el de K^+ (v. fig. 3-3).

1.1. Canales de Na^+

Su apertura origina en la membrana celular la entrada masiva de Na^+ y la consiguiente despolarización en forma de potencial de acción o espiga. La densidad del canal varía según el tipo de célula y su ubicación: es de 35 a 500 sitios/μ^2 en membranas de fibras amielínicas, mientras que llega a ser de varios miles en el nódulo de Ranvier.

Los canales de Na^+ dependientes del voltaje están formados por varias subunidades proteicas. La más voluminosa es la subunidad α, que forma parte de una familia de, al menos, nueve subunidades. Las subunidades α se encuentran asociadas a las subunidades accesorias β, de las que se conocen claramente dos: β_1 y β_2. Estas subunidades β modifican las propiedades del canal e interactúan con el citoesqueleto y la matriz extracelular, dirigiendo, de este modo, la determinación del patrón temporal de la expresión de la subunidad funcional α. Los patrones de expresión de todas las subunidades α y β varían según la especie animal, el momento de su desarrollo y la ubicación o distribución de la estructura nerviosa. Eso hace que la funcionalidad de los canales varíe enormemente según la estructura concreta del canal. De ahí se derivan dos consecuencias: *a)* la existencia de alteraciones patológicas circunscritas a un tipo concreto de canal y no a otro, bien por causa genética (las denominadas canalopatías), bien derivadas de una lesión circunscrita (neuropatías), y *b)* la posibilidad de diseñar fármacos que modifiquen de forma selectiva el funcionamiento de un canal concreto y específico (v. caps. 19 y 29).

La mayoría de las isoformas α de los canales de Na^+ poseen sitios a los que se fijan de forma selectiva determinadas toxinas, como es el caso de la *tetrodotoxina* (TTX) y la *saxitoxina,* produciendo un cierre del canal con bloqueo de la apertura; de este modo, impiden la génesis y propagación de los potenciales de acción. Existen, sin embargo, algunas isoformas α situadas en axones de neuronas de pequeño tamaño que son resistentes al bloqueo con TTX. Además, las subunidades α están asociadas a proteincinasas y proteinfosfatasas, que modifican su grado de fosforilación, con el consiguiente cambio en su función. Es de destacar, finalmente, que la presencia de canales de sodio en las células no es estable y permanente. Este hecho forma parte de procesos patogenéticos, sobre todo en el sistema nervioso, que intervienen en el mantenimiento del foco epiléptico o del dolor neuropático secundario a una lesión nerviosa.

1.2. Canales de Ca^{2+}

Los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se encuentran en la membrana celular y en membranas intracelulares de múltiples tejidos: músculo cardíaco, músculo esquelético (túbulos transversos), músculo liso, células endocrinas, células nerviosas y células gliales. Se han identificado varios subtipos (L, N, P/Q, T y R), cuyas características funcionales se explican en el capítulo 37. Sus cinéticas de apertura y cierre son distintas, como lo es

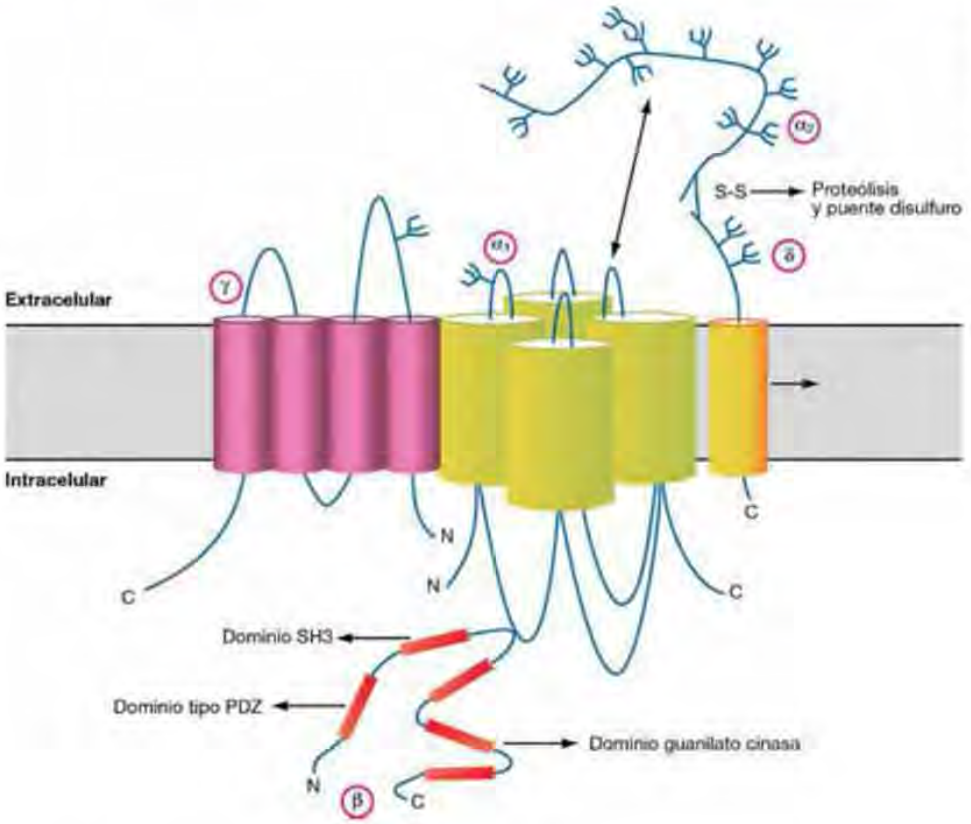


Figura 3-4 Canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje y subunidades auxiliares. La subunidad α_1 muestra los cuatro dominios o unidades básicas indicadas en la figura 3-3. Se aprecia la colocación aproximada de las demás subunidades α_2, β, γ y δ. Las α_1, $\alpha_2\delta$ y γ contienen dominios transmembrana, mientras que la β es completamente intracelular.

también la selectividad con que permiten la asociación de determinadas moléculas –fármacos y toxinas– que, en su mayor parte, bloquean el canal (v. tabla 37-1). Los N y P solo están en neuronas, mientras que los T y L están en neuronas, miocitos cardíacos, células musculares lisas y células endocrinas. Sus funciones también son diferentes. Por ejemplo, los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en neuronas y la liberación de sus neurotransmisores; los canales L intervienen en la despolarización y contracción de la célula cardíaca y la célula muscular lisa.

En los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se encuentran de manera constante la subunidad principal α_1, análoga estructuralmente a las subunidades α del canal de Na^+, y de forma variable otras subunidades más pequeñas: α_2, β, γ y δ (v. fig. 3-4), que no guardan analogía con las β del canal de Na^+. De la subunidad α_1 se conocen no menos de 10 isoformas (1B a 1I), que se encuentran expresadas en los diversos tipos de canales. En las neuronas existen, además, las subunidades α_2 y δ ligadas por enlaces disulfuro y la β, y en el músculo esquelético se añade la γ. Se han aislado también cuatro subunidades $\alpha_2\delta$ ($\alpha_2\delta$-1 a $\alpha_2\delta$-4), cuatro subunidades β y ocho subunidades γ. La subunidad α_1 es la que determina las principales propiedades funcionales del canal y define el subtipo de canal de Ca^{2+}, mientras que las subunidades auxiliares modulan las propiedades propias de cada canal. La subunidad α_1 es la diana principal de la mayoría de los agentes bloqueadores del canal de Ca^{2+}, que son de tres tipos: *a)* bloqueadores inorgánicos (iones metálicos divalentes y trivalentes), *b)* toxinas peptídicas (ω-conotoxinas, ω-agatoxinas, SNX-482) y *c)* pequeños bloqueadores orgánicos (dihidropiridinas, fenilalquilaminas, benzodiazepinas). La actividad terapéutica de estos productos se expone en el capítulo 37.

Aunque los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje son activados por cambios de potencial, su actividad se regula de forma positiva o negativa por numerosos ligandos (neurotransmisores, neuromoduladores, etc.) a través de receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas (v. apartado II, A, 2.4).

1.3. Canales de K^+

La presencia de canales de K^+ afecta a las membranas de muy diversas células que cumplen funciones muy diferentes. Todos ellos cumplen una función básica: permitir la salida de K^+ de manera altamente específica, lo que provoca un incremento en la negatividad del campo eléctrico o hiperpolarización de la membrana, tanto en células excitables (células nerviosas, musculares, algunas secretoras), como no excitables (células epiteliales, eritrocitos). Constituye la familia más diversa y extensa de canales iónicos, de forma que su clasificación y nomenclatura ha requerido un trabajo muy intensivo de clonación y determinación de secuencias de aminoácidos de las subunidades formadoras de canales de K^+, y de integración con las clasificaciones previas basadas en el estudio de las conductancias de K^+ utilizando criterios fisiológicos (p. ej., sensibilidad al voltaje, al ión de Ca^{2+}) o farmacológicos (p. ej., sensibilidad al bloqueo por toxinas o por 4-aminopiridina). En el ser humano se han identificado al menos 75 genes que codifican subunidades que constituyen canales de K^+.

Los canales de K^+ están compuestos por subunidades α y β. La responsable de la conducción del ión a través de la membrana es la subunidad α, dentro de la cual hay un pequeño segmento de aminoácidos denominado región P (poro) o formadora de poro. En la actualidad, la nomenclatura de los canales de K^+ se basa en el número de hélices transmembrana (TM) y lazos formadores de poro (P) que presenta la subunidad α constitutiva del canal. Utilizando este criterio primario se establecen tres familias:

Familia 6TM/1P. Es la familia más numerosa e incluye a los canales de K^+ dependientes del voltaje (Kv1-4). A esta clase pertenecen también las tres clases de canales de K^+ sensibles a Ca^{2+} (BK_{Ca}, IK_{Ca} y SK_{Ca}). De forma general, la conjunción de cuatro subunidades α conforma un canal iónico (disposición tetramérica), en el cual la secuencia de aminoácidos formadora de poro (región o lazo P) de cada subunidad contribuye a la estructura del poro central (fig. 3-5). Se dispone de moléculas con capacidad para abrir el canal, como la acetazolamida (BK_{Ca}) o de bloqueantes como las toxinas peptídicas obtenidas del escorpión, la charibdotoxina (BKCa), la escilatoxina (SKCa) o la noxiustoxina (Kv1).

Familia 2TM/1P. Comprende los canales rectificadores de entrada o K_{IR}, los canales sensibles a ATP o K_{ATP} y algunos acoplados a receptor (p. ej., el K_{Ach}). Los K_{IR} poseen homo- o heterotetrámeros de subunidades α, las cuales presentan muy diversas variantes que dan nombre al canal (Kir1.1 o ROMK1, Kir1.2 o ROMK2). Los canales K_{ATP} son sensibles al ATP que inhibe el canal y constan de subunidades α (Kir6.1 o Kir6.2) que poseen

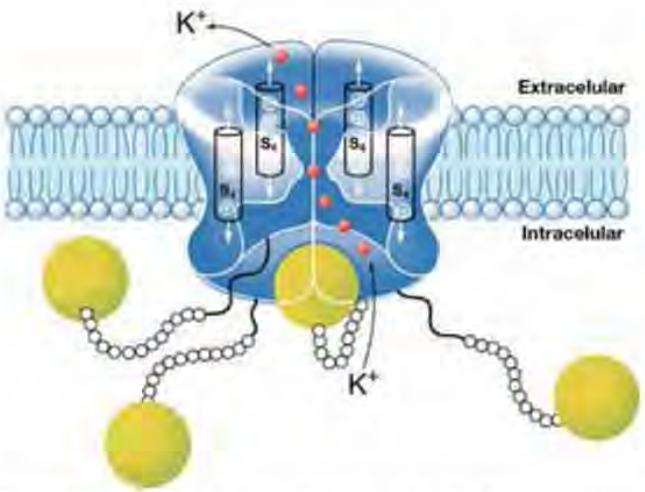


Figura 3-5 Canal de K^+ (K_V) formado por la confluencia de cuatro unidades básicas independientes.

dos segmentos TM en combinación con alguna de las proteínas SUR (receptor de sulfonilurea; v. cap. 54) con la que guardan la relación 1:1, para conformar un tetrámero; por ejemplo $(SUR/Kir6.2)_4$ en las células β del páncreas secretoras de insulina. Estos canales se encuentran en múltiples tejidos (páncreas, músculo cardíaco, esquelético, liso), donde pueden ser abiertos por fármacos (p. ej., levocromakalim, diazóxido, pinacidril, etc.). Los canales acoplados al receptor K_{Ach} y K_G son heterotetrámeros, con diversas subunidades Kir. Interviene en su activación la subunidad βγ de una proteína G (v. apartado II, A, 2.4).

Familia 4TM/2P. Constituye el tercer tipo de estructura de la subunidad α, de cuatro segmentos TM y dos regiones P, de forma que el canal funcional presenta una disposición dimérica para formar el poro con cuatro regiones P. Existen varios subtipos: *a)* WIK-1, TWIK-2 y THIK-1; *b)* TASK-1, TASK-2 y TASK-3, canales que se abren por diversos anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano) y se cierran por anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína), y *c)* TREK-1, TREK-2, TRAAK-1, que se abren también por anestésicos inhalatorios y por el riluzol.

1.4. Canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos

Existen dos familias de canales iónicos que son activados directamente por nucleótidos cíclicos presentes en el citoplasma celular: los canales CNG *(Cyclic Nucleotide-Gated)* y los canales HCN *(Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-modulated)*. Los canales CNG son canales catiónicos no selectivos, que se activan muy débilmente por despolarización de la membrana, mientras que los HCN son débilmente selectivos para el K^+ y son activados por hiperpolarización de la membrana. Pero lo que más caracteriza es su activación cuando se les fija un nucleótido cíclico; eso provoca un fuerte aumento de la corriente en los canales CNG y un cambio despolarizante en los HCN.

Los canales CNG generan la primera señal eléctrica en los fotorreceptores y receptores olfatorios. En el caso de los fotorreceptores, el canal es una proteína de 63 kD cuyas porciones N y C-terminal son citoplasmáticas; presenta seis segmentos hidrofóbicos transmembrana (al igual que una de las unidades de los canales dependientes del voltaje) y un séptimo próximo a la porción C-terminal al cual se fija el GMPc. Este último segmento presenta homología con los dominios de otras proteínas que también fijan el GMPc (p. ej., la proteincinasa dependiente de GMPc). El canal se cierra en respuesta a la luz, impidiendo el flujo de Na^+ y Ca^{2+}. La luz favorece la actividad de la guanilil ciclasa, la formación de GMPc y su fijación a este canal.

Los canales HCN regulan las frecuencias de descarga en neuronas y células cardíacas (nódulo sinusal). Su actividad es modulada por la fijación de un nucleótido cíclico (p. ej., el AMPc); se activan por hiperpolarización y son débilmente selectivos para el K^+; una vez activados, conducen una corriente de entrada que despolariza la célula hacia el umbral necesario para activar canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje.

2. Canales iónicos controlados por ligandos: superfamilia de receptores ionotropos

Son canales cuya apertura o cierre se asocia específica y directamente a la interacción de un ligando presente en el medio extracelular (v. fig. 3-1 A). Los canales que poseen un receptor en su molécula, cuya activación abre o cierra el canal, muestran algunas características comunes, independientemente del ligando que lo active y del ión para el cual esté especializado, por lo que se puede hablar de una superfamilia de proteínas. Son proteínas grandes compuestas por un número variable de subunidades que se ensamblan organizadamente dentro de la membrana. Estas subunidades, sin embargo, son muy heterogéneas en su composición y están presentes en forma única (homomérica) o repetida varias veces (heteromérica). Esta heterogeneidad se presenta también en canales activados por un mismo ligando y asociados a un mismo ión, y muestra combinaciones de subunidades distintas en diversos sitios del organismo, lo que origina gran diversidad de miembros dentro de la familia. Debido a la estrecha relación entre activación del receptor y apertura del canal, la latencia entre ambas es muy corta (ms); del mismo modo, la disociación del ligando de su receptor provoca el cierre inmediato del canal, de ahí que estos receptores sirvan para emitir señales que exigen una rápida respuesta, sobre todo en el sistema nervioso. Por último, estos receptores sufren también procesos de rápida desensibilización cuando permanecen expuestos de forma continuada a su ligando, lo que limita y, en cierto modo, protege la intensidad de la respuesta, y de inactivación por fosforilación.

La activación del receptor despolarizará o hiperpolarizará la membrana en la que se encuentra, según sea el movimiento iónico que genere. Son despolarizantes: *a)* el receptor nicotínico cuya activación por la acetilcolina abre el canal y facilita la entrada de Na^+ (y en menor grado la de otros iones); *b)* el receptor $5\text{-}HT_3$, cuya activación por la 5-hidroxitriptamina permite la entrada de cationes monovalentes; *c)* los receptores ionotropos del glutamato asociados a canales de Na^+ y K^+ (AMPA y kainato), y a canales de Na^+ y Ca^{2+} (NMDA), y *d)* los receptores ionotropos del ATP (receptores P2X) asociados a canales de Na^+ y Ca^{2+}. El receptor $GABA_A$ activado por el ácido γ-aminobutírico (GABA) y el receptor de glicina permiten el paso del Cl^- y serán hiperpolarizantes.

Algunos de estos receptores-canales se caracterizan, además, por poseer en sus subunidades proteicas dominios específicos de fijación que, al ser ocupados por determinados compuestos, modulan la funcionalidad del conjunto; esto ocurre, por ejemplo, con el receptor $GABA_A$ y el glutamatérgico NMDA, como después se explicará.

En la actualidad se distinguen tres familias de receptores ionotropos en función de la estructura cuaternaria del receptor-canal, es decir, el número de subunidades que lo integran y la arquitectura de formación del poro: receptores ionotropos pentaméricos con lazo de cisteínas, receptores tetraméricos con lazo P en lugar de hélices transmembrana para formar el poro y receptores triméricos (fig. 3-6):

2.1. Receptores ionotropos pentaméricos

Cada una de las subunidades es una proteína independiente de longitud diversa, pero presentan rasgos comunes. Sus dos extremos –N y –C son extracelulares. Entre ambos se dispone la cadena de aminoácidos que da lugar a cuatro segmentos transmembrana (M_1-M_4), de los cuales el segmento M_2, al parecer, forma la pared del canal.

2.1.1. Canal de Na^+: receptor nicotínico

Es el canal asociado al receptor colinérgico de naturaleza nicotínica (v. caps. 14 y 18). En realidad no es un canal específico para el Na^+, ya que la activación provocada por la acetilcolina genera también cambios en la conductancia de otros cationes, como el K^+ y el Ca^{2+}. Las corrientes iónicas

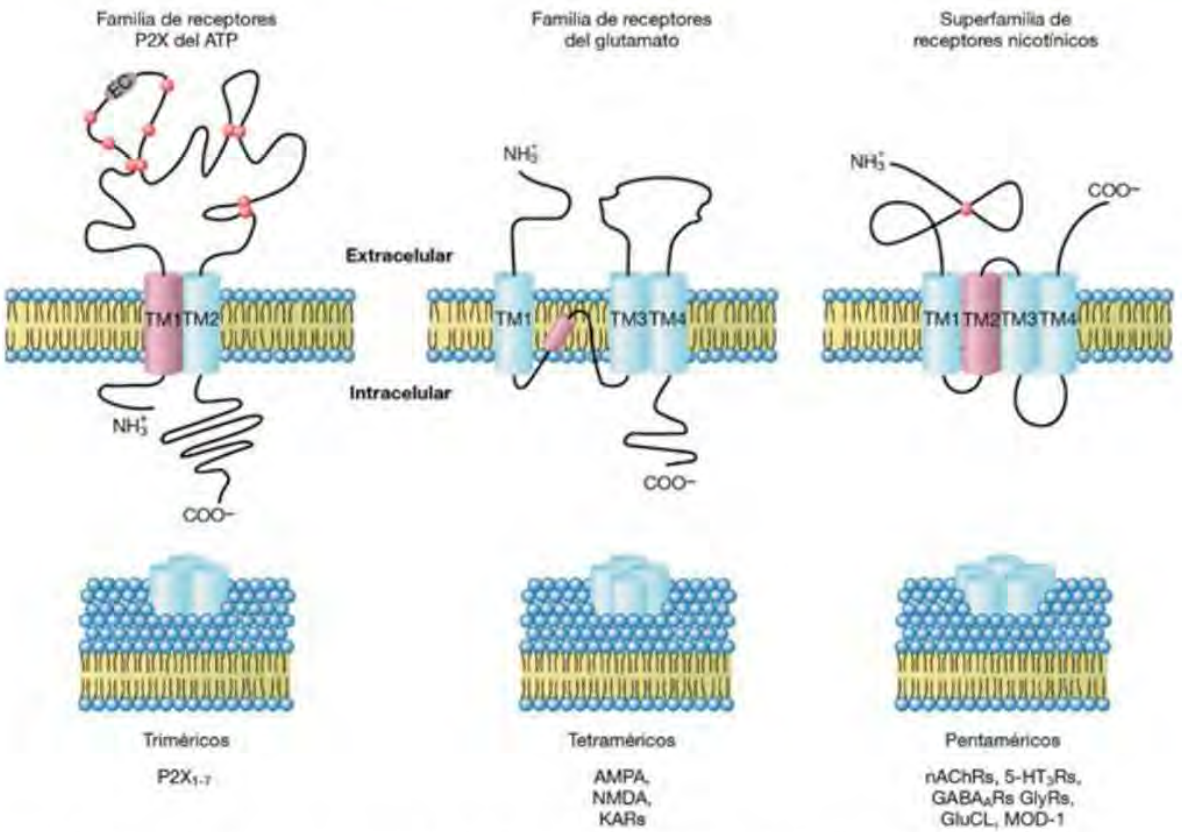


Figura 3-6 Topología y agregación de subunidades de las tres familias de receptores ionotropos. *(Modificado de Khakh and North, 2006.)*

provocadas por la apertura del canal causan en la membrana postsináptica un potencial de acción limitado (EPSP), de intensidad proporcional al número de moléculas de acetilcolina liberadas; si esta despolarización alcanza el valor umbral, produce la despolarización masiva del potencial de membrana en forma de espiga, originada por la activación y la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje antes descritos (v. este fenómeno en la fig. 18-2).

El receptor nicotínico es una proteína pentamérica transmembrana (unos 280 kD). El receptor prototipo del órgano eléctrico de *Torpedo* contiene cuatro subunidades (α, β, γ y δ), de las que la α se encuentra duplicada (fig. 3-7). Todas ellas se organizan alrededor de la cavidad central que configura el canal iónico. El extremo N de la subunidad α contiene el sitio que fija la acetilcolina con gran afinidad, de modo que son dos las moléculas de acetilcolina que tienen que unirse, cada una a un sitio de las subunidades α, para que el canal se abra eficazmente. Los cuatro segmentos transmembrana de cada subunidad tienen disposición α-hélice y el M_2, junto con el bucle que conecta M_3 y M_4, forma la superficie interna del canal. La selectividad para cationes se basa en los tres anillos de carga negativa que flanquean la región M_2 (v. fig. 3-7) y cada anillo está conformado por tres o cuatro cargas negativas proporcionadas por aminoácidos cargados negativamente (principalmente glutamato) de las diversas subunidades. La parte más estrecha del canal corresponde a la sección transmembrana, que puede ser de 0,65 nm frente a los 2,5 nm de la boca externa del canal.

En la placa motriz del músculo esquelético, la composición pentamérica del receptor nicotínico es $(\alpha_1)_2\beta\varepsilon\delta$ en la etapa embrionaria y pasa a ser $(\alpha_1)_2\beta\gamma\delta$ al ser inervado el músculo (v. cap. 18). En el sistema nervioso, tanto central como periférico, se encuentran tipos de receptores nicotínicos muy diferentes formados por diversas variedades de subunidades α (α_2 a α_9) y β (β_1 a β_5) (v. caps. 14 y 25).

2.1.2. Canal de Cl^-: receptores $GABA_A$ y glicina

Puesto que el gradiente de concentración de Cl^- suele estar dirigido hacia el interior de la célula (al menos en la neuronal), la apertura de este canal produce un flujo de cargas negativas hacia el interior de la célula, provocando hiperpolarización. Estos canales estabilizan el potencial de la célula durante la activación de canales excitadores o, al producir hiperpolarización, reducen la despolarización espontánea y la descarga de las neuronas. Muchos de los procesos de transmisión de señales de carácter inhibidor en el sistema nervioso se deben, precisamente, a la inducción de corrientes en las que interviene el canal de Cl^-, produciendo inhibición presináptica o postsináptica (v. cap. 25). Los neurotransmisores responsables de la activación del canal son los aminoácidos GABA y glicina. El GABA actúa de manera diferente según el tipo de receptor sobre el cual opera, pues hay dos tipos de receptores GABA: el A, ligado al canal de Cl^-, y el B, asociado a canales de Ca^{2+} y de K^+ por proteínas G. La glicina actúa de dos maneras radicalmente diferentes: mediante interacción directa con su receptor asociado a canales de Cl^- o como modulador heterótropo en receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (v. apartado I, 2.2).

Receptor $GABA_A$

Es una glucoproteína heteropentamérica de 275 kD que da forma al ionóforo Cl^- y a una serie de sitios de fijación para el GABA y para diversas moléculas que regulan su actividad. Aunque el canal excluye de modo definitivo a cationes, es permeable a otros aniones además del Cl^-: bicarbonato, acetato, etc., pero en condiciones fisiológicas, el cloro es el ión que penetra por el poro cuyo diámetro es de unos 0,5 nm. Se han identificado hasta ahora seis clases de subunidades polipeptídicas: α, β, γ, δ, ε, y ρ; a su vez, estas presentan variantes: $\alpha_{1\text{-}6}$, $\beta_{1\text{-}4}$, $\gamma_{1\text{-}4}$, δ_1, ε_1 y $\rho_{1\text{-}3}$, con un 70% de identidad entre las isoformas de cada clase. Esto da origen a numerosas combinaciones de subunidades, si bien las más frecuentes utilizan subunidades de las clases α, β y γ; en función de la combinación presente, variarán las propiedades del receptor, incluida su afinidad por las moléculas reguladoras y su sensibilidad a los fármacos. Las subunidades ρ se expresan fundamentalmente en neuronas de la retina, donde conforman el canal de Cl^-, posiblemente como homómeros, insensible a benzodiazepinas y anestésicos. Las subunidades γ forman heterómeros con α y β. El GABA se fija a la subunidad β, aunque su acción solo se expresa si están presentes las subunidades α y β, pero lo más característico de este receptor es la existencia en sus subunidades de

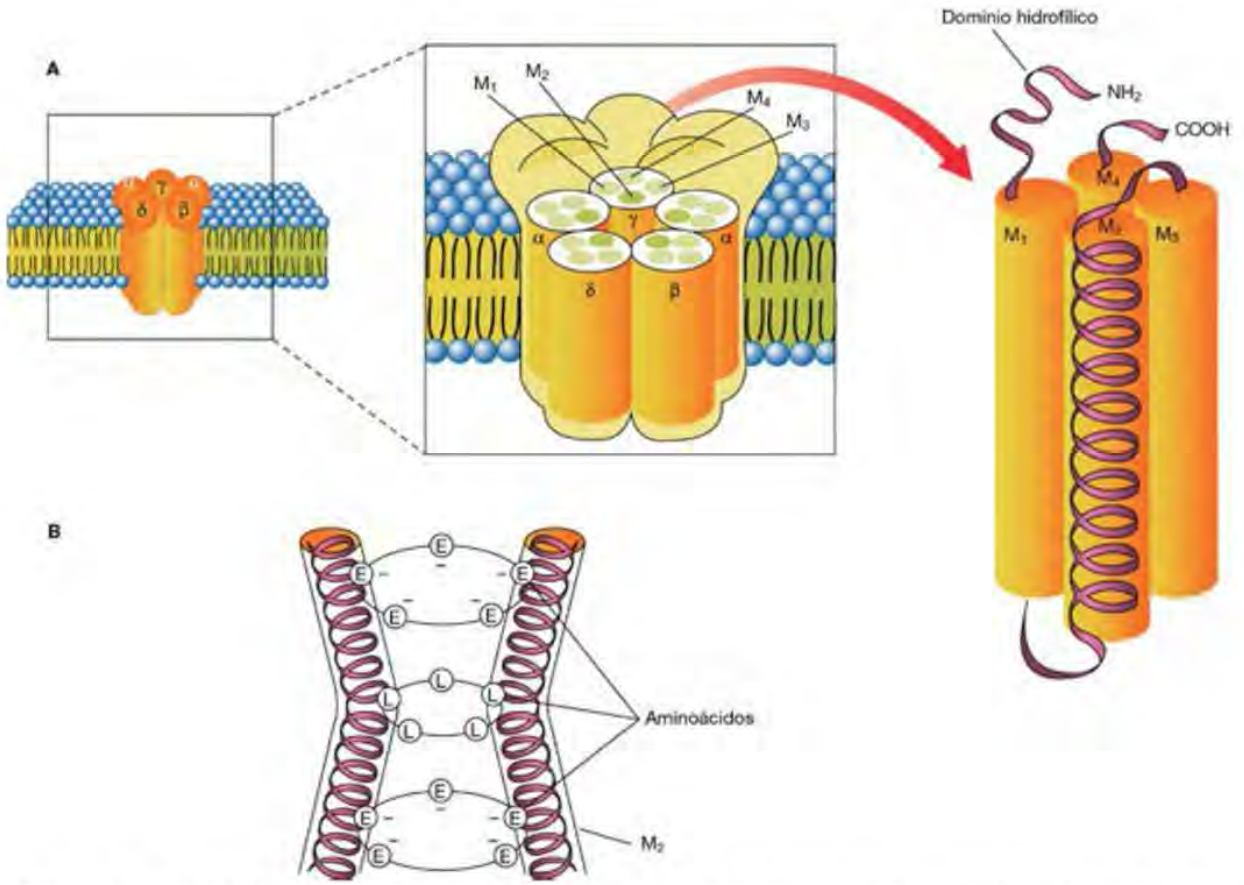


Figura 3-7 Modelo de canal de Na^+ dependiente de receptor (colinérgico nicotínico). **A.** Disposición de las cinco subunidades (α_2, β, γ y δ) y de los segmentos transmembrana M_1-M_4. **B.** Segmentos M_2 que constituyen las paredes del canal, con anillos de aminoácidos cargados negativamente (lisina y glutamato). *(Modificado de Feldman et al., 1997.)*

sitios a los que se pueden fijar diversas moléculas, que, al provocar cambios alostéricos de dichas subunidades, se convierten en elementos moduladores del estado del canal (benzodiazepinas, barbitúricos, picrotoxina y ciertos esteroides, etc.). Su mecanismo se explica en los capítulos correspondientes.

Receptor glicina

Está formado por cinco subunidades que forman en su centro el canal, selectivo también para el Cl^-. El pentámero está formado por subunidades que son de dos tipos: las glucoproteínas α (48 kD) y β (58 kD), en la estequiometría 2α:3β, y la gefirina. Se han aislado varias isoformas (4) de la subunidad α. El receptor pentamérico puede estar formado por subunidades α solas (período fetal) o por subunidades α y β (en el adulto). Es importante reflejar el papel de la gefirina, una proteína de andamiaje y de ubicación enteramente citoplasmática, que se une a la región citoplasmática de la subunidad β, por un lado, y a la tubulina, por el otro, en la agregación de estos receptores en la zona activa de los botones sinápticos. Tanto los aminoácidos agonistas glicina y β alanina como el alcaloide antagonista estricnina se fijan a la subunidad α. Al igual que los demás canales asociados a receptores, el GlyR puede desensibilizarse por procesos de fosforilación provocados por proteincinasas y tirosincinasas.

2.1.3. Canal catiónico asociado al receptor 5-HT_3

Entre los múltiples subtipos de receptores sensibles a la 5-hidroxitriptamina (5-HT; v. cap. 20), el 5-HT_3 es el único cuya estimulación produce la activación directa de canales catiónicos que originan despolarización. Como el receptor se encuentra ampliamente representado en membranas neuronales, tanto pre- como postsinápticas, su estimulación provoca la activación neuronal con generación de potenciales y liberación de neurotransmisores. Su estructura se asemeja a la de los demás receptores de esta familia: ensamblado pentamérico, con las subunidades dispuestas simétricamente alrededor de una cavidad central. Existe gran heterogeneidad de formas, dependiendo de la localización del receptor y de la especie animal en que se encuentra.

2.2. Receptores ionotropos tetraméricos de glutamato/aspartato

El glutamato, el aspartato y otros aminoácidos que contienen azufre se comportan como neurotransmisores excitadores en el sistema nervioso central. Provocan respuestas excitadoras merced a la activación de receptores, de los cuales se distinguen varios tipos en función del comportamiento electrofisiológico y de la respuesta a ligandos agonistas y antagonistas. Solo tres de estos tipos son de carácter ionotropo, los cuales se denominan de acuerdo con el análogo de aminoácidos que se comporta como agonista más específico: el *NMDA* (*N*-metil-D-aspartato), el *AMPA* (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazolpropiónico), antes denominado ciscualato, y el *kainato*, por fijar ácido kaínico.

El *receptor AMPA* es un canal de cationes que no distingue entre Na^+ y K^+, pero lo hace para el Ca^{2+}. Se conocen hasta ahora cuatro subunidades denominadas Glu_1 a Glu_4, con longitudes de 862 a 889 aminoácidos, que originan receptores homoméricos o heteroméricos. Cada una de ellas presenta dos variantes debidas a procesos de corte y empalme del ARNm, que se diferencian en 38 aminoácidos. Una de ellas *(flip)* es desensibilizada por los agonistas más lentamente. Es posible que este receptor, en lugar de las cuatro regiones transmembrana características de esta superfamilia, solo tenga tres y la M_2 se encuentre totalmente fuera de la membrana en la región citoplasmática o forme una pequeña asa parcialmente introducida en la membrana. El receptor lo regulan mecanismos de fosforilación provocada por diversas cinasas.

El ácido kaínico provoca corrientes no desensibilizantes cuando activa los receptores AMPA, pero se fija también a otros receptores cerebrales en los que provoca corrientes que rápidamente se desensibilizan: estos son los denominados *receptores kainato,* selectivos también para Na^+ y K^+. Se han aislado cinco subunidades ($GluK_1$ a $GluK_5$), con longitudes de 884 aminoácidos, que también pueden ser fosforiladas.

El *receptor NMDA* está asociado a un canal que, además de permitir el flujo de Na^+ y K^+, también es permeable para el Ca^{2+}, por lo que su activación desencadenará respuestas derivadas del incremento de calcio intracelular (v. más adelante). Este receptor muestra varias singularidades (fig. 3-8). Es altamente sensible al Mg^{2+}: en situación de reposo, los receptores NMDA son escasamente afectados por los agonistas si existen concentraciones submilimolares de Mg^{2+}, pero, cuando la membrana se despolariza, el bloqueo por Mg^{2+} deja de ser activo y el canal se abre en respuesta al agonista. Esto significa que el Mg^{2+} muestra afinidad por un sitio que se encuentra situado en la profundidad del canal; esta afinidad disminuye conforme la membrana se despolariza, lo que significa que, para que un receptor NMDA pueda ser activado por un agonista, la célula ha de ser previamente despolarizada (p. ej., por activación previa de un receptor ionotropo no-NMDA). Además, el receptor NMDA contiene varios sitios de regulación. Uno de ellos ha de ser ocupado obligadamente por la glicina para que el receptor pueda ser activado por un agonista, comportándose así como un coagonista; la D-serina muestra similar actividad. El segundo sitio de regulación fija determinados compuestos (fenciclidina o PCP, ketamina, dizocilpina o MK801) que antagonizan de forma selectiva, pero no competitiva, la activación producida por NMDA. Su utilización es «dependiente del uso», lo que significa que estos compuestos solo son activos si el receptor ha comenzado a estar estimulado. Los otros sitios de regulación son para el Zn^{2+}, que bloquea el canal con independencia de su estado de actividad, y para poliaminas (espermina y espermidina), que facilitan la activación del canal.

La clonación de receptores NMDA ha caracterizado la familia del receptor con subunidad $NMDA_1$ o NR_1 (del que existen al menos nueve isoformas) y otra familia de cuatro subunidades (NR_{2A}-NR_{2D}), con escasa homología entre ambas familias. Es posible que los receptores nativos NMDA consten de una combinación de subunidades pertenecientes a $NMDA_1$ y $NMDA_2$.

2.3. Receptores ionotropos triméricos de ATP

Al igual que otros neurotransmisores, el ATP extracelular es capaz de actuar como una molécula implicada en la señalización intercelular, estando presente en muchas sinapsis centrales y periféricas, especialmente en neuronas adrenérgicas y colinérgicas del sistema nervioso autónomo. Sus acciones son consecuencia de su capacidad para activar, entre otros, una familia de receptores ionotropos de estructura trimérica, los receptores denominados P2X. Los receptores P2X son selectivos para cationes, mostrando, al igual que los receptores ionotropos de glutamato, una discriminación pobre entre ellos. En humanos, se han clonado siete subunidades P2X (1-7) de longitudes variables, desde 388 (P2X4) a 595 (P2X7) aminoácidos. Cada subunidad tiene dos dominios transmembrana (TM1 y TM2), separados por una cadena que contiene 10 residuos de cisteína muy conservados, y presenta los dos extremos amino- y carboxi-terminal intracelularmente (v. fig. 3-6). La gran mayoría de la macromolécula (alrededor de 280 aminoácidos) forma un gran bucle extracelular que conecta los dominios TM1 y TM2, que le asemeja a los canales de sodio epiteliales (v. más adelante). El sitio de unión para el ATP se sitúa en este bucle extracelular. El ensamblaje de las tres subunidades permite que las seis hélices α que conforman las tres parejas de dominios transmembrana (TM1 y TM2) conformen el poro (fig. 3-9). Aunque no se han desarrollado fármacos de tipo antagonista, la suramina, un fármaco útil en el tratamiento de la tripanosomiasis, tiene una actividad inhibidora de amplio espectro en la mayor parte de los receptores P2X. En la actualidad, la presencia de receptores P2X en un subconjunto de neuronas aferentes primarias implicadas en la nocicepción le otorga un papel relevante en los procesos de dolor crónico.

3. Otros canales iónicos

Sin ánimo de agotar la descripción de todos los canales iónicos que existen en la membrana plasmática, y por supuesto en organelas intracelulares que responden a segundos mensajeros (p. ej., receptor

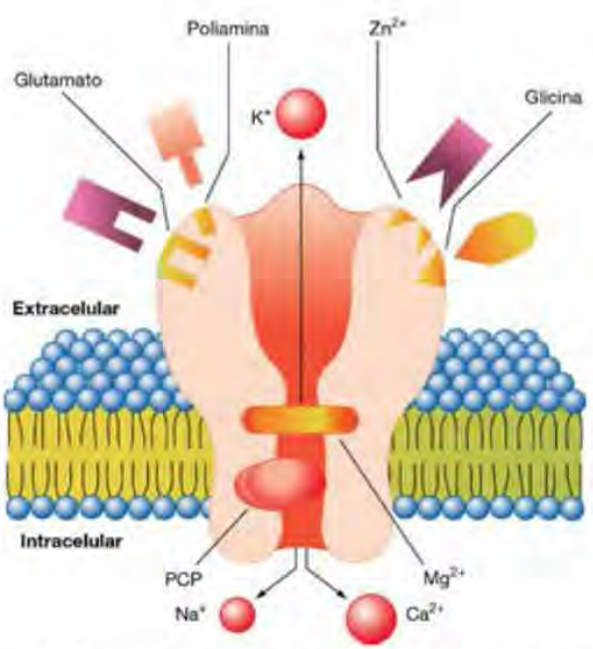


Figura 3-8 Receptor glutamatérgico NMDA y sitios de reconocimiento para diversos elementos (v. texto).

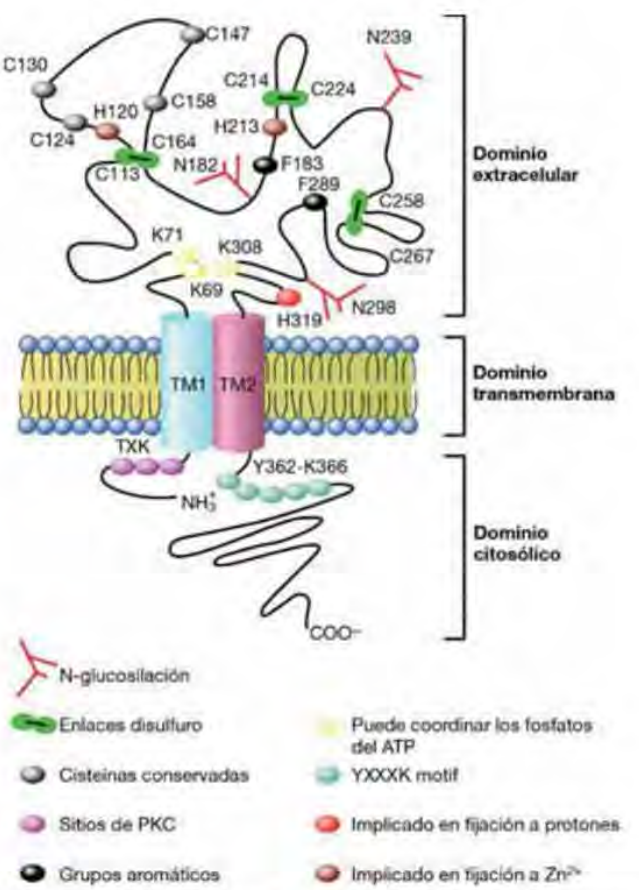


Figura 3-9 Topología y dominios clave de las subunidades que conforman los receptores P2X. Esta topología está basada en los datos experimentales obtenidos con las subunidades P2X1 y P2X2 de la rata. *(Modificado de Khakh and North, 2006.)*

de IP_3, receptor de rianodina, etc.), por su importancia farmacológica destacan algunos que es preciso describir.

3.1. Canales epiteliales de Na^+ (ENaC)

Están situados en las membranas apicales o externas de múltiples epitelios que poseen la propiedad de facilitar el movimiento de Na^+ a través de estas membranas, como primer paso en el proceso de transporte transepitelial del ión. Se encuentran en las células principales del tubo colector renal en su porción cortical, vejiga urinaria, tubo digestivo (p. ej., el colon), glándulas sudoríparas y salivales, endotelio de las vías respiratorias y otras estructuras.

Posiblemente se trate de una familia con varios miembros. El primero que fue clonado pertenecía al epitelio del colon de rata, habiéndose identificado un canal de Na^+ con tres subunidades homólogas denominadas α, β y γ-rENaC. Es característica de este canal su sensibilidad a la **amilorida,** compuesto que lo bloquea de forma selectiva (v. cap. 47). Posteriormente se han clonado ENaC en otras especies, incluida la humana, y se han identificado otras subunidades. La actividad de algunos de los canales pertenecientes a esta familia es estimulada por la **aldosterona,** lo que explica la acción facilitadora de esta hormona sobre el transporte de Na^+ en el túbulo renal. Trastornos genéticos que producen mutaciones en α o β-ENaC originan el seudohipoparatiroidismo de tipo I o enfermedad de Liddle. Existe otra enfermedad en que también desempeña cierto papel en los ENaC: la fibrosis quística, en la que hay una modificación genética del transportador CFTR (v. más adelante). Es posible que la mutación originada en esta proteína reguladora deprima la regulación del canal de Na^+ y ello derive en un exceso de actividad con reabsorción excesiva de Na^+ y agua. Esta es la razón del empleo de amilorida como coadyuvante al tratamiento de la fibrosis quística (v. cap. 42).

A esta misma familia pertenecen los canales ASIC *(Acid Sensing Ion Channels)* que son particularmente sensibles a protones, incluso a cambios mínimos de acidificación (p. ej., del pH fisiológico 7,4 a 7,2), provocando una corriente de despolarización mantenida. Se encuentran ampliamente representados en el sistema nervioso central y periférico, en donde participan en la producción y transmisión del dolor. Se han descrito varios subtipos en función de las diversas subunidades que los componen. Farmacológicamente adquieren importancia por cuanto su bloqueo interfiere la transmisión y percepción dolorosa; destaca, en este sentido, la acción bloqueadora sobre algunos subtipos de estos canales mostrada por ciertas toxinas polipeptídicas aisladas de la serpiente «mamba negra», denominadas **mambalginas,** que poseen intensa actividad analgésica no dependiente de opioides.

3.2. Canales TRP

La superfamilia de canales TRP *(Transient Receptor Potential)* se diferencia marcadamente de las demás familias de canales iónicos en que ofrecen una gran diversidad de selectividad iónica (catiónica) y de mecanismos de activación. La propiedad más sorprendente es la de que un mismo canal TRP puede ser activado por mecanismos aparentemente distintos. En muchos casos, los TRP se pueden considerar como integradores de señales múltiples, por cuanto la respuesta a un estímulo puede modularse por otro. El rasgo que más los unifica es el de que desempeñan papeles críticos e importantes en las respuestas a todas las principales clases de estímulos externos, tanto físicos como químicos: luz, sonido, tacto, temperatura, ambiente químico, osmolaridad. El caso más notable es el del canal TRPV1, que responde a estímulos tan diversos como el calor, los agentes inflamatorios, la exocitosis o sustancias químicas de origen vegetal (vanilloides). Otra característica común a muchos miembros de la superfamilia TRP es la de formar heteromultímeros, es decir, agregados heterólogos, lo que significa una forma adicional de modular la función, ya que la conductancia del canal de los heteromultímeros difiere de la de los homomultímeros. En el organismo humano se encuentran abundantemente representados tanto en células excitables como no excitables: el sistema nervioso central y periférico, y múltiples órganos: corazón, riñón, gónadas, bazo, músculo liso, placenta o útero.

Los canales TRP comparten rasgos comunes: poseen seis segmentos transmembrana y son permeables a cationes. El poro se encuentra entre el quinto y el sexto segmentos; las terminaciones N- y C- son intracelulares. La superfamilia TRP se divide en los grupos 1 y 2, siendo el grupo 1 el más importante desde el punto de vista farmacológico. El grupo 1 consta de cinco subfamilias: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA y TRPN. Tres proteínas TRPM reciben el nombre de chanzimas porque poseen dominios enzimáticos (cinasas) en posición N-terminal. Todos los miembros de la subfamilia TRPC requieren una fosfolipasa C para su activación. Por su interés farmacológico, cabe destacar los canales de la subfamilia TRPV. El TRPV1 es modulado por el calor (43 °C), sustancias vanilloides como la **capsaicina** del pimiento chile, el alcanfor, la piperina del pimentón oscuro, la alizina del ajo, el etanol, las citocinas proinflamatorias, la anandamida (un endocannabinoide), el PIP_2 y la exocitosis. Se encuentra ubicado en neuronas de los ganglios raquídeos y del trigémino, otras neuronas, vejiga urinaria y testículo. Además, la reducción del pH potencia la acción estimuladora del calor, de modo que a pH < 5,9 el canal se activa a temperatura ambiente. El calor activa también los canales TRPV2, TRPV3 y TRPV4. El canal TRPV4 se activa por ambiente hipotónico extracelular e interactúa con la acuaporina 5, un canal de agua. Los canales TRPV5 y TRPV6 no se activan por el calor y son los más selectivos para el ión de Ca^{2+}. El frío, en cambio, es un estímulo que activa diversos canales de la subfamilia TRPM y TRPA, que igualmente son polimodalmente sensibles a otros estímulos de características muy diferentes, incluidas varias sustancias químicas.

B. Proteínas de transporte activo

Como hemos comentado anteriormente, desde el punto de vista farmacológico nos interesa priorizar el estudio de los transportadores activos primarios y secundarios que conforman tres familias muy importantes:

1. Transportadores activos primarios

1.1. Superfamilia ATPasas

Las ATPasas poseen uno o más sitios para fijar el ATP en la cara citosólica de la membrana. Aunque se denominan ATPasas, el sistema se encuentra acoplado firmemente de tal forma que no se puede disipar la energía almacenada en el enlace fosfoanhídrido del ATP; es decir, el ATP no es hidrolizado en ADP y P_i a menos que se transporten iones. La proteína recoge la energía liberada durante la hidrólisis del ATP y la utiliza para trasladar el ión *en contra de* un gradiente de concentración o de potencial. La mayor parte de los miembros de esta superfamilia son proteínas específicas para el transporte de iones y, por ello, a menudo se denominan bombas iónicas; sin embargo, dentro de la familia P, la subfamilia de ATPasas P4 está implicada en el movimiento de fosfolípidos para mantener la naturaleza asimétrica de la membrana lipídica. Existen tres tipos principales de bombas iónicas impulsadas por el ATP: P, V y F. Por su importancia farmacológica, a continuación describiremos el P y el V.

1.1.1. ATPasas de tipo P

Operan a través de un estado intermedio de fosforilación en el residuo aspartato. La mayoría de ellas son bombas iónicas compuestas por una subunidad principal de unos 100 kD, que se encuentran en la membrana celular. Entre ellas destacan la ATPasa-Na^+/K^+, la ATPasa-H^+/K^+ y la ATPasa-Ca^{2+}.

La *ATPasa-Na^+/K^+* está constituida por dos tipos de subunidades, la α (112 kD), de la que se conocen hasta ahora tres isoformas, y la β (40 kD), de la que se conocen dos. Las isoformas se expresan de manera distinta en los diversos tejidos y presentan ciertas propiedades diferentes. La subunidad α posee de ocho a diez segmentos transmembrana y fija el ATP en el lado citosólico; la subunidad β posee de uno a cuatro segmentos transmembrana. Como es bien sabido, por cada ATP hidrolizado se intercambian tres Na^+ hacia fuera por dos K^+ hacia dentro de la célula, de ahí que la bomba genere corriente y sea electrógena, y tenga importancia para explicar el potencial de membrana de las células excitables y los movimientos iónicos de muy diversas células endoteliales y epiteliales (túbulo renal, epitelio intestinal, líquido

cefalorraquídeo y mucosa bronquial), así como en el músculo cardíaco y los hematíes. Además de influir en el trasiego iónico y en su correspondiente nivel de potencial, esta ATPasa proporciona la energía necesaria para que puedan operar otros sistemas de transporte activo secundario, como los de cotransporte que se verán más adelante. Existen fármacos, como los glucósidos **digitálicos,** que se fijan de manera específica a la subunidad α en su cara externa, provocando la inhibición de la desfosforilación de la ATPasa y, consiguientemente, deprimiendo su actividad (v. cap. 35). Lógicamente, la inhibición de este sistema conllevará la inhibición secundaria de los demás sistemas de cotransporte a él asociados.

La *ATPasa-H^+/K^+* de la pared gástrica es esencial para la formación del ácido gástrico. Está estrechamente relacionada con la ATPasa-Na^+/K^+, con la cual presenta abundante homología y de la que probablemente ha evolucionado, cambiando el sitio de fijación del Na^+ por el H^+. Los protones son bombeados a los canalículos, proceso en que son esenciales la salida de K^+ y la entrada de Cl^-. El mecanismo se explica de forma amplia en el capítulo 44, al exponer el modo de inhibir farmacológicamente la actividad de la enzima **(omeprazol).**

La *ATPasa-Ca^{2+}* es una bomba de calcio presente en abundancia en la membrana celular y en la del retículo sarcoplasmático (v. caps. 35 y 37). Es una proteína de 110 kD con secuencia similar a la de la subunidad α de la ATPasa-Na^+/K^+; por cada ATP hidrolizado se transportan dos Ca^{2+}. La alta afinidad de la ATPasa por el Ca^{2+} ($K = 10^{-7}$ M) permite su bombeo desde el citosol hasta el interior del retículo sarcoplasmático o hasta el exterior de la célula contra su gradiente electroquímico.

1.1.2. *ATPasas de tipo V*

Se localizan en las membranas de organelas intracelulares e intervienen en procesos del tipo de la endocitosis y la exocitosis. Su función consiste en generar una fuerza protomotriz a expensas del ATP y producir una acidificación limitada al espacio interno de diversas organelas del sistema vacuolar: vesículas sinápticas, gránulos cromafines, complejo de Golgi, lisosomas, acrosomas y gránulos densos de plaquetas. Su estructura es mucho más compleja que la de las ATPasas de tipo P. En las neuronas monoaminérgicas, esta ATPasa es la responsable de proporcionar la energía dependiente de pH, necesaria para mantener almacenados los neurotransmisores en sus respectivos gránulos. Para ello, y como se explicará en la sección siguiente, la actividad de la ATPasa se asocia a la de un cotransportador específico que permite la captación de catecolaminas, 5-HT, etc. (v. figs. 16-2 y 20-5).

1.2. *Superfamilia ABC* (ATP-Binding Cassette)

Representa en el ser humano un conjunto de 49 proteínas transportadoras agrupadas en siete familias, también asociadas al ATP, que, a diferencia de las ATPasas, que mayoritariamente transportan iones, transportan también otras moléculas de pequeño tamaño. Cada proteína ABC es específica para un sustrato o grupo de sustratos relacionados, como son los iones, azúcares, lípidos, péptidos, polisacáridos, nucleósidos y proteínas.

Los transportadores ABC poseen un dominio citosólico muy conservado, dos dominios hidrofílicos citosólicos de unión al nucleótido ATP (NBD) y, al menos, dos dominios hidrofóbicos de seis segmentos transmembrana (MSD) que son los que fijan al sustrato. Se piensa que los cambios conformacionales que ocurren en los dominios transmembrana son los responsables del transporte por parte de estas moléculas (fig. 3-10). La fijación e hidrólisis del ATP en los NBD proporcionan la energía para el transporte activo de los sustratos a través de la membrana.

Su interés en el campo de la farmacología se inició al comprobar que uno de estos transportadores, la glucoproteína-P (Pgp, MDR1 o, en la nomenclatura actual, ABCB1), extrae fármacos antitumorales de las células cancerosas y, al facilitar su expulsión y reducir su concentración intracelular, disminuye su eficacia, las hace multirresistentes de forma simultánea a varios fármacos antineoplásicos (daunorrubicina, vimblastina, colchizina) (v. cap. 59). Muchos de estos transportadores se expresan en tejidos normales y condicionan el paso de iones, nutrientes, fármacos y tóxicos en diversos epitelios y mucosas, como, por ejemplo, la barrera hematoencefálica, y el epitelio intestinal y renal.

1.2.1. *Glucoproteína P (P-gp)*

La P-gp es una glucoproteína transmembrana de 170 kD, codificada en la especie humana por el gen *MDR1 (multidrug resistance).* Tiene capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula, modificando, así, la biodisponibilidad de los fármacos administrados y su distribución en el organismo. Se localiza en la membrana apical de las células secretoras, donde desempeña un papel defensivo al segregar sustancias extrañas al organismo y metabolitos en la luz intestinal, orina, bilis, e incluso en la barrera hematoencefálica, protegiendo al cerebro de la acumulación excesiva de fármacos. La función de la P-gp modifica el transporte y la disposición de algunos fármacos en diversos órganos, como los antihistamínicos, esteroides, anticancerosos e inhibidores del VIH, entre otros. Existen sustancias que se comportan como activadoras e inhibidoras de dicho transporte, que pueden alterar la concentración de un fármaco en su órgano diana y, en general, su perfil farmacocinético (v. caps. 4, 8 y 10).

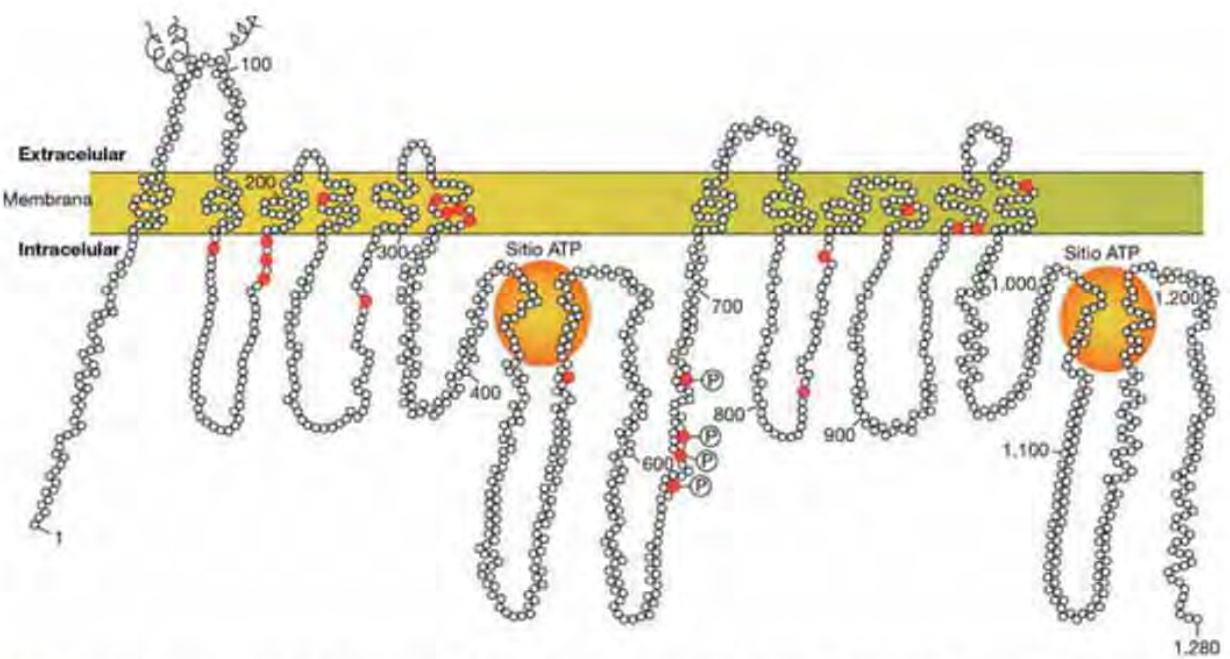


Figura 3-10 Modelo bidimensional de la glucoproteína P (P-gp) humana. Cada círculo blanco es un residuo de aminoácidos; los rojos indican sitios de mutación que alteran la especificidad del sustrato. Los círculos grandes corresponden a los sitios de fijación de ATP. P: sitios de fosforilación.

1.2.2. *Otros miembros*

Existen otros miembros de la superfamilia ABC. La proteína *MDR3* pertenece a la familia ABC-B, transporta cationes orgánicos y fosfolípidos. La subfamilia de siete proteínas *MRP (Multidrug Resistance-associated Protein)*, o ABC-C, contiene 17 segmentos transmembrana, a diferencia de las MDR, que contienen 12; la MRP1 transporta productos aniónicos, compuestos conjugados con sulfato, glutatión o glucuronato, y moléculas neutras acopladas a glutatión; la MRP2 del hígado es un transportador canalicular de aniones multiespecíficos. La subfamilia ABC-G, en la que destaca la ABCG2 o MXR *(MitoXantrone Resistant)* o BCRP *(Breast Cancer Resistance Protein)*, se encuentra en la placenta, el intestino, la vesícula biliar, el endotelio vascular (barrera hematoencefálica), las células madre hematopoyéticas y el carcinoma del tracto digestivo, donde su sobreexpresión puede contribuir al fracaso terapéutico. Finalmente, en los últimos años se ha demostrado que tanto la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística (CFTR)*, que funciona como canal de Cl^- regulado por ATP, como el receptor de sulfonilureas, un canal de potasio, pertenecen a esta superfamilia, y que, a diferencia de los otros miembros, han reconvertido los dominios de unión a nucleótidos y actividad hidrolítica en un mecanismo de regulación de la compuerta de los canales iónicos comentados.

2. Transportadores activos secundarios

Son sistemas de transporte activo que denominamos secundarios, ya que acoplan el transporte de un ión *a favor de* su gradiente electroquímico con el movimiento de otra u otras sustancias (iones, glucosa, etc.) que van *en contra de* su propio gradiente. Si el transporte de ambas sustancias va en la misma dirección, se habla de cotransporte, y si lo hace en sentido contrario, se denomina antitransporte. Todos los transportadores activos secundarios se incluyen en una superfamilia de 350 miembros agrupados en 55 familias, que se denomina SLC (de *solute-carriers*).

2.1. *Superfamilia de transportadores de solutos (SLC)*

Como hemos comentado, esta superfamilia de 350 miembros se encarga de todos los sistemas de transporte pasivo (unitransportadores) y de todos los sistemas de transporte activo secundarios (cotransportadores y antitransportadores) conocidos en la actualidad. Algunos de ellos son glucoproteínas que contienen una secuencia superior a los 1.000 aminoácidos y se despliegan en la membrana celular, formando 12 segmentos transmembrana, con las terminaciones N y C situadas dentro del citoplasma; poseen varios sitios para la fosforilación por diversas cinasas (PKA, PKC, CaM-KII; v. más adelante).

Desde el punto de vista farmacológico, existen mecanismos de cotransporte y antitransporte mediados por familias específicas que merecen ser destacadas.

En las células de la nefrona, además del cotransporte Na^+-glucosa (familia SLC5, ocho miembros) y Na^+-aminoácidos del túbulo proximal, funciona en el epitelio grueso de la rama ascendente del asa de Henle el cotransporte Na^+-Cl^--$2K^+$ (SLC12A1), y en el túbulo contorneado distal, el cotransporte Na^+-Cl^-(SLC12A3); estos dos cotransportes son inhibidos de forma selectiva por distintas familias de fármacos que se comportarán como **diuréticos** (v. cap. 47). Además, se ha demostrado que dos tipos de hipertensión resultan de la mutación en los genes que codifican estos dos miembros de la familia SLC12 (familia de cotransportadores catión-Cl de nueve miembros), el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitleman, respectivamente.

En el sistema nervioso deben señalarse sistemas de cotransporte y de antitransporte de extraordinaria importancia fisiológica y farmacológica. En la membrana de las terminaciones nerviosas de sistemas de **monoaminas y aminoácidos** (noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina y GABA) existe un cotransporte de Na^+-Cl^--neurotransmisor mediado por la familia SLC6, constituida por 20 proteínas transportadoras agrupadas en cuatro subfamilias. Gracias a este mecanismo de transporte activo secundario, el neurotransmisor es captado por la membrana desde el espacio sináptico y es introducido en la terminación nerviosa en contra de su gradiente (v. fig. 16-2). La energía es proporcionada al sistema Na^+-K^+-ATPasas de tipo P. En el caso de los neurotransmisores glutamato y aspartato (aminoácidos excitadores), este mecanismo de transporte lo realiza la familia SLC1 (siete miembros), acompañado del cotransporte de iones de Na^+ y H^+ y el intercambio de K^+. Una vez en el citoplasma de la terminación nerviosa, el neurotransmisor sufre otro mecanismo de transporte activo secundario por antitransportadores, que permite su almacenamiento en vesículas sinápticas. Son importantes la familia SLC17 (transportadores vesiculares de glutamato, ocho miembros) y la familia SLC18 (transportadores vesiculares de aminas, tres miembros). Además, la membrana vesicular dispone de ATPasas de tipo V, no asociadas físicamente con los transportadores vesiculares, que transfieren protones (H^+) desde el citoplasma hasta el interior de la vesícula, generando un gradiente de pH a través de la membrana (5,5 intragranular y 7 extragranular) junto con un gradiente eléctrico. El sistema de antitransporte H^+-monoamina consigue introducir el neurotransmisor en el gránulo contra su gradiente de concentración en intercambio con un H^+ que sale del gránulo al citoplasma. Importantes fármacos serán capaces de interferir en ambos procesos: el de cotransporte en la membrana de la terminación nerviosa y el de antitransporte en la granular (v. caps. 16, 17, 20, 32 y 33).

Otros ejemplos son el sistema de antitransporte $3Na^+$-Ca^{2+} en la célula cardíaca y el SNC realizado por la familia SLC8 (tres miembros), merced al cual el calcio es expulsado en contra de su gradiente de concentración (v. cap. 35), y el de antitransporte de aniones Cl^--HCO_3^- en la célula parietal de la mucosa gástrica realizada por la familia SLC26A de proteínas intercambiadoras de aniones (especialmente SCL26A9), que, en estrecha relación con la ATPasa-H^+/K^+, contribuye a la formación y secreción de HCl (v. cap. 44).

II. Acciones relacionadas con receptores fisiológicos

De acuerdo con el número total de moléculas mediadoras que se conocen, existen varios centenares de receptores diferentes, cada uno de ellos con su estructura molecular propia. Sin embargo, gran número de ellos procede de troncos comunes que se han ido ramificando en el transcurso de la evolución biológica, en función de las mutaciones experimentadas en sus genes codificadores, por lo que se agrupan en estructuras que poseen patrones similares. Como es lógico, la agrupación de receptores en razón de su estructura condiciona su agrupación en razón de la función que van a desempeñar.

Frente a la extensa variedad de receptores, contrastan la relativa parquedad y la constancia de mecanismos moleculares que traducen, median o convierten la señal recibida en una acción molecular concreta, es decir, los mecanismos moleculares desencadenados por la interacción del ligando endógeno o exógeno con su receptor en una serie relativamente pequeña de secuencias moleculares que se describirán en este capítulo. Estas vías de mensajeros intracelulares (AMPc, Ca^{2+}, MAPK, etc.) que se describirán explicadas como si operaran de manera independiente, en la realidad confluyen formando redes complejas de interacción en múltiples niveles. De hecho, una determinada señal extracelular puede suscitar modificaciones en prácticamente cada una de las demás cascadas. Ocurre, sin embargo, que cada célula está dotada de su maquinaria específica, de receptores específicos, de localizaciones subcelulares específicas que le dotan de una cierta predeterminación para responder a las señales de una manera concreta y propia. No obstante, con frecuencia una célula no recibe una sola señal, sino varias al mismo tiempo, y esto es particularmente frecuente en las células que, por su naturaleza, reciben múltiples estímulos de forma simultánea, como es el caso de las neuronas. Por lo tanto, la respuesta de esta célula en un momento dado es el resultado complejo de las acciones coordinadas de múltiples mensajeros celulares que intervienen, a su vez, en múltiples vías moleculares.

A. Receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas

1. Mecanismos generales e importancia fisiológica y farmacológica

Numerosos ligandos endógenos ejercen su acción celular mediante la interacción con receptores de membrana plasmática que están asociados a diversas proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G heterotriméricas), y que se denominan, por ello, entre otros, *receptores acoplados a proteínas G* (GPCR) (v. fig. 3-1). Por tener una estructura de siete dominios transmembrana (cada uno con una estructura secundaria en forma de hélice α), y por su capacidad de activar sistemas efectores generadores de segundos mensajeros, también reciben el nombre de *receptores heptahélicos* y *receptores metabotrópicos*. En función de la familia de proteínas G a la que se acople el receptor, así como de los sistemas efectores a los cuales, a su vez, están acopladas las subunidades constituyentes de la proteína G heterotrimérica, se producirá una determinada respuesta celular a corto plazo, que siempre representa una modificación en varias proteínas, ya sean de carácter enzimático, de carácter estructural, de función transportadora, etc. Los cambios en las concentraciones intracelulares de moléculas (segundos mensajeros) capaces de modular la actividad de proteincinasas originan modificaciones reversibles en el estado de fosforilación de múltiples proteínas de señalización de otras vías de transducción de señales, lo que permite el entrecruzamiento y/o la regulación cruzada de los GPCR y de proteínas con funciones variadas, entre ellas los factores de transcripción; de este modo, una señal iniciada con la activación del GPCR puede llegar hasta el núcleo, donde modificará el patrón de expresión génica. Es así como la activación sostenida de los GPCR provoca también acciones a largo plazo.

El sistema formado por la secuencia «receptor-proteína G-sistema efector» es enormemente flexible y versátil. En efecto, se conocen más de un millar de receptores que utilizan este sistema, cuya clonación sigue una marcha ascendente que permite la identificación estructural y la marca de su identidad génica. Se estima que los GPCR representan la mayor familia de proteínas del genoma humano (alrededor del 2%). El número de miembros de las diversas familias de proteínas G heterotriméricas, de acuerdo con el número de las subunidades α identificadas, supera ya la veintena (v. más adelante). Diversos receptores pueden utilizar la misma familia de proteínas G heterotriméricas, y un receptor puede utilizar distintas familias de proteínas G. De la misma manera, las subunidades constituyentes de una proteína G pueden interactuar de forma específica (activar/inhibir) con diversos sistemas efectores, y diversas subunidades de proteínas G pueden interactuar (activar/inhibir) sobre un mismo sistema efector. Esta doble coincidencia de caminos de señales convergentes y divergentes hace al sistema, en su conjunto, particularmente sensible, dentro de unos límites.

Los principales sistemas efectores son los sistemas de la adenilil ciclasa (que cataliza la formación de AMPc), la fosfolipasa C-β (que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato), la fosfolipasa A_2 (que cataliza la hidrólisis de fosfolípidos por la que se libera el ácido araquidónico), la fosfolipasa D (que cataliza la hidrólisis de fosfolípidos por la que se produce ácido fosfatídico), la fosfodiesterasa (que cataliza la hidrólisis de nucleótidos cíclicos, muy importante en células retinianas), las proteincinasas RhoA/Rho, las proteincinasas activadas por mitógenos (MAP cinasa) y ciertos canales iónicos. Algunos de ellos se analizan con más detalle a lo largo de este capítulo.

Aun cuando el estudio funcional de un determinado GPCR no puede considerarse aislado sin su interacción con su proteína G correspondiente, el número de proteínas que interaccionan con los GPCR, llamadas GIP *(GPCR Interacting Proteins)*, ha crecido tanto en los últimos años que se han acuñado los conceptos de «receptosoma» o «transductosoma» para definir cómo se regulan funcionalmente las propiedades de estos complejos proteicos. A la tríada «receptor-proteína G-efector» han de añadirse las *proteínas reguladoras* de la señalización de proteínas G (*Regulators of G-protein Signaling* [RGS]), que modulan la actividad de las proteínas G heterotriméricas *in vitro* e *in vivo*. Su impacto sobre la funcionalidad de esta vía de transducción se analizará más adelante (v. apartado II, A, 1.2). Son de destacar las cinasas de GPCR (*G-Protein Coupled Receptor Kinase* [GRK]) y las β-arrestinas, que participan en los mecanismos de regulación homóloga de GPCR, y en la señalización de los GPCR a otras vías de señalización dependientes de la activación de RTK, como se explicará más adelante (v. apartado II, C). En cualquier caso, debe entenderse que los GPCR pueden tener funciones más amplias que las derivadas de su capacidad para acoplarse a las proteínas G heterotriméricas.

Aunque el modelo más simple dicta que la interacción de un ligando agonista específico de un GPCR induce el acoplamiento del receptor a un tipo específico de proteína G heterotrimérica, y a la activación de una vía de señalización intracelular que nos permite definir la eficacia de una forma lineal para todos los agonistas del GPCR, sabemos actualmente que los GPCR son de naturaleza *pleiotrópica* con respecto a su capacidad de presentar múltiples estados conformacionales e interaccionar con múltiples tipos de proteínas G, e incluso activar vías de señalización intracelular de forma independiente a su acoplamiento a proteínas G heterotriméricas. En este sentido, cada una de las conformaciones receptor-agonista unido exhibe una preferencia por un tipo determinado de proteína G y, finalmente, dirige la señalización del receptor hacia diversas vías intracelulares con eficacias variables. De forma que, para cada agonista, dispondremos de un conjunto de respuestas mediadas por el GPCR, cada una caracterizada por una potencia y eficacia distintas. Este fenómeno de señalización dirigida por ligando denominado selectividad funcional también se ha descrito bajo los términos de *agonismo sesgado* o *eficacia colateral*. Como ya veremos, este fenómeno también se muestra regulado por la homo- y heterodimerización de los GPCR.

1.1. Moléculas receptoras

Los GPCR representan la mayor familia de proteínas del genoma humano, con más de 1.000 miembros identificados, y probablemente representan el sistema de transducción de señales del medio extracelular más diverso, especializado y estudiado. De hecho, todos los cromosomas humanos codifican más de un GPCR. La diversidad de señales extracelulares reconocidas por GPCR es excepcional e incluye no solo diferentes entidades químicas, como iones, aminas biógenas, aminoácidos, péptidos, glucoproteínas, lípidos y nucleótidos, sino también la percepción de estímulos sensoriales, como la luz, los olores y los sabores. Esta capacidad de reconocimiento de los GPCR les permite controlar un gran número de procesos fisiológicos muy importantes, como se verá a lo largo de esta obra.

Existen dos condiciones para que un receptor sea clasificado como GPCR: la primera está relacionada con su estructura molecular y la segunda con su capacidad para interactuar con proteínas G heterotriméricas. En relación con la primera, cada uno de los dominios estructurales considerados determina propiedades específicas que han originado su división en clases y subclases, y son las que confieren a cada receptor su especificidad para unirse, por una parte, a un determinado ligando y, por otra, a una determinada proteína G heterotrimérica. Todos los GPCR son proteínas integrales de membrana y comparten un patrón estructural común (fig. 3-11), que consiste en la presencia de siete hélices α hidrofóbicas transmembrana, de 25-35 residuos cada una, conectadas por tres bucles extracelulares y otros tres intracelulares, una región N-terminal extracelular con sitios para la N-glucosilación y un dominio C-terminal responsable de su interacción con muchas proteínas reguladoras intracelulares, y con sitios para la fosforilación que, con frecuencia, implica cambios en el estado funcional del receptor, por lo que se convierte en uno

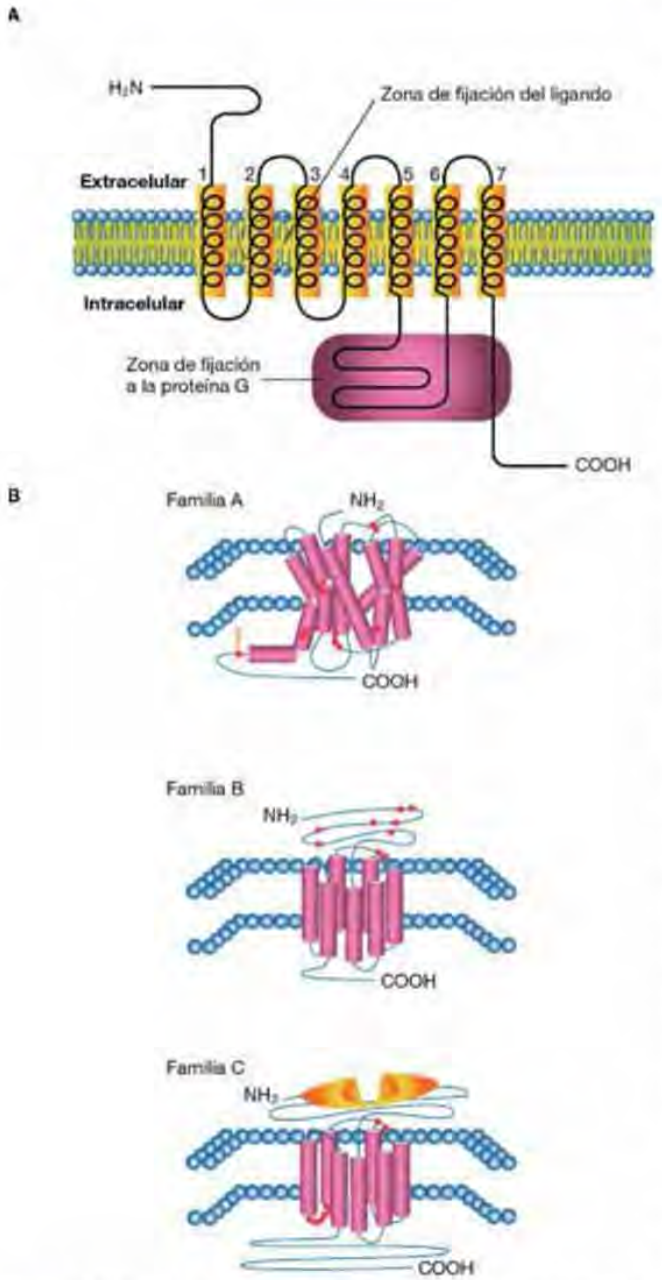


Figura 3-11 A. Modelo general de secuencias de aminoácidos en los receptores que se encuentran asociados a proteínas G heterotriméricas y contienen siete segmentos transmembrana. **B.** Representación esquemática de las tres principales clases o familias con sus miembros más representativos.

de los mecanismos de regulación del receptor, como veremos más adelante. Por último, dos residuos de cisteína (uno en el bucle extracelular 1 y otro en el bucle extracelular 2) conservados en muchos GPCR forman un puente disulfuro que parece importante para el empaquetamiento y la estabilización de las conformaciones de los siete dominios transmembrana.

En cuanto a la segunda condición, los GPCR actúan sobre las proteínas G heterotriméricas como factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (*Guanine-nucleotide Exchange Factor* [GEF]). Así, el receptor activado induce un cambio conformacional en la subunidad α de la proteína G heterotrimérica, que lleva a la liberación de GDP seguida de la unión de GTP, promoviéndose así la disociación de las subunidades α y del dímero βγ constituyentes de la proteína G. Ambas entidades, la subunidad α con GTP unido y el dímero βγ, modulan diversas vías de señalización celular, como veremos más adelante.

Sobre la base de la homología de secuencias se distinguen tres clases de GPCR: A, B y C (v. fig. 3-11 B). La clase A está constituida por receptores similares a la rodopsina (el primer receptor disponible para su estudio en forma cristalina) y es el grupo más numeroso. Todos tienen un dominio N-terminal relativamente corto y se agrupan, a su vez, en tres subclases, dependiendo de la naturaleza del sitio de reconocimiento para el ligando endógeno; los de la primera son receptores para fotones, aminas biógenas (acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina) y otros ligandos pequeños fisiológicos que se unen a un conjunto de aminoácidos situados en distintas posiciones de las hélices α de diversos dominios transmembrana, conformando un espacio o nicho en el interior del receptor; los de la segunda fijan quimiocinas y otros péptidos pequeños (vasopresina, oxitocina), y lo hacen, en este caso, interactuando con aminoácidos específicos situados en la porción N-terminal, en los bucles extracelulares y los segmentos transmembrana próximos a estos; los de la tercera poseen un segmento N-terminal algo más largo, donde fijan hormonas glucoproteicas (LH, FSH, TSH). La clase B tiene un largo segmento N-terminal (>100 residuos), donde se fijan las hormonas peptídicas de elevado peso molecular (CRF, VIP, calcitonina, glucagón, secretina). Los de clase C tienen el segmento N-terminal más largo (alrededor de 600 aminoácidos), al que se fijan los ligandos; a ellos pertenecen los ocho subtipos de receptores metabotrópicos del glutamato, los receptores metabotrópicos $GABA_B$ del GABA y el receptor sensor de Ca^{2+}, y los receptores gustativos.

Un caso especial dentro de la clase A y que merece ser comentado brevemente es el mecanismo de activación de una familia pequeña de GPCR (cuatro miembros) denominada receptores activados por proteasas (PAR1-4). Estos receptores, que se activan específicamente por serina proteasas (enzimas proteolíticas) como la trombina y la tripsina, nos han permitido explicar, por ejemplo, los efectos vasculares y plaquetarios de la trombina, que son independientes de su capacidad de generar fibrina a partir del fibrinógeno. Así, la trombina, al expresar su acción proteolítica sobre sitios específicos localizados en el extremo N-terminal del GPCR y escindir un fragmento de este, desenmascara una secuencia única (denominada «ligando atado»), que es capaz, posteriormente, de interactuar con los lazos extracelulares del GPCR e iniciar el acoplamiento de los lazos intracelulares del GPCR con las proteínas G heterotriméricas (fig. 3-12). En estos momentos, ya se han desarrollado péptidos sintéticos de secuencias cortas que imitan las secuencias desenmascaradas («ligando atado») para cada PAR y permiten observar su activación en ausencia de proteólisis del receptor (v. fig. 3-12).

Los GPCR pueden estar activos de forma espontánea en ausencia de ligandos. El concepto de **receptor constitutivamente activo**, es decir, la habilidad de los GPCR para alcanzar una conformación activa de forma constitutiva, se consolida a partir del descubrimiento de ligandos que actúan como agonistas inversos, disminuyendo el número de estos receptores activos espontáneamente (v. cap. 2). Esta actividad constitutiva se ha establecido *in vivo* para varias docenas de GPCR, y ha permitido definir la prevalencia de ligandos previamente clasificados como «antagonistas», que, de hecho, poseen actividad *agonista inversa* en estos sistemas. Estos hechos han fijado el término de *antagonista neutro* para distinguir a los «antagonistas» sin actividad agonista inversa de la mayoría de «antagonistas», los cuales se comportan como agonistas inversos en muchos sistemas. En un estudio reciente, se sugiere que más del 85% de los «antagonistas» pueden llegar a comportarse como agonistas inversos.

Es preciso tener en cuenta, además, que los GPCR, para ejercer sus funciones, pueden existir de forma constitutiva en forma de dímeros, o que, tras la activación por un ligando, pueden unirse dos GPCR iguales para formar *homodímeros*, como ocurre con algunos RTK, o incluso formar *heterodímeros* a base de unirse dos subtipos distintos del receptor (p. ej., dos subtipos del receptor $GABA_B$ o de receptores opioides), o dos o más GPCR diferentes, o un GPCR con

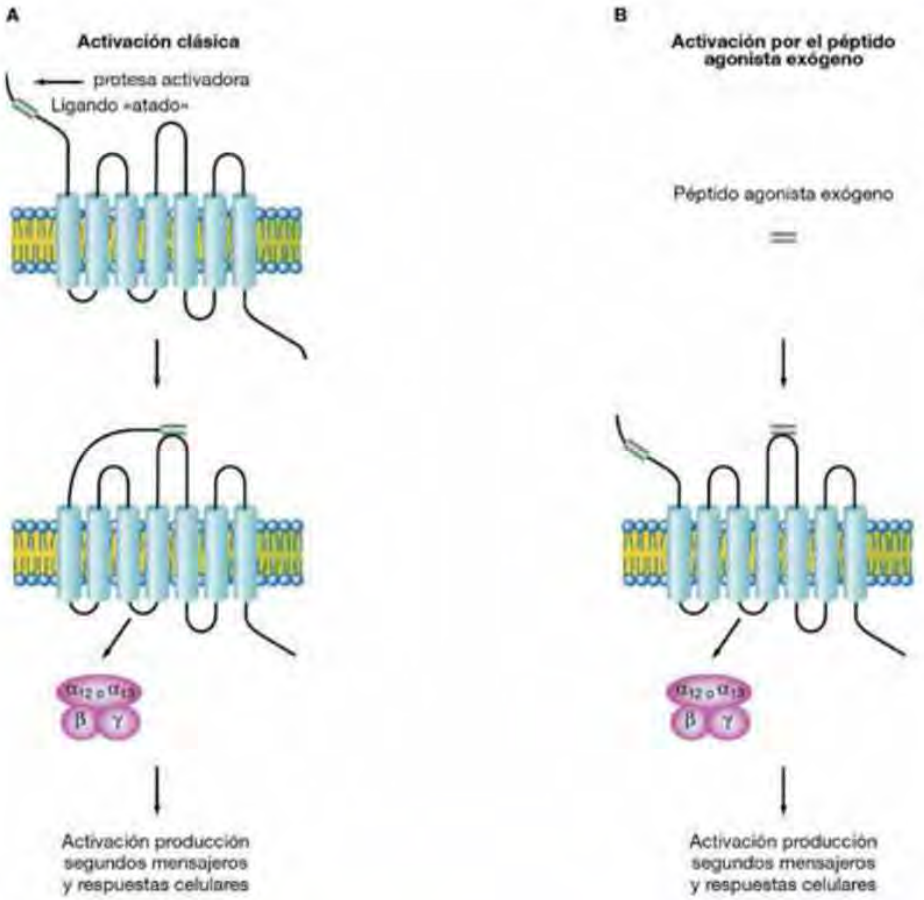


Figura 3-12 Mecanismo de activación de receptores PAR por proteasas y péptidos sintéticos agonistas. Se muestra la activación de PAR por la escisión proteolítica del extremo N-terminal y el desenmascaramiento de la secuencia activadora («ligando atado») para estimular la señalización preferente a través de G12/13 **(A),** y la activación de PAR por la aplicación exógena del péptido agonista en ausencia de proteólisis **(B).** Finalmente, se detallan algunos de los péptidos sintéticos agonistas de los receptores PAR y las secuencias reveladas por las proteasas que actúan como ligandos atados al receptor **(C).** *(Modificado de Ramachandran et al., 2012.)*

C

Receptor	Secuencia del ligando «atado» revelado por proteasas	Péptidos agonistas selectivos
PAR1	Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn (humano) Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn (ratón, rata)	Thr-Phe-Leu-Leu-Arg-NH_2 Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn-NH_2 (activa PAR1 y PAR2)
PAR2	Ser-Leu-Ile-Gly-Lys-Val (humano) Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu (ratón, rata)	Ser-Leu-Ile-Gly-Lys-Val-NH_2 Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH_2 y 2-furoyl-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-Orn-NH_2
PAR3	Thr-Phe-Arg-Gly-Ala-Pro (humano)	Ninguno; péptido agonista de PAR3 activa PAR1 y PAR2
PAR4	Gly-Tyr-Pro-Gly-Gln-Val (humano) Gly-Tyr-Pro-Gly-Lys-Phe (ratón)	Ala-Tyr-Pro-Gly-Gln-Val-NH_2 Ala-Tyr-Pro-Gly-Lys-Phe-NH_2

un RTK y un canal iónico asociado a ligando *(receptor mosaico)*. Por último, determinados GPCR se asocian en la membrana plasmática con proteínas accesorias, como las denominadas RAMP, que alteran sus propiedades farmacológicas.

Es importante subrayar que muchos de los argumentos a favor de la importancia fisiológica de la dimerización de GPCR proceden del estudio molecular de patologías humanas. Por ejemplo, se ha demostrado que la homodimerización de receptores de angiotensina AT_1 puede ser una causa subyacente de la hipertensión arterial y la ateroesclerosis.

De manera creciente, se van identificando variantes genéticas en los genes de GPCR, que se traducen en pequeñas modificaciones en la secuencia de aminoácidos del GPCR que originan cambios en su afinidad a los ligandos y en la respuesta de sistemas efectores acoplados, incluyendo cambios en su actividad constitutiva. Esta variabilidad presente en cada uno de los subtipos de GPCR es muy importante desde el punto de vista farmacológico, y puede proceder de mutaciones somáticas y polimorfismos de un único nucleótido (*Single Nucleotide Polimorphism* [SNP]) que afectan a la región codificante de los genes de GPCR. De forma adicional, el procesamiento alternativo de los ARNm de los GPCR produce un gran número de variantes o isoformas para un determinado subtipo de GPCR.

En resumen, los cambios en la estructura molecular de un GPCR pueden tener consecuencias clínicas por: *a)* adquisición de actividad constitutiva del GPCR; *b)* anómala interacción (por defecto o por exceso) entre un ligando fisiológico y su receptor, y *c)* modificaciones cuantitativas en la respuesta a los fármacos como consecuencia de los cambios originados en la interacción entre el fármaco y su receptor.

De todo lo expuesto, se deduce que, desde el punto de vista farmacológico, los GPCR son *sitios* o *dianas* lógicos sobre los cuales los fármacos pueden actuar como agonistas o como antagonistas. En efecto, numerosos fármacos con utilidad clínica en la actualidad ejercen sus efectos terapéuticos mediante su unión a GPCR, y se ha

estimado que más de la mitad de los nuevos fármacos desarrollados en los últimos 5 años interaccionan de forma específica con GPCR.

La mayoría de estos fármacos estimulan o inhiben la actividad receptorial al interaccionar con el sitio de unión reconocido por los ligandos endógenos, denominado *ortostérico*. En consecuencia, la mayor parte de fármacos utilizados clínicamente representan tanto agonistas ortostéricos (ligandos que imitan la acción de los ligandos endógenos sobre los GPCR), como antagonistas neutros o agonistas inversos. Pero los GPCR, al igual que otras moléculas importantes en las vías de señalización (p. ej., enzimas), contienen uno o más sitios de fijación adicionales denominados *alostéricos*, que son reconocidos por los denominados ligandos moduladores o alostéricos. Por definición, estos sitios alostéricos son distintos de los sitios implicados en la unión de los ligandos ortostéricos, permitiendo, así, que los ligandos ortostéricos y alostéricos se unan a sus sitios en el receptor de forma simultánea.

A partir de aproximaciones funcionales y experimentos de fijación con radioligandos se han caracterizado las propiedades funcionales de los *ligandos alostéricos* de GPCR. Una de las consecuencias más importantes es que la unión del modulador alostérico incrementa o reduce la afinidad y eficacia del ligando endógeno por el sitio ortostérico (de este modo, estos agentes son referidos como potenciadores o inhibidores alostéricos), y/o para los ligandos ortostéricos aplicados exógenamente. Durante la última década se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar nuevos agentes terapéuticos cuya diana sean los sitios alostéricos presentes en los GPCR. En la actualidad, varios miembros de cada una de las tres principales familias de GPCR (A, B y C) han mostrado estar sujetos a la modulación alostérica por ligandos de variada estructura química. De hecho, se ha aprobado recientemente el primer ligando alostérico diseñado específicamente para interactuar con un GPCR, el **cinacalcet** (un potenciador alostérico que actúa específicamente sobre el receptor sensor de calcio), para el tratamiento de ciertas formas de hiperparatiroidismo secundario y la hipercalcemia (v. cap. 56). Se estudia también intensamente la actividad de moléculas con actividad alostérica en receptores metabotrópicos del glutamato (mGlu). En resumen, la investigación en esta área está impulsada por las consideraciones que aparecen en la tabla 3-1, y que auguran que estos fármacos serían potencialmente más eficaces y menos tóxicos que los ligandos ortostéricos clásicos de los GPCR.

También es evidente que los fármacos desarrollados (el 30% del total) interaccionan con una proporción muy pequeña de la superfamilia de GPCR (aproximadamente 30 GPCR), ya que, entre otros factores, muchos de ellos son todavía *receptores huérfanos* (entendiendo que no conocemos el ligando endógeno o su función fisiológica). Se ha estimado que un 20% de los genes que codifican GPCR en el genoma humano codifican «receptores huérfanos». Por lo tanto, en este campo, el descubrimiento de nuevos fármacos es potencialmente muy elevado.

Tabla 3-1 Principales ventajas asociadas con el uso terapéutico de los ligandos de GPCR actuando sobre sitios alostéricos

Propiedades de los sitios y de los ligandos alostéricos	Beneficio terapéutico potencial
El efecto de los moduladores alostéricos es saturable *(ceiling effect)*	El riesgo de aparición de toxicidad asociada a la sobredosificación es muy reducido
La actividad funcional de los agentes alostéricos positivos es dependiente de la presencia (p. ej., liberación sináptica) del ligando endógeno del GPCR	Mantenimiento del patrón fisiológico de actividad receptorial
Los sitios alostéricos presentes en los GPCR están menos conservados entre los subtipos de receptores que los sitios de unión ortostéricos	Potencial de desarrollo de ligandos con una selectividad incrementada por los subtipos de receptores

1.2. Proteínas G heterotriméricas

Las proteínas G heterotriméricas comprenden varias familias de proteínas celulares que desempeñan múltiples funciones. Su nombre se debe al hecho de que fijan los nucleótidos de guanina GDP y GTP, y poseen actividad intrínseca GTPasa. Tienen un papel central en la transducción y tráfico de señales intracelulares en respuesta a la activación de GPCR. De forma distinta a los GPCR, no son proteínas integrales de membrana, sino que se encuentran asociadas a la membrana plasmática por su cara interna.

Todas las proteínas G heterotriméricas poseen una estructura parecida, que consiste en tres subunidades proteicas llamadas α, β y γ (fig. 3-13). La subunidad α es la mayor (39-52 kD), contiene el sitio al que se fijan los nucleótidos de guanina (GDP, GTP), posee la actividad GTPasa y desempeña un papel decisivo en la especificidad de todo el complejo. Se conocen al menos 23 formas distintas de subunidades α (son el producto de 17 genes), que se agrupan en cuatro subfamilias de acuerdo con la homología de secuencias de aminoácidos (tabla 3-2): α_s, $\alpha_{i/o}$, α_q y α_{12}; hay también no menos de siete subunidades β diferentes (35 kD) y de 12 subunidades γ (5-10 kD). Las proteínas G heterotriméricas se denominan de acuerdo con la subunidad α que contengan: G_s o $G\alpha_s$, G_q o $G\alpha_q$.

En la figura 3-13 se muestra el mecanismo por el cual actúa una proteína G heterotrimérica. En su forma inactiva, las tres subunidades están unidas formando un heterotrímero, y el sitio de fijación para nucleótidos de guanina situado en la subunidad α está ocupado por el GDP. La fijación del ligando agonista al receptor hace que el complejo ligando-receptor se asocie a la proteína G heterotrimérica y la active: el GDP es desplazado del sitio de unión en la subunidad α por un mecanismo dependiente de Mg^{2+} y su lugar es ocupado por GTP; el complejo α-GTP se disocia del dímero βγ y se une a la proteína del sistema efector y modifica su actividad, pero esta acción es muy breve, porque el GTP es hidrolizado por actividad intrínseca GTPasa para convertirlo en GDP, por lo que pierde su capacidad de asociarse y actuar sobre el sistema efector y vuelve a reagruparse con el dímero βγ. La interconversión entre GDP y GTP influye también en la afinidad del ligando por su receptor: el GDP aumenta la afinidad, mientras que el GTP la disminuye.

La subunidad α puede fijar también radicales ribosilados. La *toxina colérica* producida por *Vibrio cholerae* es un heterodímero, una de cuyas

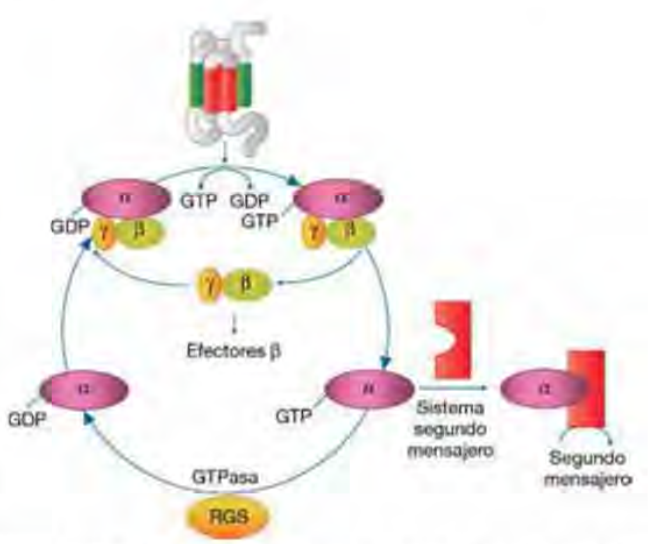


Figura 3-13 Mecanismo de acoplamiento entre el receptor asociado a proteínas G heterotriméricas, las proteínas G y el sistema efector, y su regulación por RGS (v. explicación en el texto).

Tabla 3-2 Familias de subunidades α de las proteínas G heterotriméricas y sus funciones

Familia/ subtipo	Sensibilidad a toxinas	Expresión	Proteínas efectoras
Familia G_s			
α_{s1}	Cólera	Generalizada	Adenilil ciclasa: activación
α_{s2}	Cólera	Generalizada	
α_{s3}	Cólera	Generalizada	
α_{s4}	Cólera	Generalizada	
α_{olf}		Epitelio olfatorio	
Familia G_i			
α_{i1}	*Pertussis*	Generalizada	Adenilil ciclasa: inhibición
α_{i2}	*Pertussis*	Generalizada	Canal de K^+: activación
α_{i3}	*Pertussis*	Generalizada	Canal de Ca^{2+}: inhibición Fosfolipasa C: activación Fosfolipasa A_2
α_{o1}	*Pertussis*	Cerebro	Canal de K^+: activación
α_{o2}	*Pertussis*		Canal de Ca^{2+}: inhibición
α_{t1}	Cólera y *pertussis*	Retina (bastones)	Fosfodiesterasa: activación
α_{t2}	Cólera y *pertussis*	Retina (conos)	Fosfodiesterasa: activación
α_{gust}	¿?	Papilas gustativas	Fosfodiesterasa: activación
α_z	Ninguna	Cerebro y plaquetas	Adenilil ciclasa: inhibición
Familia G_q			
α_q	Ninguna	Generalizada	Fosfolipasa C-β: activación
α_{11}	¿?	Generalizada	
α_{14}	Ninguna	Generalizada	
α_{15}	Ninguna	Células hematopoyéticas	
α_{16}			
Familia G_{12}			
α_{12}	Ninguna	Generalizada	¿?
α_{13}	Ninguna	Generalizada	Intercambiador Na^+/H^+

subunidades es una enzima que cataliza la adición covalente de ADP-ribosa (a partir de NAD^+) a la arginina situada en posición 174 de las subunidades α de la familia de proteínas G_s, próxima al sitio de unión de GDP/GTP. Como consecuencia, se pierde la capacidad de hidrolizar el GTP sin que se pierda la capacidad de activar el sistema efector adenilil ciclasa, con lo que aumentará la actividad G_s. La toxina *pertussis* es producida por *Bordetella pertussis;* ADP-ribosila específicamente las subunidades α pertenecientes a la familia $G_{i/o}$ en un sitio distinto al de la toxina colérica, la cisteína 350 de su extremo C-terminal, y, como consecuencia, impide que se libere el GDP de su unión a Gα y, por lo tanto, que se intercambie con el GTP; en consecuencia, la proteína $G_{i/o}$ permanecerá en estado inactivo.

Las subunidades βγ se comportan como dímeros que, además de estabilizar a Gα, aumentar su afinidad por el GDP y facilitar el acoplamiento a los receptores selectivos por aumento de la afinidad, tienen capacidad para activar también sistemas efectores; los más importantes son los siguientes: apertura de canales de K^+ Kir3, activación de ciertas isoformas de la fosfolipasa C-β, inhibición de ciertas isoformas de adenilil ciclasa, activación de proteincinasas, como, por ejemplo, las cinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK), que intervienen en los procesos de desensibilización homóloga de GPCR, o la proteincinasa activada por mitógenos (MAP cinasa), que interviene en otras vías de señalización (v. más adelante). Esta activación de las MAP cinasas significa que el dímero Gβγ es uno de los diversos elementos que favorecen el lenguaje cruzado entre distintas vías de señalización, ya que la activación de una vía iniciada en los GPCR entra así en contacto con otra vía iniciada en los RTK.

En la tabla 3-3 se exponen las diversas familias de subunidades de proteínas G heterotriméricas, así como los principales efectores sobre los que interactúan.

1.3. Proteínas reguladoras de la señalización de proteínas G heterotriméricas

Las proteínas reguladoras de la señalización de proteínas G (RGS) modulan la actividad de las proteínas G heterotriméricas *in vitro* e *in vivo*. Su función más conocida es inhibir la señalización de las proteínas G mediante la aceleración de la actividad GTPasa (*GTPase Activating Protein* [GAP]), que hidroliza el GTP presente en las subunidades α activas (α-GTP) de proteínas G heterotriméricas, y facilitar de nuevo su asociación con el dímero βγ (v. fig. 3-13). En mamíferos, existen aproximadamente 20 miembros de la familia RGS.

La pérdida de función de las RGS ocasionará la hiperestimulación de la vía de señalización, en concordancia con una acción primaria vía actividad GAP de las proteínas RGS para suprimir la señalización de la proteína G heterotrimérica. Por ello, en los últimos años se trabaja en el potencial terapéutico que podrían tener compuestos que inhibiesen la actividad RGS de forma selectiva.

2. Proteínas efectoras y sistemas de generación de mensajeros intracelulares

2.1. Mecanismos generales

La activación del receptor y de su correspondiente sistema efector (v. tabla 3-3) alterará la concentración intracelular de compuestos fisiológicamente muy activos, los *segundos mensajeros*. Estos, a su vez, activarán proteincinasas que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos muy variados en estructura, función y ubicación subcelular. La reacción consiste básicamente en la transferencia de grupos PO_4^{2-} desde el ATP hasta uno o más grupos hidroxilo (OH) presentes en aminoácidos (serina, treonina y tirosina) de la cadena proteica. La adición de estos grupos fosfato altera la conformación de la proteína afectada y, como consecuencia, su actividad biológica: aumento o disminución de la actividad catalítica si se trata de una enzima, cambio conformacional o posicional, capacidad para asociarse a otras proteínas, etc.; es decir, cambios que conllevan respuestas fisiológicas que forman parte de la actividad de la célula y que se manifestarán de forma inmediata (activación o cierre de canales y

Tabla 3-3 Receptores metabotrópicos a los que se encuentran acoplados las diversas familias de proteínas G heterotriméricas

Receptores	Proteína G	Receptores	Proteína G
Acetilcolina		**5-hidroxitriptamina**	
M_1, M_3, M_5	$G_{q/11}$	$5\text{-}HT_{1A}$-$5\text{-}HT_{1F}$	$G_{i/o}$
M_2, M_4	$G_{i/o}$	$5\text{-}HT_{2A}$-$5\text{-}HT_{2C}$	$G_{q/11}$
Adenosina		$5\text{-}HT_4$	G_s
A_1, A_3	$G_{i/o}$	$5\text{-}HT_5$-$5\text{-}HT_7$	G_s
A_{2A}, A_{2B}	G_s	**Leucotrienos**	
ADP/ATP/UTP		BLT, Cys LT_1, Cys LT_2	$G_{q/11}$
$P2Y_1$-$P2Y_6$	$G_{q/11}$	**Melatonina**	
Adrenoceptores		MEL_{1A}, MEL_{1B}	$G_{i/o}$
α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}	$G_{q/11}$	**Neuropéptido Y**	
α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}	$G_{i/o}$	Y_1-Y_6	$G_{i/o}$
β_1, β_2	G_s	**Neurotensina**	$G_{i/o}$
β_3	G_s ($G_{i/o}$)	**Opioides**	
Angiotensina		μ, κ, δ, ORL_1	$G_{i/o}$
AT_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$	**PAF**	$G_{q/11}$
AT_2	$G_{i/o}$	**Péptido relacionado con el gen de calcitonina CGRP**	G_s
Bombesina		**Péptido intestinal vasoactivo**	
BB_1, BB_2	$G_{q/11}$	VIP_1, VIP_2,	
Bradicinina		PACAP	G_s
B_1, B_2	$G_{q/11}$	**Prostanoides**	
Cannabinoides		DP, IP	G_s
CB_1, CB_2	$G_{i/o}$	FP, TP	$G_{q/11}$
Colecistocinina/gastrina		EP_1	$G_{q/11}$
CCK_A, CCK_B	$G_{q/11}$	EP_2, EP_4	G_s
Corticoliberina		EP_3	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$, G_s
CRF_1, $CRF_{2\alpha}$, $CRF_{2\beta}$	G_s	**Proteasa (trombina)**	
Dopamina		PAR_1	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$
D_1, D_5	G_s	**Quimiocinas**	
D_2-D_4	$G_{i/o}$	CCR_1-CCR_5	$G_{i/o}$
Endotelina		$CXCR_1$, $CXCR_2$	$G_{i/o}$
ET_A, ET_B	$G_{q/11}$	**Somatostatina**	
GABA		sst_1-sst_5	$G_{i/o}$
$GABA_B$	$G_{i/o}$	**Taquicininas**	
Glutamato (metabotrópico)		NK_1-NK_3	$G_{q/11}$
$mglu_1$, $mglu_5$	$G_{q/11}$	**Vasopresina/oxitocina**	
$mglu_2$-$mglu_4$ y $mglu_6$-$mglu_8$	$G_{i/o}$	V_{1A}, V_{1B}	$G_{q/11}$
Histamina		V_2	G_s
H_1	$G_{q/11}$	OT	$G_{q/11}$
H_2	G_s		

cambios metabólicos múltiples) o de forma tardía si los procesos de fosforilación afectan a la actividad de factores de transcripción que, una vez en el núcleo, modificarán el patrón de expresión génica, y finalmente cambiarán los niveles de nuevas moléculas (receptores, enzimas, factores de transcripción, etc.).

Aunque la activación de los GPCR significa, en último término, la fosforilación de proteínas específicas de la célula diana, esta modificación irreversible de la proteína mediante la unión covalente de un grupo fosfato a determinados residuos aminoacídicos no es irreversible biológicamente, gracias a la existencia de *proteínas fosfatasas (PP)* que catalizan la hidrólisis de los grupos fosfato. La activación de GPCR se acompaña de activación esencialmente de serina/treonina proteincinasa. Aunque existen 418 genes que codifican serina/treonina proteincinasas, hasta el momento solo se conocen 15 genes que codifiquen serina/treonina proteína fosfatasas, de forma que un número muy pequeño de PP es capaz de regular la actividad de alrededor de 100.000 (fosfo)proteínas presentes en una célula estimulada. Entre las PP expresadas en mamíferos, las denominadas *PP1*, *PP2A* y *calcineurina* (PP2B) son las más importantes y abundantes en sistema nervioso de mamíferos, e incluso son las responsables de la desfosforilación de más del 90% de las fosfoproteínas neuronales. La importancia funcional de estas proteína fosfatasas se reconoce desde hace muchos años gracias a la existencia de inhibidores específicos, como el ácido okadaico y, especialmente, la **ciclosporina A** y el **tacrolimus**, útiles como inmunosupresores gracias a su capacidad como inhibidores de la calcineurina (v. cap. 24).

2.2. Actividad adenilil ciclasa

Numerosos mediadores endógenos ejercen su acción celular mediante la activación o inhibición de la actividad enzimática adenilil ciclasa, encargada de generar AMP cíclico (AMPc) a partir del ATP en presencia de iones Mg^{2+} (fig. 3-14). La adenilil ciclasa, en realidad, es una familia de enzimas de estructura glucoproteica que se localizan como proteínas integrales de membrana plasmática; se han identificado hasta nueve isoformas que se agrupan en tres subfamilias, atendiendo a su respuesta diferencial a diferentes elementos reguladores, especialmente las subunidades de proteínas G heterotriméricas y el ión calcio, y a la fosforilación por proteincinasas dependientes de segundos mensajeros. Todas ellas comparten una estructura básica similar: dos porciones, cada una de las cuales posee seis segmentos transmembrana y dos segmentos citoplasmáticos, que son los más conservados y en los que reside su actividad catalítica (v. fig. 3-14). Existe una cuarta familia constituida por una única isoforma de localización citoplasmática, activada por el anión bicarbonato, no sensible a proteínas G heterotriméricas, que se ha considerado un sensor de actividad metabólica.

Todas las isoformas de adenilil ciclasa localizadas en la membrana plasmática son estimuladas por $G\alpha_s$ y, excepto la IX, por la *forskolina*, un compuesto terpénico de origen natural que se une con alta afinidad a la ciclasa y la mantiene en forma activa. Sin embargo, la respuesta de las adenilil ciclasas tanto a las subunidades α de la familia $G_{i/o}$ como al dímero βγ y al ión Ca^{2+}, así como su regulación por fosforilación por proteincinasas dependientes de segundos mensajeros (PKA, PKC), es diferente. Uno de los reguladores importantes, el ión Ca^{2+}, inhibe las isoformas V y VI, y a través de la vía Ca^{2+}/calmodulina activa las isoformas I, III y VIII, lo que significa que estímulos activadores de esta vía (p. ej., el receptor NMDA) pueden favorecer la actividad de estas isoformas frente a las otras. Las subunidades $G\alpha_{i/o}$ pueden inhibir las formas I, III, V, VI, VIII y IX, y Gβγ puede inhibir la I y activar la II, IV y VII, de forma condicional a la presencia de $G\alpha_s$. Por último, varias isoenzimas de PKC activan *in vitro* la I, II, III, IV, V y VII, e inhiben la VI, mientras que la PKA inhibe las formas V y VI, y algunas CaMK inhiben la I y III. En definitiva, el concepto clásico de que las adenilil ciclasas son reguladas por GPCR acoplados a proteínas G_s y $G_{i/o}$ se ha visto superado por los resultados comentados (regulación por Ca^{2+}, protein-

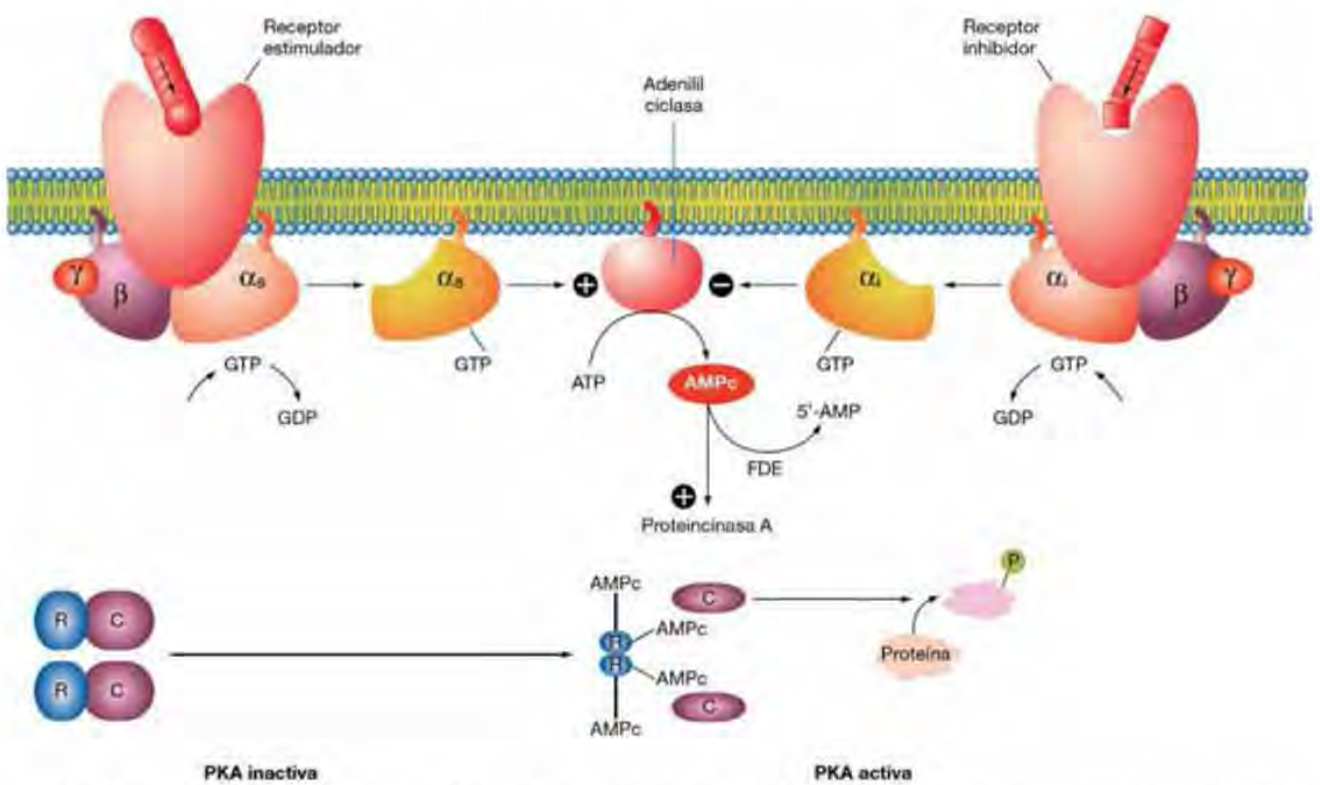


Figura 3-14 Estimulación e inhibición del sistema adenilil ciclasa. Estructura de la adenilil ciclasa, su regulación por subunidades α de proteínas G heterotriméricas y su acción sobre la proteincinasa dependiente de AMPc (PKA). C: unidad catalítica de la PKA; CAT: dominio catalítico de la adenilil ciclasa; FDE: fosfodiesterasa; R: unidad reguladora de la PKA.

Tabla 3-4 Principales proteínas fosforiladas por nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) y por sistemas dependientes de Ca^{2+}

1. Enzimas metabólicas

Fosforilasa cinasa
Glucógeno sintetasa
Triglicérido lipasa
Glicerofosfato aciltransferasa
Colesterol esterasa
Acetil-CoA carboxilasa
6-fosfofructo-2 cinasa
Piruvato cinasa
Fructosa 1,6-difosfatasa
Piruvato deshidrogenasa
Fenilalanina deshidrogenasa

2. Enzimas relacionadas con la biosíntesis de neurotransmisores

Tirosina hidroxilasa
Triptófano hidroxilasa

3. Receptores de neurotransmisores

Receptores colinérgicos nicotínico y muscarínico
Receptor glutamato
α_2 y β-adrenoceptores
Receptor GABA (GABA-modulina)

4. Canales iónicos

Canales dependientes del voltaje
Canales asociados a ligandos
Canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}

5. Enzimas y proteínas implicadas en la regulación de segundos mensajeros

Adenilil ciclasa
Guanilil ciclasa
Fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos
Fosfolipasas
Proteínas G
Receptor IP_3

6. Proteincinasas autofosforiladas

Proteincinasas APMc-dependiente
Proteincinasas GMPc-dependiente
Proteincinasas Ca^{2+}/calmodulina dependientes (I y II)
Proteincinasas Ca^{2+}/fosfolípido-dependiente (proteincinasa C)
Proteincinasas tirosina-específicas
Rodopsina cinasa

7. Proteínas relacionadas con la regulación de la transcripción y la translación

ARN polimerasa
Topoisomerasa
Histonas
Proteínas nucleares no histonas
Proteína ribosomal S_6
Factores de iniciación (eIF) y elongación (eEF)

8. Proteínas del citoesqueleto celular

Proteincinasa de la cadena ligera de miosina
Cadena ligera de miosina
Actina
Tubulina
Neurofilamentos
Sinapsinas I y II
Proteínas asociadas a microtúbulos
Troponina
Fosfolambano

9. Proteínas especiales detectadas en el sistema nervioso

Sinapsina I
Proteína III
MAP-2
DARPP-32
Clatrina
Sinaptofisina
Sinaptobrevina

cinasas), e indica la existencia de una mayor variedad de estímulos capaces de modular los niveles intracelulares de AMPc. Estas influencias variadas han establecido el papel de las adenilil ciclasas como detectores moleculares de coincidencia, de forma que su respuesta será diferente en función del número de estímulos que interactúan en un determinado momento. Esta coincidencia temporal puede ocasionar una activación sinérgica, como se ha comentado con las señales de Ca^{2+} y activación de $G\alpha_q$ si en la célula predominan las isoformas I, III y VIII, o antagónica, si predominan las isoformas V y VI.

La acción del AMPc consiste en la activación de una proteincinasa específica llamada proteincinasa dependiente de AMPc o PKA. Es un tetrámero que contiene dos subunidades reguladoras (R) y otras dos catalíticas (C). Cada subunidad R contiene dos sitios de unión para el AMPc; la unión del AMPc a las subunidades R reduce su afinidad por las C, las cuales quedan libres para expresar su actividad transferidora de grupos fosfato del ATP. Los sustratos de esta fosforilación son un grupo numeroso de proteínas, algunas de las cuales se indican en la tabla 3-4. Unas, por ejemplo, son de carácter enzimático y su fosforilación significa, según los casos, el paso a un estado de actividad o de inhibición. La distribución de estas proteínas en la célula es enormemente variable, de acuerdo con la naturaleza y especialidad de la célula en cuestión, y permite comprender la importancia fisiológica de esta vía de señalización.

La acción del AMPc concluye mediante hidrólisis para formar 5'-adenosinmonofosfato (5'-AMP) por acción de una actividad enzimática de tipo *fosfodiesterasa* (PDE). Se conocen más de 50 proteínas agrupadas en 11 subfamilias en función de su especificidad de sustrato, los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc. Solo tres (la PDE4, la PDE7 y la PDE8) son específicas para el AMPc (v. fig. 3-14).

Dada la importancia de la transducción de señales a través de la adenilil ciclasa, muchos de sus elementos se han elegido como diana para desarrollar potencialmente nuevos fármacos. Aunque se ha desarrollado una gran variedad de ligandos selectivos de adenilil ciclasa y PKA, con actividad inhibidora o activadora, la inhibición selectiva de la PDE parece la aproximación más atractiva para obtener fármacos con utilidad clínica. Mientras casi todas las PDE son inhibidas por fármacos como las metilxantinas (p. ej., teofilina y cafeína, v. cap. 10), el rolipram (utilizado en el tratamiento del asma) muestra especificidad por PDE4, la milrinona (utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca) es selectiva para las isoformas de la subfamilia PDE3 expresadas en el músculo cardíaco.

2.3. Actividad fosfolipasa C-β

2.3.1. Metabolismo de fosfoinosítidos, generación de mensajeros y movilización de Ca^{2+}

Numerosos mediadores endógenos de naturaleza muy diversa, e incluso estímulos de carácter fótico y olfatorio, ejercen sus acciones fisiológicas mediante sistemas de transducción de señales en los que el complejo «receptor-proteína G-efector» estimula el metabolismo y el recambio de fosfoinosítidos, unos fosfolípidos minoritarios de membrana plasmática que contienen el azúcar inositol. La proteína G heterotrimérica, que actúa como elemento transductor, es la familia de proteínas G_q, insensibles a las toxinas colérica y *pertussis*, y el sistema efector es una actividad enzimática denominada fosfolipasa C-β (PLC-β), que, en realidad, comprende una familia constituida por cuatro isoformas, y que hidroliza específicamente el enlace éster-fosfato de los fosfoinosítidos (fig. 3-15); en este caso, el fosfoinosítido sustrato es el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2), y los productos resultantes de la hidrólisis en la membrana plasmática son el *inositol-1,4,5-trifosfato* (IP_3) y el *diacilglicerol* (DG) (fig. 3-16). Cada uno de ellos ejerce una función distinta como segundo mensajero.

Las subunidades $G\alpha_q$ activadas estimulan las isoformas PLC-β con el siguiente orden de potencia PLC-β_1 > PLC-β_3 > PLC-β_4 > PLC-β_2. La sensibilidad de estas isoformas a Gβγ difiere de la observada para subunidades $G\alpha_q$, ya que la PLC-β_4 no responde, la PLC-β_1 es muy poco sensible y, sin embargo, responden bien tanto la PLC-β_2 como la PLC-β_3. Existen otras familias de enzimas con actividad fosfolipasa C no regulable por proteínas G_q, como la familia de PLC-β, que es activada por otro sistema receptorial de membrana plasmática, el de receptores con actividad tirosincinasa (RTK), como se discutirá en apartados sucesivos.

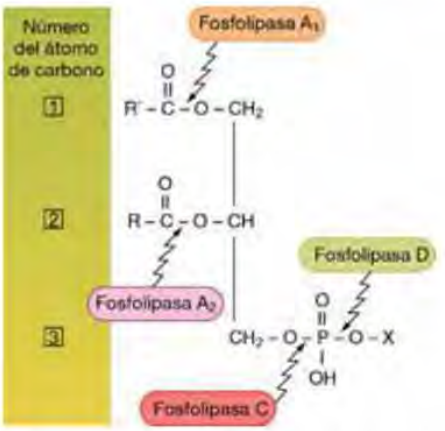


Figura 3-15 Estructura de un fosfolípido y sitio de acción de las diversas fosfolipasas. El ácido araquidónico ocupa con frecuencia la posición 2. X puede ser colina, etanolamina, inositol, serina o hidrógeno.

Por su fuerte carga eléctrica, el IP_3 abandona la membrana celular y emigra al citoplasma, donde activa un receptor específico situado en la membrana del retículo endoplasmático, receptor que funciona como canal de Ca^{2+} que se abre y permite la salida

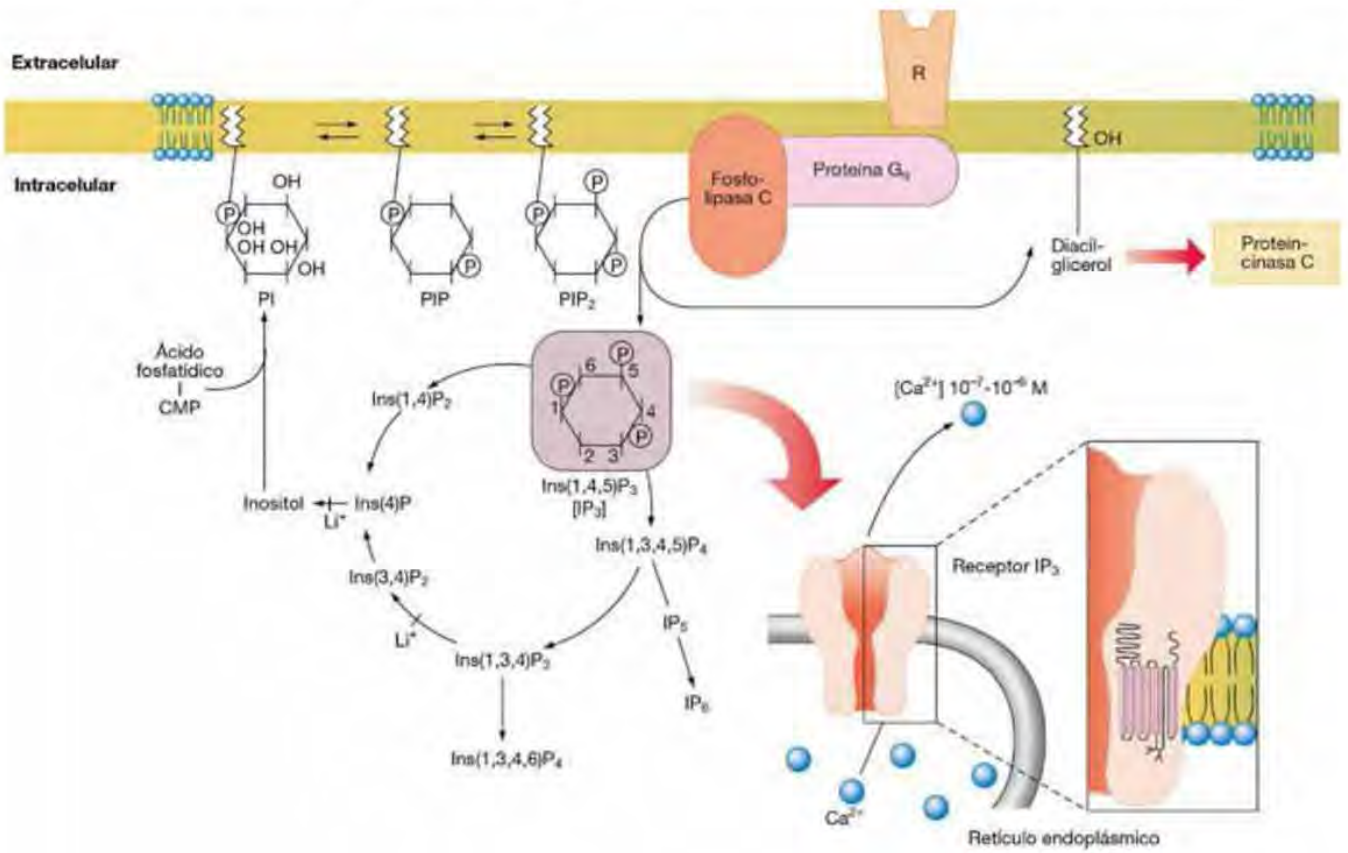


Figura 3-16 Ciclo del fosfatidilinositol y su papel en la formación de segundos mensajeros. Los fosfoinosítidos se encuentran sometidos a un ciclo metabólico. El PIP_2 se forma por fosforilación sucesiva del fosfatidilinositol (PI) y del fosfatidilinositol-4-monofosfato (PIP). El IP_3 formado tras la hidrólisis se transforma bajo la acción de fosfatasas en IP_2 e IP (carentes de actividad en el receptor de IP_3), y por la inositol-1-fosfatasa en inositol libre, que se reutiliza si existe ácido fosfatídico para regenerar el PI y cerrar así el ciclo. Las inositolfosfatasas son inhibidas de forma no competitiva por el litio (Li^+); de este modo, el litio es capaz de bloquear la resíntesis de PI y de su disponibilidad para servir de elemento sustrato de esta vía de transducción de señales a través de la fosfolipasa C-β.

masiva de este ión al citoplasma, con lo que aumenta fuertemente su concentración (v. fig. 3-16). El Ca^{2+} actuará entonces como tercer mensajero, uniéndose a la calmodulina (v. más adelante), y, además, su liberación puede promover la penetración de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hasta el interior de la célula a través de los canales de Ca^{2+}. En esta acción participa un metabolito tetrafosforilado de inositol, el inositol 1,3,4,5-tetrafosfato (IP_4). De esta forma, ambos, el IP_3 y el IP_4, pueden considerarse segundos mensajeros con acción sinérgica en una misma dirección.

El otro producto resultante que actúa como segundo mensajero es el diacilglicerol que permanece en la membrana plasmática, donde estimula la actividad de la proteincinasa C (PKC). La PKC representa una familia de enzimas fosforilantes activadas por ciertos lípidos de membrana. Algunas de sus isoenzimas, especialmente las encuadradas en la familia denominada PKC clásicas (α, β y γ), también son dependientes de Ca^{2+}. Antes de su activación, la PKC se encuentra en el citoplasma en forma inactiva, pero, cuando aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} por el efecto movilizador del IP_3, antes explicado, la PKC es transferida a la membrana celular. Allí se activa al fijarse a los fosfolípidos, unión que es reforzada o estimulada por el DG, razón por la cual se considera indispensable para la plena activación de la enzima. Hay, pues, una acción sinérgica entre IP_3/Ca^{2+} y DG, rasgo peculiar de este sistema de generación de segundos mensajeros. La actividad PKC puede ser activada de modo persistente por un grupo de compuestos de origen natural llamados *ésteres de forbol*, que imita los efectos del DG con mayor intensidad.

Los sustratos de la PKC son proteínas muy diversas: canales iónicos, receptores, enzimas como la fosfolipasa D, la neuromodulina GAP-43, etc. El resultado, al igual que con la PKA, es enormemente amplio y abarca fenómenos relacionados con la secreción celular, activación de plaquetas, regulación de la expresión de genes, crecimiento celular, diferenciación, metabolismo, transmisión nerviosa, etc. (v. tabla 3-4). La PKC también puede fosforilar el factor de transcripción CREB en el núcleo celular, y de este modo iniciar la transcripción de un gen (v. más adelante).

2.3.2. *Actividad del Ca^{2+} intracelular*

La concentración intracelular del Ca^{2+} es la resultante de los procesos de entrada y salida de dicho ión. La entrada tiene lugar a partir del espacio extracelular, particularmente a través de los diversos canales ya comentados en el apartado I de este capítulo, de los intercambiadores Na^+/Ca^{2+} de membrana, y del proceso movilizador a partir de los depósitos intracelulares, entre los que destaca el retículo endoplasmático. Este depósito contiene dos canales de liberación de Ca^{2+}, pero relacionados estructuralmente: el receptor IP_3, explicado antes (v. fig. 3-16), que fija con gran selectividad a este segundo mensajero, y el receptor de *rianodina*, identificado originalmente en la célula muscular, pero presente también en otras células (v. fig. 35-3). En cuanto a los procesos de salida, destacan las bombas Ca^{2+}-ATPasas, que extraen el Ca^{2+} hacia el exterior de la célula o lo introducen en los depósitos del retículo endoplasmático, y el propio intercambiador Na^+/Ca^{2+}.

Numerosas señales que actúan sobre las células ejercen su acción específica como consecuencia del incremento de Ca^{2+} intracelular que producen. Por ello debe considerarse como segundo mensajero. En el citoplasma existen proteínas de pequeño tamaño (12-28 kD) con constantes de afinidad por el Ca^{2+} dentro del intervalo apropiado (0,1-10 μM), que contribuyen a taponarlo. Muchas de ellas son activadas por el propio Ca^{2+} y, posteriormente, activan diversos sistemas de regulación celular. Cabe señalar el fosfolambano, la troponina C, la parvalbúmina, la calbindina, la calretinina y la calmodulina.

La *calmodulina* de células eucariotas es una proteína de 16,7 kD que posee 148 aminoácidos, y presenta cuatro sitios de fijación para el Ca^{2+} con una afinidad del orden μM. La fijación del Ca^{2+} a la calmodulina provoca cambios conformacionales que le permiten unirse a, e interactuar con, las proteínas estructurales y enzimas cuya actividad regula. Ya se ha comentado la acción estimuladora sobre determinadas isoformas de adenilil ciclasa, y merece destacarse también la acción sobre las fosfodiesterasas, la calcineurina, la óxido nítrico sintasa y la ATPasa Ca^{2+}, Mg^{2+}. Entre las proteínas de carácter estructural, algunas conforman el citoesqueleto celular (tubulina, proteína tau, fodrina, etc.).

Las proteincinasas estimuladas por Ca^{2+}/calmodulina (CaM) merecen ser consideradas de forma separada. También denominadas proteincinasas dependientes de CaM, pertenecen a la familia de las serina/treonina cinasas, y dentro de ella se encuentran las CaM cinasas I a V, cuyos sustratos son muy importantes. Por ejemplo, la más estudiada CaM KII fosforila tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, fosfolipasa A_2, calcineurina, algunas isoformas de la adenilil ciclasa y de la fosfodiesterasa, receptores como el $GABA_A$, proteínas estructurales como la sinapsina I y diversos neurofilamentos.

Para finalizar, es importante destacar las acciones de la CaM sobre una proteína fosfatasa, ya citada, la *calcineurina*, como ejemplo del papel clave de este tipo de actividad enzimática en procesos fisiológicos que dependen de vías de señalización que implican actividades proteincinasa y la fosforilación de determinados sustratos.

La calcineurina (posteriormente denominada PP2B) se identificó en principio como una proteína fijadora de calmodulina, y posteriormente se demostró su actividad serina/treonina proteína fosfatasa. La calcineurina es un heterodímero formado por dos subunidades A y B. La subunidad A contiene tres dominios: un dominio catalítico, un dominio de unión a calmodulina y un dominio autoinhibidor. La subunidad B de naturaleza reguladora contiene un dominio «*EF hand*» típico de proteínas fijadoras de Ca^{2+}. La activación de la calcineurina se produce tras la unión de CaM, que comporta un cambio conformacional y su liberación del dominio autoinhibidor. Los procesos fisiológicos regulados por la desfosforilación de fosfoproteínas catalizada por calcineurina incluyen la excitabilidad neuronal, la hipertrofia cardíaca y la modulación de la activación de los linfocitos T. Es, precisamente, el papel clave y definido que desempeña la calcineurina en la activación de las células linfocitarias T lo que la ha convertido en una de las dianas utilizadas para desarrollar fármacos inmunosupresores útiles clínicamente (v. cap. 24).

2.4. Canales iónicos

Uno de los mecanismos principales de transducción de señales en neurobiología es la regulación directa de canales iónicos por receptores metabotrópicos (GPCR) mediante proteínas G heterotriméricas. La acción de la proteína G heterotrimérica está delimitada a la membrana plasmática, ya que no implica la generación o presencia de intermediarios en el citoplasma. Una de las familias de canales iónicos con un control más dominante del potencial de membrana y la excitabilidad de las neuronas de mamíferos son los canales rectificadores de la entrada de K^+ (v. apartado I, A, 1.3). Esta familia, que está constituida por siete subfamilias, incluye una denominada Kir3, que está directamente acoplada a proteínas G heterotriméricas y media el efecto de la activación de múltiples receptores GPCR. Por ejemplo, los receptores opioides, serotonérgicos $5\text{-}HT_{1A}$, adrenérgicos α_2, $GABA_B$, etc., inducen la activación y apertura de la subfamilia de canales Kir3 a través de proteínas $G_{i/o}$ sensibles a *pertussis*.

La activación de los GPCR acoplados a proteínas $G_{i/o}$ cataliza la disociación y liberación de Gβγ, que interactúan directamente con los canales Kir3 e incrementan su probabilidad de apertura. Esta subfamilia de canales también se conoce como canales GIRK *(G-protein-regulated Inwardly Rectifying Potassium [K])*, y está compuesta de cuatro subunidades designadas GIRK1-4, que conforman homo- o heterotetrámeros. Estos canales, para mantener su actividad, necesitan la presencia de PIP_2 en la membrana plasmática; es más, esta dependencia funcional alcanza a la modulación por Gβγ. La modificación de los niveles de PIP_2 en la membrana plasmática es una señal que regula la actividad de los

canales GIRK. Así, los canales GIRK son inhibidos por la activación de GPCR acoplados a proteínas G_q y la PLC-β, vía depleción local de PIP_2.

También Gβγ puede alterar la función de los canales de Ca^{2+} de tipos diversos, reduciendo la probabilidad de su apertura en respuesta a la despolarización de la membrana. $G\alpha_s$ puede unirse directamente a canales de Ca^{2+} de tipo L y activarlos.

Al margen de esta relación directa de las proteínas G heterotriméricas con los canales iónicos, existe también una modulación indirecta de canales por mecanismos no restringidos a la membrana plasmática, sino a través de la fosforilación del canal por parte de proteincinasas activadas por segundos mensajeros producidos tras la activación de GPCR.

2.5. Receptores acoplados a proteínas G y señalización en el núcleo

Como se explica más adelante, existen receptores intracelulares que, tras ser activados por sus ligandos, se introducen en el núcleo y modifican o regulan la expresión génica. Pero también los ligandos que activan GPCR son capaces de provocar modificaciones o respuestas a largo plazo que implican la regulación de la expresión génica. Con frecuencia, esta acción se desarrolla en dos fases. La primera consiste en la inducción de *genes de acción inmediata* o temprana (*Immediate Early-Genes* [IEG]), cuyo ARNm comienza a aumentar en 15 min tras la activación del GPCR y se mantiene elevado no más de 30-60 min. Esta inducción se realiza invariablemente a través de proteincinasas dependientes de segundos mensajeros que, una vez activadas, penetran en el núcleo, donde directa o indirectamente fosforilan residuos de treonina o serina en proteínas que son factores de transcripción constitutivos (p. ej., CREB) (fig. 3-17), que serán posteriormente capaces de unirse a las regiones promotoras de genes IEG que codifican factores de transcripción, en este caso inducibles.

En una segunda fase, los factores de transcripción inducibles penetran de nuevo en el núcleo para activar los *genes de acción tardía*, de inicio más lento y duración mayor, capaces de codificar proteínas diversas: receptores, enzimas relacionadas con la síntesis de mediadores o con vías de señalización intracelular (v. fig. 3-17).

Los genes inducidos por la activación de GPCR que incrementan los niveles de AMPc poseen una secuencia de ADN denominada elemento de respuesta al AMPc (*cAMP Response Element* [CRE]). Estos GPCR generarán AMPc y activarán la PKA; la subunidad catalítica de esta cinasa penetrará en el núcleo donde fosforila la serina 133 de una proteína nuclear denominada CREB *(CRE Binding)*, porque, al ser fosforilada, se fija a la secuencia CRE de un particular gen e interactúa con un coactivador llamado CBP/300, que acopla la maquinaria basal de la transcripción, permitiendo, de ese modo, que se estimule el proceso de transcripción (v. fig. 3-17). Esta proteína CREB es también activada por otras cinasas que forman parte de otras vías de transducción de señales acopladas a GPCR; por ejemplo, la cinasa estimulada por

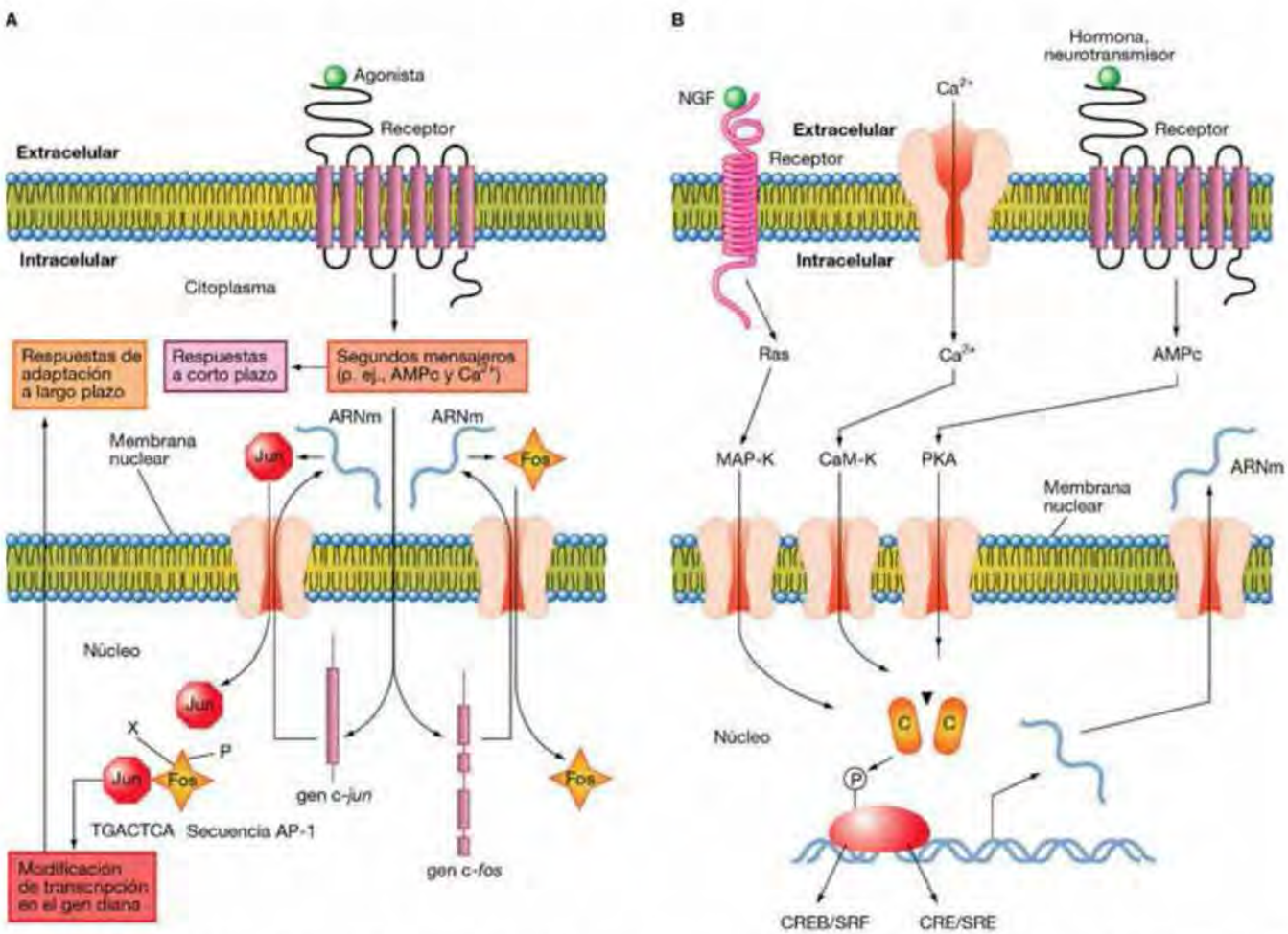


Figura 3-17 **A.** La activación de receptores de membrana origina respuestas a corto y largo plazo, merced a la inducción de genes de acción inmediata. (*Modificado de Feldman et al., 1997.*) **B.** Diversas vías de señalización, a través de sus respectivas cinasas, llegan a activar factores de transcripción y a modular la expresión de genes. La PKA y la CaM-K fosforilan el factor de transcripción CREB; la MAP-K activada por Ras fosforila el factor SRF.

CaM, la PKC, etc. Por consiguiente, la proteína CREB es un factor de transcripción que sirve a diversas vías de transducción de señales acopladas a GPCR. Muchos de los genes activados por CREB son IEG que codifican factores de transcripción. En efecto, CREB genera un grupo de IEG, entre los que se encuentran c-fos, fos-B, c-jun, jun-B, zif-268, etc. En el caso de c-fos y c-jun, codifican las proteínas Fos y Jun rápidamente en respuesta a la activación celular; se asocian ambas en un heterodímero que se fija a una secuencia reguladora de ADN conocida como AP-1, y de este modo regula la transcripción del gen en que dicha secuencia se encuentra: un gen de acción tardía (v. fig. 3-17).

3. Mecanismos de regulación de GPCR

Puesto que los receptores son los elementos celulares que primero reciben la señal de los ligandos, su presencia y estado de actividad deben estar sometidos a sistemas de regulación que, en cierto modo, protejan a la célula del exceso de señales que pueda recibir, en cantidad o en duración.

La actividad de un GPCR insertado en la membrana plasmática es el resultado del balance coordinado entre los mecanismos que regulan los procesos de señalización, desensibilización y resensibilización. La desensibilización es la atenuación o desaparición con el tiempo de la respuesta del GPCR al estímulo agonista y representa un importante mecanismo de autorregulación que lo protege contra el exceso de estímulos, sean agudos o crónicos. Deben distinguirse tres situaciones: *a)* el fenómeno estricto de pérdida de respuesta al estímulo (desensibilización) por modificaciones en el acoplamiento del GPCR a la proteína G heterotrimérica, en respuesta a la fosforilación del receptor; *b)* la reducción en el número de GPCR solo en la membrana plasmática, como consecuencia de la endocitosis e internación del receptor en el citoplasma, y *c)* la disminución en el número de receptores en la célula por facilitación de los mecanismos de degradación o por depresión de los mecanismos de síntesis, como la inhibición de la transcripción génica (regulación a la baja). Los intervalos de tiempo asignados a estos procesos oscilan entre segundos (fosforilación), minutos (endocitosis) y horas (regulación a la baja). Véase un buen ejemplo en el capítulo de los fármacos opioides (v. cap. 26).

Existe un proceso de *desensibilización rápida,* que se debe a la fosforilación de la proteína receptora provocada por la activación del propio receptor. Esta fosforilación puede deberse a la activación de:

a) Cinasas específicas cuyo único sustrato es el GPCR activado, que se llaman *cinasas de receptores acoplados a proteínas G* (GRK); es el caso de la *desensibilización homóloga.* Este proceso implicará la intervención de otras proteínas, las β-arrestinas, que interfieren el acoplamiento del receptor con la proteína G y promueven, posteriormente, el internamiento y endocitosis rápida de los receptores.
b) Cinasas dependientes de segundos mensajeros (p. ej., PKA, PKC), que pueden ser activadas por la estimulación producida por ligandos sobre otros receptores; es la *desensibilización heteróloga,* donde la fosforilación altera la conformación del receptor y su afinidad por la proteína G heterotrimérica.

Las mismas moléculas que contribuyen a la desensibilización homóloga del receptor estimulado por el agonista en el caso de la desensibilización homóloga (GRK y β-arrestinas) son las que inician y regulan los posteriores procesos de endocitosis, tráfico intracelular y resensibilización.

Cuando la activación se prolonga o se repite, aparece un proceso en el que la endocitosis se acompaña de la degradación de las proteínas receptoras e incluso de una reducción en su resíntesis, lo que significa que habrá una reducción en el recuento o número total de moléculas de ese receptor. Esta disminución del número de receptores se denomina «regulación a la baja» *(down-regulation).*

La activación del GPCR por el ligando origina la fosforilación por parte de la GRK de residuos de serina y treonina presentes en los dominios intracelulares del receptor, y ello va a facilitar la translocación y posterior fijación de las β-arrestinas al receptor (fig. 3-18). Las β-arrestinas, asociándose a la subunidad β_2-adaptina presente en el complejo heterotrimérico de adaptación AP-2, hacen que se fijen los GPCR a las vesículas cubiertas de clatrina. Posteriormente, los GPCR incluidos en estas vesículas son internados en la célula, donde pueden sufrir procesos contrapuestos: degradación en los lisosomas (reducción a la baja) o su mantenimiento en los endosomas para su posterior reciclamiento y recuperación (resensibilización).

B. Receptores con actividad enzimática propia o asociada

Existen receptores de membrana plasmática cuya naturaleza es enzimática por sí misma. Esto significa que en la porción extracelular del receptor existe un dominio al cual se fija el ligando, y que la presencia del agonista en este dominio provoca la modificación adecuada para que la porción intracelular de esa molécula, la que posee la actividad enzimática, actúe sobre sus sustratos específicos. Pertenecen a este tipo de receptores los que presentan actividad guanilil ciclasa, y los que contienen actividad cinasa que autofosforilan la propia proteína en residuos de tirosina (actividad tirosincinasa) (v. fig. 3-1 B y D). Por otro lado, existen receptores que no poseen actividad enzimática intrínseca, pero que, al ser activados, interactúan con proteínas citosólicas que poseen actividad enzimática de tipo tirosincinasa.

1. Receptores con actividad intrínseca guanilil ciclasa

Se distinguen dos tipos de guanilil ciclasas, uno situado en la membrana plasmática y otro en la fracción citosólica de las células.

En las membranas plasmáticas se han aislado tres formas de guanilil ciclasas que, en la actualidad, constituyen una familia de receptores. Se caracterizan por conformar una proteína integral de membrana monomérica que posee un único dominio transmembrana. En su porción externa N-terminal se encuentra el dominio que actúa como receptor, capaz de reconocer y fijar a diversos péptidos, como los factores natriuréticos de aurícula y cerebro (v. cap. 22), y enterotoxinas de *E. coli.* En su porción intracelular se encuentra un dominio característico de las proteincinasas que fijan ATP, y en su parte más próxima a la porción C-terminal se encuentra el dominio con actividad enzimática guanilil ciclasa.

En la fracción soluble de las células, la guanilil ciclasa adopta una conformación dimérica con dos subunidades, α y β, de 82 y 70 kD, respectivamente, de las que, a su vez, existen varias isoformas. Cada subunidad tiene un dominio en situación C-terminal con actividad guanilil ciclasa y, de hecho, es homólogo al dominio catalítico del receptor con actividad intrínseca guanilil ciclasa de membrana plasmática. Se necesita la acción conjunta de ambas para que se exprese plenamente su actividad enzimática. Una característica de esta guanilil ciclasa es su capacidad para ser estimulada por el **óxido nítrico** (NO) y otros **nitratos** (v. caps. 21 y 40). El NO activa la guanilil ciclasa soluble mediante la fijación previa a un grupo hemo de la enzima. Frecuentemente, las células que contienen la enzima productora de NO (NO sintasa) no son las mismas que producen el GMPc; esto significa que el NO, que tiene gran capacidad de difusión, sale de la célula productora y pasa a la célula efectora (v. cap. 21). Diversos ligandos endógenos promueven la síntesis de NO y la subsiguiente activación de la guanilil ciclasa; por ejemplo, el glutamato, la acetilcolina en ciertos tejidos, la sustancia P, la histamina y la bradicinina. También ligandos exógenos, y muy especialmente los nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato) promueven la activación de la guanilil ciclasa (v. cap. 40).

El GMPc se genera en muy diversas localizaciones del organismo, por lo que puede provocar funciones muy variadas. Por una parte, es capaz de activar proteincinasas específicas dependientes de GMPc (PKG), provocando las acciones derivadas de la consiguiente fosforilación de proteínas. Por otra parte, puede fijarse directamente a canales iónicos, como ocurre en los bastones de la retina, donde actúa directamente sobre canales catiónicos sin que haya de por medio ninguna cinasa, manteniéndolos abiertos en un estado de parcial despolarización. La **luz,**

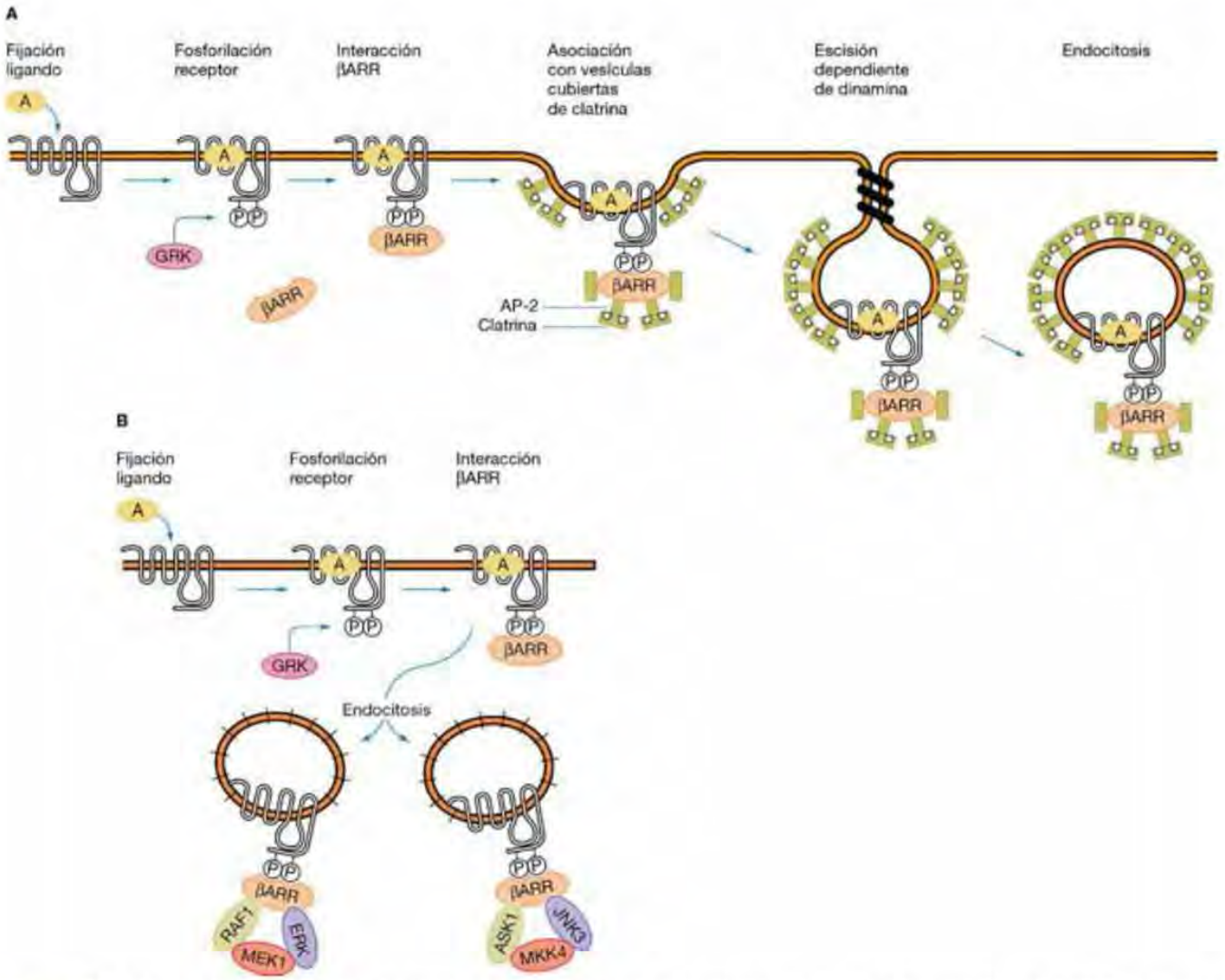


Figura 3-18 **A.** Proceso de desensibilización e internación de un GPCR por acción de las clatrinas. Una vez que el agonista (A) se fija al GPCR, las cinasas GRK fosforilan residuos en el tercer bucle intracelular y en la cola carboxilada del GPCR, lo que provoca en reclutamiento de β-arrestinas (βARR). Las β-arrestinas reclutan el complejo de clatrinas y AP-2, el cual ofrece al GPCR para su posterior endocitosis. **B.** La βARR se comporta como un andamio para que el GPCR pueda moverse y actuar sobre nuevas vías de señalización: cascadas de ERK y JNK3. *(Modificado de Pierce y Lefkowitz, 2001, con autorización.)*

mediante la acción del fotón, activa la rodopsina (GPCR de la familia A), la cual se encuentra ocupada por el agonista inverso cis-retinal, que la mantiene en su conformación inactiva, su acoplamiento y activación de la transducina (subunidad α_t perteneciente a la familia $G_{i/o}$), y activación de una fosfodiesterasa (PDE). En consecuencia, la PDE actuará sobre el GMPc reduciendo su concentración, con lo que el canal catiónico se cierra y la célula se hiperpolariza.

El GMPc, al igual que el AMPc, es inactivado por PDE; pero, a diferencia de él, es atacado preferentemente por las subfamilias PDE5, PDE6 y PDE9, lo que permite disponer de fármacos inhibidores de estas isoenzimas que actúen en sitios específicos y ejerzan acciones selectivas (p. ej., la inhibición de la PDE5A en el músculo liso del seno cavernoso del pene con **sildenafilo** y congéneres; v. cap. 21).

2. Receptores con actividad intrínseca tirosincinasa (RTK) y vías de las MAP cinasas (MAPK)

La importancia de los RTK ha aumentado de forma considerable en los últimos años por dos razones: *a)* la naturaleza de los ligandos endógenos que los activan, como son diversos factores de crecimiento (NGF, BDNF, PDGF, FGF, EGF) y hormonas (insulina), y *b)* la naturaleza de la cascada de reacciones que originan hasta activar la vía de señalización de la MAP cinasa o MAPK *(Mitogen-Activated Protein Kinase)*, con profunda influencia sobre un amplio espectro de acciones, como son la regulación de la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la modulación del metabolismo de las células. Para ello, las cinasas han de fosforilar muy diversas proteínas, tanto citoplasmáticas como nucleares. Elemento común de los RTK es el comportarse como receptor de membrana que poseen la actividad catalítica tirosincinasa (v. fig. 3-1 D).

Al igual que los GPCR antes descritos, los RTK también implican a una proteína G, la *proteína Ras*, que es una molécula pequeña y próxima a la subunidad Gα. Pero, a diferencia de los GPCR, los RTK no interaccionan directamente con Ras, sino indirectamente, mediante el ensamblaje intermedio de unas proteínas de adaptación: la GRB2, que contiene dominios SH2 y SH3 (fig. 3-19 A), y la proteína Sos.

Las MAPK constituyen una gran familia de serina/treonina proteincinasas que funcionan como cascadas de señalización

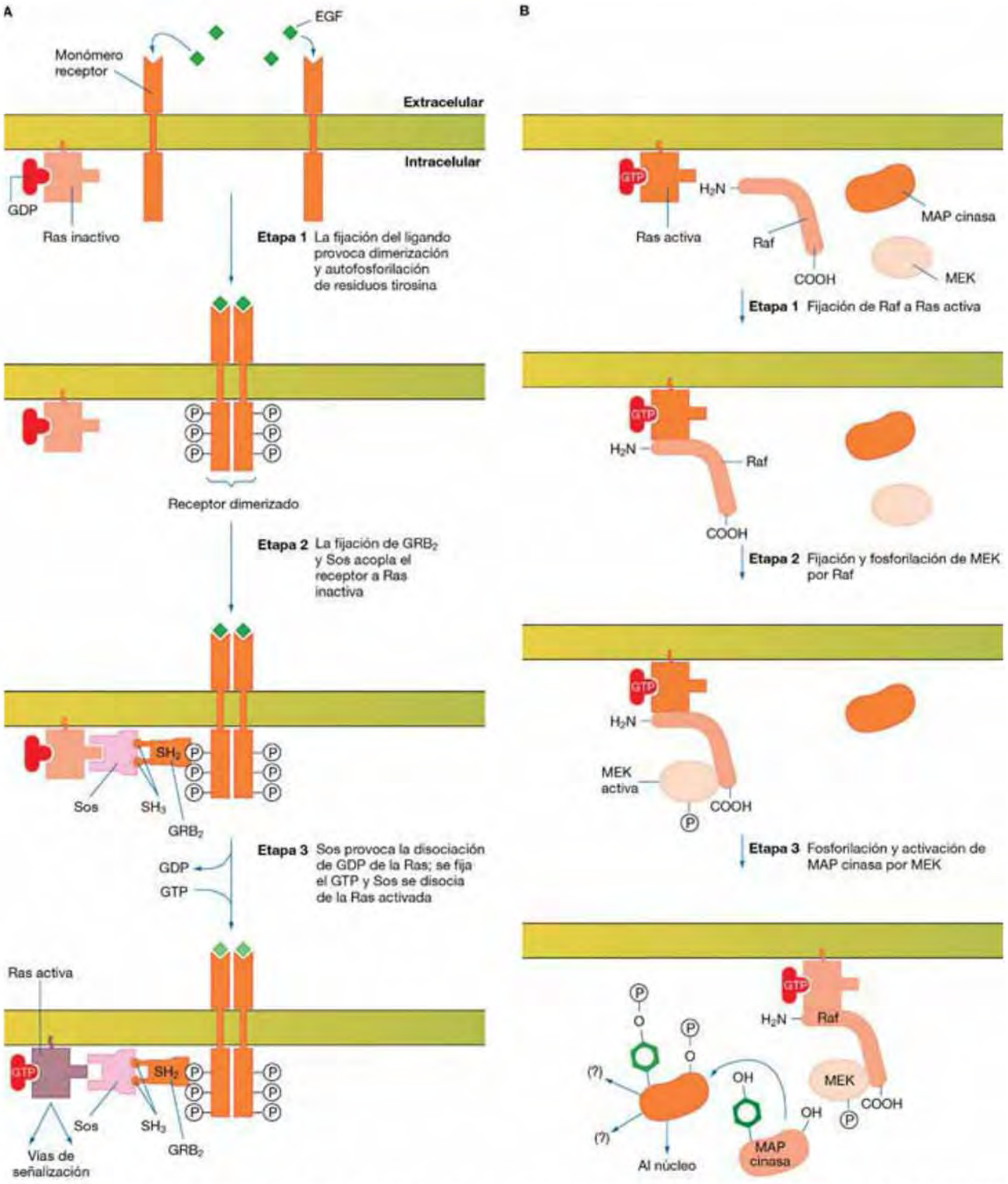


Figura 3-19 Activación de receptores con actividad tirosincinasa intrínseca (RTK). Ejemplo de la acción activadora del factor de crecimiento EGF. **A.** Secuencia de pasos sucesivos hasta alcanzar la activación de la proteína Ras. **B.** Secuencia de activación de la cascada de cinasas, hasta activar la MAP cinasa (MAP: proteína asociada a microtúbulos o proteína activada por mitógenos). (V. la explicación en el texto.)

capaces de influir sobre el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia en células de mamíferos. La cascada implica una activación secuencial de proteínas señalizadoras a cuatro niveles: proteínas G pequeñas (Ras y Rac protooncogenes), MAPK cinasa cinasa (Raf o MEKK), MAPK cinasas (MEK) y MAPK (fig. 3-19 B). Las tres últimas están organizadas jerárquicamente en tres módulos obligados por la activación de la actividad proteincinasa. Los iniciales Ras y Rac se localizan en la cara interna de la membrana plasmática y funcionan como interruptores moleculares para transmitir señales extra- e intracelulares a sus componentes (MEKK) situados por debajo, en la cascada de señalización. Son activados (paso de GDP a GTP-unido) por una clase de factores intercambiadores de nucleótidos de guanina específicos de Ras (RasGRF, un conjunto específico de neuronas es RasGEF), y son inactivados (paso de GTP- a GDP-unido) por su actividad intrínseca GTPasa y por las proteínas GAP *(GTPase Activating Proteins)*. Una vez activados, Ras y Rac transmiten sus señales a Raf-1 o MEKK, las cuales, a su vez, activan las MEK y, finalmente, las MAPK.

En la actualidad se conocen tres grandes familias de MAPK. La primera subfamilia es la denominada ERK *(Extracellular Signal-Regulated Kinases)*, la cual contiene muchas isoformas. Las proteínas ERK1/2 son las mejor caracterizadas y, en general, se consideran como prototipo de MAPK. Su activación es mediada por la vía Ras-Raf-MEK1/2. Las dos subfamilias adicionales de MAPK son las c-Jun N-terminal Kinases/Stress-Activated Protein Kinases (JNK/SAPK) y las p38 MAPK, que son activadas por la vía Rac-MEKK-MEK4/7 (JNK) o la vía Rac-MEKK-MEK3/6 (p38). Hay al menos 10 isoformas de JNK en mamíferos codificadas por tres genes: *JNK1*, *JNK2* y *JNK3*, y cuatro isoformas de p38: p38α, p38β, p38γ y p38δ. Las tres subfamilias de MAPK son reguladas por fosforilación en treonina y en tirosina.

Activación de Ras y cascada de cinasas. Todos los RTK poseen un dominio extracelular que contiene el sitio al que se fija el ligando, un solo segmento hidrofóbico transmembrana en disposición de hélice α y un dominio citosólico en que se incluye la región que posee actividad tirosincinasa (v. fig. 3-19 A). Debido a la fijación del ligando, la mayoría de los RTK se dimerizan y la proteincinasa de cada monómero fosforila un conjunto concreto de residuos de tirosina en el dominio citosólico de su pareja dimérica, proceso que se denomina autofosforilación. En el caso de la insulina, su receptor es un tetrámero (v. cap. 54), dos de cuyas subunidades poseen la actividad tirosincinasa. En cualquier caso, las subunidades se unen de forma covalente, pero, para que exista autofosforilación, es preciso que el ligando se una al receptor. Los residuos de fosfotirosina desempeñan un papel crucial para transferir la señal del ligando hacia las moléculas intracelulares; algunos RTK también pueden fosforilar otras proteínas que forman parte de otras vías de señalización celular. Los residuos de fosfotirosina de los RTK interactúan con otras proteínas de adaptación, como la GRB2, que contienen dominios SH2, SH3 o PTB (v. fig. 3-19 A). El dominio SH2 de GRB2 se une específicamente a las fosfotirosinas de los RTK activados. Los dos dominios SH3 de GRB2 se unen después a Sos, factor de intercambio de nucleótidos de guanina, atrayendo de este modo a la proteína inactiva Ras.GDP y activando su función intercambiadora. La unión de Sos a Ras inactiva provoca un profundo cambio conformacional que permite la liberación de GDP y la fijación de GTP, para lo que se requiere la asistencia de otras dos proteínas: la GEF *(Guanine nucleotide-Exchange Factor)* y la GAP *(GTPase-Activated Protein)*. Así es como se activa Ras. El Ras activado provoca una cascada de cinasas que culmina en la activación de la MAP cinasa, ERK1/2, que se traslada al núcleo donde fosforilará muchas proteínas, incluidos algunos factores de transcripción. Para ello, Ras activo ha de fijarse a Raf (una serina/treonina cinasa); Raf se fija y fosforila a MEK1/2, otra cinasa que fosforila en tirosina y serina, y MEK fosforila y activa a la ERK1/2 (v. fig. 3-19 B).

Asociación de los RTK a otras vías de señalización. Además de iniciar la vía Ras de señalización y la cascada de la MAP cinasa, los RTK activados pueden provocar, vía dominios SH2, la fosforilación de enzimas pertenecientes a otras vías; por ejemplo, la familia de isoformas de la fosfolipasa C-β, con la consiguiente formación de IP_3 y de diacilglicerol, y sus respectivas consecuencias, o de una fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K).

3. Receptores con otras actividades enzimáticas intrínsecas

Existen receptores de membrana que presentan actividad *serina/treonina cinasa* en su dominio citosólico. Entre ellos, destaca el receptor activado por el factor transformador del crecimiento TGFβ. Existen dos tipos del receptor monomérico, tipo I (siete isoformas) y tipo II (cinco isoformas), que en estado basal se encuentran como monómeros y que, al unirse el ligando, dimerizan, produciéndose la fosforilación del dominio serina/treonina cinasa del tipo I. Esto permite que se active su capacidad de fosforilar unas proteínas citoplasmáticas denominadas *Smad*, que migran al núcleo y se asocian con factores de transcripción que regulan la transcripción de genes implicados en procesos de morfogénesis y transformación celular. De nuevo, existen proteínas inhibidoras que compiten con las Smad fosforiladas e impiden su señalización en el núcleo.

Otros receptores de membrana poseen actividad *proteína fosfatasa* en su dominio citosólico. La activación de estos receptores conlleva la eliminación de los grupos fosfato de los residuos fosfotirosina presentes en diversos sustratos proteicos, con lo que modifican su actividad.

4. Receptores asociados a actividad enzimática tirosincinasa

Estos receptores se diferencian de los RTK, antes descritos, en que no poseen la actividad enzimática tirosincinasa en su molécula, sino que, tras su activación, se asocian a otras moléculas citosólicas independientes, que son las tirosincinasas (v. fig. 3-1 E). Los ligandos naturales que utilizan este tipo de receptores son diversas citocinas, como el interferón γ (IFNγ), y hormonas, como la hormona de crecimiento y la prolactina. La vía de señalización intracelular que activan de forma preferente recibe la denominación JAK-STAT. Poseen estructura monomérica y mantienen unidos una tirosincinasa citoplasmática denominada cinasa Jano (JAK, de *Janus kinase*). Tras la dimerización del receptor inducida por la unión del ligando, se desencadena la autofosforilación de residuos tirosina de JAK y de los receptores (porción citoplasmática). Estos residuos de tirosina fosforilados sirven entonces como sitios de anclaje para una segunda familia de proteínas denominadas STAT (de *Signal Transducers and Activators of Transcription*) y su fosforilación por JAK. Las proteínas STAT fosforiladas forman dímeros y translocan al núcleo, donde se unen a secuencias de reconocimiento del ADN y actúan como factores de transcripción.

Se han descrito cuatro proteínas JAK y seis STAT en mamíferos, las cuales, dependiendo del tipo celular y la señal activada por los receptores, permiten establecer diferentes combinaciones capaces de activar la transcripción génica. Por ejemplo, el receptor de la prolactina utilizaría JAK1, JAK2 y STAT5 para estimular la producción de leche. Finalmente, existe una familia de proteínas denominada SOCS (de *Suppressors of Cytokine Signaling*) que inhiben esta vía de señalización intracelular al competir con las proteínas STAT fosforiladas.

También merecen ser destacados los receptores TLR (del tipo Toll, unos 10 miembros en mamíferos) presentes abundantemente en células hematopoyéticas. Estos receptores pertenecen a una red amplia de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que participan en la respuesta inmunitaria innata, ya que están especializados en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (productos comunes de bacterias, hongos, virus), como determinados polisacáridos y lipoproteínas bacterianas. La activación de estos receptores produce una respuesta inflamatoria al microorganismo mediada por el incremento transcripcional de una gran variedad de genes implicados en los procesos inflamatorios que presentan secuencias de respuesta a factores de transcripción del tipo NF-kB.

C. Acciones relacionadas con receptores nucleares

Varias moléculas lipófilas de pequeño tamaño difunden a través de las membranas celular y nuclear para interactuar directamente con proteínas globulares (receptores citoplasmáticos y nucleares), que actúan como factores de transcripción celulares, y que, en el ser humano, comprenden una superfamilia de 48 receptores. Los ligandos naturales que se comportan de este modo son las hormonas de naturaleza esteroidea (estrógenos, gestágenos, andrógenos, gluco- y mineralocorticoides), los retinoides (ácido retinoico y otros derivados de la vitamina A), las hormonas tiroideas, la vitamina D con sus metabolitos activos, y un grupo diverso de ácidos grasos, ácidos biliares y mediadores lipídicos. Los factores presentan tres dominios (fig. 3-20): *a)* el N-terminal, de longitud y secuencia muy diferentes entre los factores; *b)* el de fijación al ADN, que se encuentra hacia el centro de la molécula y posee un motivo «en dedo de cinc», y *c)* el segmento C-terminal, al que se fija el ligando. La secuencia de ADN a la que se fija el factor de transcripción se llama *elemento de respuesta hormonal.*

La superfamilia de receptores nucleares se compone de dos clases, I y II. En el caso de los receptores de clase I, los receptores esteroideos, se fijan al ADN como homodímeros simétricos. Los receptores homodímeros suelen estar localizados en el citoplasma, anclados con otras proteínas con las que forman complejos agregados. La fijación del ligando (la hormona) a este complejo libera al receptor de su anclaje y le permite trasladarse al núcleo donde se acoplará con sus correspondientes elementos de respuesta hormonal, facilitará el ensamblaje cooperativo del complejo de iniciación y activará la transcripción. Pero no se debe olvidar que las hormonas también pueden reprimir la expresión de genes, lo que significa que la interacción de la hormona con sus respectivos factores de transcripción conseguirá que estos actúen inhibidoramente en ciertos genes. Por último, la actividad de los receptores esteroideos puede ser modulada por procesos de fosforilación derivados de otras vías intracelulares de señalización.

En el caso de la clase II, los receptores de la vitamina D_3, la hormona tiroidea, el ácido retinoico, y ácidos grasos y metabolitos lipídicos, los receptores se sitúan en estado basal en el núcleo, y se fijan al ADN como heterodímeros, con un monómero que es común (RXR) y otro que varía según la hormona (VDR para la vitamina D, RAR para el ácido retinoico, RXR-TR para la hormona tiroidea). Cuando los receptores se fijan a sus sitios de ADN, actúan como activadores o represores de la transcripción. Finalmente, debe reseñarse la relevancia de los receptores de ácidos grasos y metabolitos lipídicos, como los *receptores activados por el proliferador de peroxisomas* (PPAR: α, β y γ), y del ácido retinoico (RXR) en la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas, como el citocromo P-450 3A (v cap. 5), y del receptor PPARγ en el mecanismo de acción de fármacos hipolipemiantes, como el clofibrato (v. cap. 55), y de fármacos antidiabéticos, como las glitazonas (tiazolidinedionas, v. cap. 54).

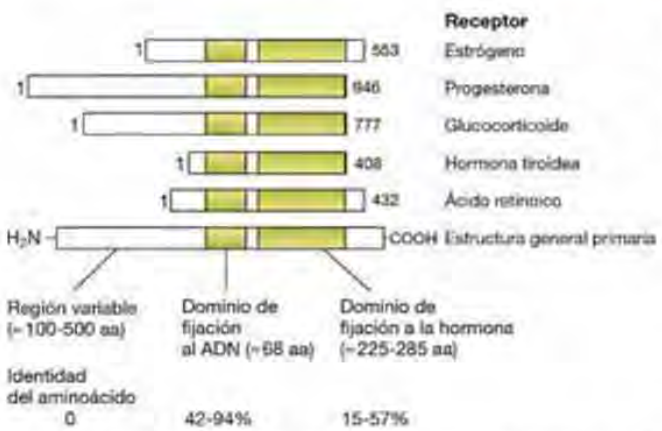


Figura 3-20 Patrón general de los factores de transcripción en la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas.

III. Acciones relacionadas con la inhibición de enzimas

La estrategia analizada hasta este punto para comprender las acciones de los fármacos ha sido estudiar las múltiples proteínas receptoras de ligandos endógenos (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.), las cuales constituyen dianas excepcionales para el diseño de fármacos con acción específica y selectiva, tanto de carácter agonista como antagonista. Una segunda estrategia con posibilidades casi ilimitadas de acción, y que ha dado óptimos frutos en la creación de fármacos con excepcionales actividades terapéuticas, es actuar sobre las actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis o en la transformación de mediadores endógenos, bien del propio organismo o de agentes patógenos que lo invaden. En general, la actividad terapéutica observada se corresponde con acciones farmacológicas que son eminentemente de carácter inhibidor.

El fundamento en que se basa la utilización de la inhibición enzimática como mecanismo de acción farmacológica es el hecho de que la inhibición de una enzima, elegida como diana adecuada, provoque el incremento o acumulación del sustrato (o sustratos) y la correspondiente reducción del metabolito (o metabolitos), de forma que uno de estos dos resultados represente la aparición de una respuesta clínicamente útil. Existen diversas maneras de llegar a estos objetivos. Es posible:

a) Inhibir directamente la enzima de una reacción simple por la que el sustrato es metabolizado.
b) Inhibir directamente una enzima dentro de una cadena o vía biosintética más o menos larga, de forma que se limite la producción de uno de sus metabolitos, el cual provoca una respuesta clínicamente perjudicial o bien es esencial para el crecimiento de una línea celular cancerosa o de un agente patógeno.
c) Inhibir la enzima responsable de la síntesis de un cofactor cuya regeneración es indispensable para que se mantenga la cadena de biosíntesis.
d) Administrar, junto con el fármaco activo y útil, otro que inhiba las enzimas metabolizadoras del primero, potenciando así su acción.

En la tabla 3-5 se exponen algunos fármacos inhibidores enzimáticos que han mostrado plena y contrastada eficacia clínica. La enumeración dista de ser exhaustiva y, a lo largo de la lectura de esta obra, se ofrecerán numerosos ejemplos que demuestran la frecuencia con que el diseño farmacológico con fines terapéuticos elige este particular mecanismo de acción molecular. En cualquier caso, no siempre es fácil encontrar el inhibidor selectivo, porque muchas enzimas que cumplen funciones biológicas muy diferentes y originan productos muy distintos tienen, en cambio, un notable parecido estructural, lo que hace que un inhibidor pueda inhibir de manera simultánea sistemas biológicos muy diferentes. Esta selectividad alcanza su grado máximo de necesidad cuando se trata de inhibir enzimas de un organismo infectante sin que se vean afectadas las enzimas del organismo infectado.

Tipos de inhibición. Los procesos de inhibición enzimática se dividen en dos tipos: reversible e irreversible. Es reversible cuando el inhibidor se fija a la enzima mediante una combinación apropiada de fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, enlaces electrostáticos y fuerzas de atracción hidrofóbicas. Los inhibidores reversibles pueden ser competitivos, no competitivos o de tipo mixto, dependiendo de su punto de entrada en el esquema de la reacción enzima-sustrato. En el caso de los inhibidores competitivos, la intensidad de dicha unión está determinada por la constante

Tabla 3-5 Ejemplos de enzimas inhibidas reversible e irreversiblemente por fármacos

Inhibición reversible	
Xantinooxidasa	Alopurinol (v. cap. 57)
Anhidrasa carbónica	Acetazolamida (v. cap. 47)
Prostaglandina sintetasa	Indometacina (v. cap. 23)
ATPasa-Na^+/K^+	Digitálicos (v. cap. 35)
Enzima conversora de la angiotensina	Captopril (v. caps. 22 y 39)
Timidilato sintetasa	5-fluorourazilo (v. cap. 59)
ADN y ARN polimerasas	Citarabina (v. cap. 59)
Dihidrofólico reductasa	Metotrexato (v. cap. 59)
Acetilcolinesterasa	Fisostigmina (v. cap. 14)
Aromatasa	Aminoglutetimida (v. cap. 52)
ATPasa-H^+/K^+	Omeprazol (v. cap. 44)
Plasmina	Ácido tranexámico (v. cap. 45)
Dopa descarboxilasa	Benserazida, carbidopa (v. cap. 30)
Inhibición irreversible	
Dihidropteroato sintetasa	Sulfamidas (v. cap. 65)
Monoaminooxidasas	Tranilcipromina (v. cap. 32)
MAO B	Selegilina (v. cap. 30)
Acetilcolinesterasa	Organofosforados (v. cap. 14)
Transpeptidasas (bacterias)	Antibióticos β-lactámicos (v. cap. 61)
Alanina racemasa	Cicloserina (v. cap. 66)
GABA transaminasa	Vigabatrina (v. cap. 29)
β-lactamasa	Ácido clavulánico (v. cap. 61)
Aromatasa	Anastrozol (v. cap. 51)
Peptidil transferasa	Cloranfenicol (v. cap. 64)
Ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico (v. cap. 23)

de equilibrio K_i para la disociación del complejo enzima-inhibidor-sustrato. En las reacciones de inhibición irreversible, a partir de una unión inicial del inhibidor (o del sustrato) con la enzima, se forma un enlace covalente entre un grupo funcional situado en la enzima y el inhibidor, o bien un residuo reactivo formado a partir del sustrato (sustrato «suicida»).

IV. Nuevos mecanismos de acción molecular

El conocimiento creciente de las bases genéticas de las enfermedades y la moderna tecnología molecular permiten incorporar nuevos modos de acción, entre los cuales destacan la acción mediante *anticuerpos específicos* y la *terapia génica*.

La elaboración de anticuerpos, policlonales y monoclonales, permite señalar e interferir la acción de moléculas específicas, como pueden ser antígenos responsables de reacciones indeseadas o moléculas de superficie que intervienen en la comunicación intercelular. Los anticuerpos monoclonales adoptan dos nomenclaturas: la terminada en *-ximab* corresponde a los anticuerpos quimera, la terminada en *-umab* corresponde a los anticuerpos humanizados. Los anticuerpos policlonales se utilizan para inutilizar clones celulares completos (linfocitos y timocitos; v. cap. 24).

El análisis de las posibilidades que ofrece la terapia génica y de sus implicaciones obliga a abordarla con particular precisión, tal como se expone en el capítulo 73. En cualquier caso, vale la pena subrayar aquí, aunque sin resultados todavía en la práctica clínica, el esfuerzo dedicado a una molécula endógena indispensable en la regulación de la expresión génica y de su inactivación, el **ARN**. El ARN representa una molécula clave para diseñar estrategias moleculares basadas en la supresión de la expresión de los genes de interés. Las principales metodologías terapéuticas basadas en el papel del ARN derivan de estudios sobre la actividad catalítica de los ribozimas, del bloqueo de la translación de ARNm mediante sondas antisentido y del fenómeno identificado como *ARN de interferencia* (ARNi) (v. cap. 73). Este mecanismo está mediado por ARN interferentes de pequeño tamaño (*small interfering RNAs* [siRNA]), que se unen específicamente a los ARNm diana y producen su destrucción enzimática y la consiguiente reducción de la expresión de la proteína de interés patológico. Su utilización emerge como uno de los instrumentos más poderosos para la inactivación selectiva y específica de la expresión de genes, sobre todo en estudios realizados *in vitro* (cultivo de células). En estos momentos, la utilización de siRNA se considera como la técnica de referencia para estudiar la función de genes y para desarrollar de forma muy rápida nuevos fármacos basados en el ARNi. Como aproximación terapéutica, el ARNi puede proporcionar soluciones allí donde los fármacos tradicionales han mostrado sus limitaciones (tabla 3-6).

Tabla 3-6 Modalidades terapéuticas: ventajas e inconvenientes

Moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular	Proteínas y anticuerpos	ARNi
Antagonismo o agonismo	Antagonismo o agonismo	Antagonismo
Dianas extracelulares e intracelulares	Dianas extracelulares	Todas las dianas
No es posible modular selectiva y potentemente todas las dianas posibles	Muy selectivos y potentes	Muy selectivos y potentes
Proceso lento de obtención de cabezas de serie y optimización	Proceso lento de obtención de cabezas de serie y optimización	Proceso rápido de obtención de cabezas de serie y optimización
Síntesis sencilla	Producción costosa	Síntesis sencilla

La principal ventaja del ARNi sobre la terapia basada en moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular y en proteínas es que cualquier diana terapéutica puede ser inhibida con siRNA.

Numerosos estudios en modelos animales de enfermedades humanas que son considerados como «*proof-of-concept*» muestran el ámbito de aplicación de la terapéutica con siRNA, desde el tratamiento de enfermedades neurológicas a enfermedades tumorales. El principal reto para un desarrollo con éxito de este tipo de terapia es la identificación de rutas y de estrategias de administración local (directamente en el órgano) o sistémica que puedan trasladarse a la clínica.

En la tabla 3-6 se comparan las características clave de las dos clases principales de fármacos producidos por la industria farmacéutica tradicional (moléculas de síntesis orgánica de bajo peso molecular y las proteínas y anticuerpos) con las propias del abordaje terapéutico basado en ARNi.

BIBLIOGRAFÍA

Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune system. Annu Rev Immunol 2004;22:503-29.

Arikkath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. Curr Opin Neurobiol 2003;13:298-307.

Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DWY. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nature Chemical Biology 2006;2:711-9.

Diochot S, Baron A, Salinas M, Douguet D, et al. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. Nature 2012;490:552-5.

García-Sevilla JA, Pazos A, editors. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 2003.

Gay NJ, Gangloff M. Sructure and function of toll receptors and their ligands. Annu Rev Biochem 2007;76:141-65.

Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of nomenclature of nuclear receptors. Pharmacol Rev 2006;58: 685-704.

Hanoune J, Defer N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:145-74.

Hook SS, Means AR. Ca^{2+}M-dependent kinases: from structure to function. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:471-505.

Hupfeld CJ, Olefsky JM. Regulation of receptor tyrosine kinase signalling by GRKs and β-arrestin. Annu Rev Physiol 2007;69: 561-77.

IUPHAR Database of Receptors and Ion Channels.(www.guidetopharmacology.org).

Jegla TJ, Zmasek CM, Batalov S, Nayak SK. Evolution of the human ion channel set. Comb Chem High Thr Scr 2009;12:2-23.

Jenkinson DH. Potassium channels-multiplicity and challenges. Br J Pharmacol 2006;147:S63-71.

Kenakin TP. Collateral efficacy in drug discovery: Taking advantage of the good (allosteric nature of 7 TM receptors (Special Issue on Allosterism and Collateral Efficacy in Drug Discovery). Trends Pharmacol Sci 2007;28:407-15.

Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signaling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments. Br J Pharmacol 2012;165:1288-305.

Khakh BS, North RA. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. Nature 2006;442:527-32.

Kristensen AS, Andersen J, Jorgensen TN, Sorensen L, Eriksen J, Loland CJ, Stromgaard K, Gether U. SLC6 neurotransmitter transporters: Structure, Function and Regulation. Pharmacol Rev 2011;63:585-640.

Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double bind, multicenter study. J Am Soc S Nephrol 2005;16:800-7.

Linton KJ. Structure and function of ABC transporters. Physiology 2007;22:122-30.

May LT, Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;64:451-82.

McEwan IJ. Nuclear receptors: one big family. Methods Mol Biol 2009;505:3-18.

Milligan G, Kostenis E. Heterotrimeric G proteins: a short history. Br J Pharmacol 2006;147:S46-55.

Moore CA, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. Annu Rev Physiol 2007;69:451-82.

Nahorski SR. Pharmacology of intracellular signaling pathways. Br J Pharmacol 2006;147:S38-45.

Perez DM, Karnick SS. Multiple signaling states of G-protein coupled receptors. Pharmacol Rev 2005;57:147-61.

Preusch PC. Equilibrative and concentrative drug transport mechanisms. In: Atkinson AJ Jr, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, editors. Principles of Clinical Pharmacology. San Diego: Academic Press; 2001. p. 201-22.

Ramachandran R, Noorbakhsh F, DeFea K, Hollenberg MD. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. Natute Reviews Drug Dicovery 2012;11:69-86.

Rogers M, Tang L, Madge DJ, Stevens EB. The role of sodium channels in neuropathic pain. Semin Cell Dev Biol 2006;17:571-81.

Surprenant A, North RA. Signaling at purinergic P2X receptors. Annu Rev Physiol 2009;71:333-59.

Tontonoz P, Siegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. Annu Rev Biochem 2008;77:289-310.

Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signalling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. Pharmacol Ther 2009;122: 216-38.

Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. Annu Rev Biochem 2007;76:387-417.

Wang X, Lupardus P, Laporte SL, García KC. Structural biology of shared cytokine receptors. Annu Rev Immunol 2009;27:29-60.

Wood JN, Baker M. Voltage-gated sodium channels. Curr Opin Pharmacol 2001;1(1):7-21.

Capítulo 4

Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos

J.A. Armijo

I. Principios generales

1. Relación entre la dosis, la concentración plasmática y el efecto

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la *biofase*, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores o dianas. La concentración de un fármaco alcanzada en su lugar de acción es la consecuencia de los siguientes procesos (fig. 4-1):

a) *Absorción* o entrada del fármaco en el organismo, que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha.
b) *Distribución* del fármaco para que llegue del lugar de absorción a la circulación sistémica y a los tejidos. El paso de la sangre a los tejidos depende de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, ya que solo el fármaco libre se difunde libremente a los tejidos.
c) *Eliminación*, sea por *metabolismo* principalmente hepático o por *excreción* del fármaco inalterado por la orina, bilis, etc. El metabolismo puede producir metabolitos activos cuya presencia también deberá tenerse en cuenta.

La intensidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación varía con el tiempo; por este motivo, la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática, sino que fluctúa. Su curso temporal en el organismo depende de la influencia conjunta de los tres procesos y, el de los metabolitos, de sus procesos de formación y eliminación (fig. 4-2 A). Por ejemplo, tras la administración de un fármaco por vía oral aumenta su concentración plasmática, mientras la absorción predomina sobre la eliminación, alcanza un punto máximo cuando la entrada iguala a la salida y desciende cuando la absorción disminuye por debajo de la eliminación (fig. 4-2 B).

Cuando el efecto de un fármaco depende directamente de la concentración alcanzada en el lugar de acción y su concentración en la biofase está en equilibrio con la concentración plasmática, se establece una relación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el de sus efectos mediante unos parámetros que conviene definir (v. fig. 4-2 B):

a) *Concentración mínima eficaz (CME):* aquella por encima de la cual se observa el efecto terapéutico. Esta concentración puede variar en intensidad y puede tener un «techo».
b) *Concentración mínima tóxica (CMT):* aquella por encima de la cual se observan efectos tóxicos. El cociente entre la CMT y la CME define *el índice terapéutico del fármaco:* cuanto mayor sea este índice, más fácil será conseguir efectos terapéuticos sin producir efectos tóxicos.
c) *Período de latencia (PL):* tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta el comienzo del efecto farmacológico, es decir, hasta que la concentración plasmática alcanza la CME.
d) *Intensidad del efecto (IE):* para muchos fármacos guarda relación con la concentración plasmática máxima que se

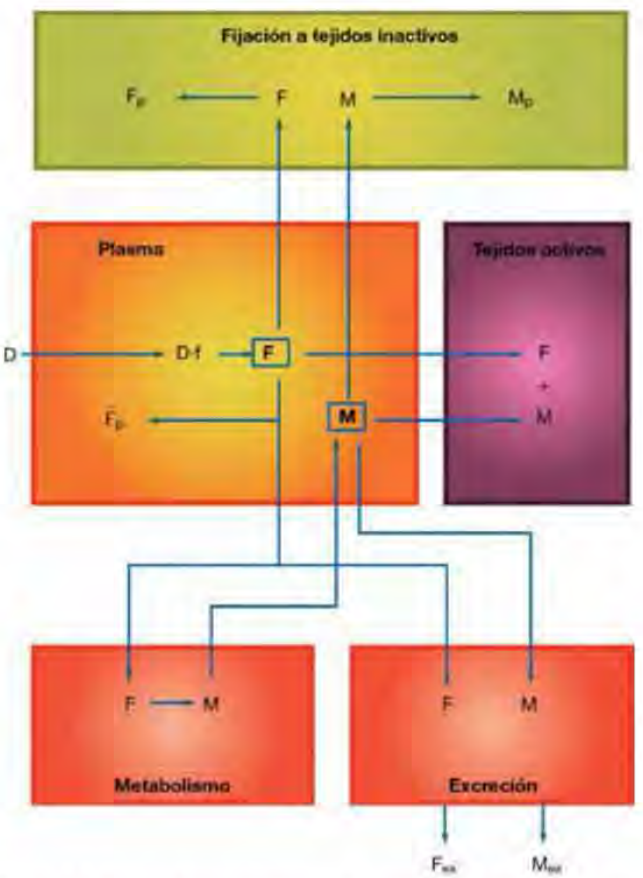


Figura 4-1 Procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

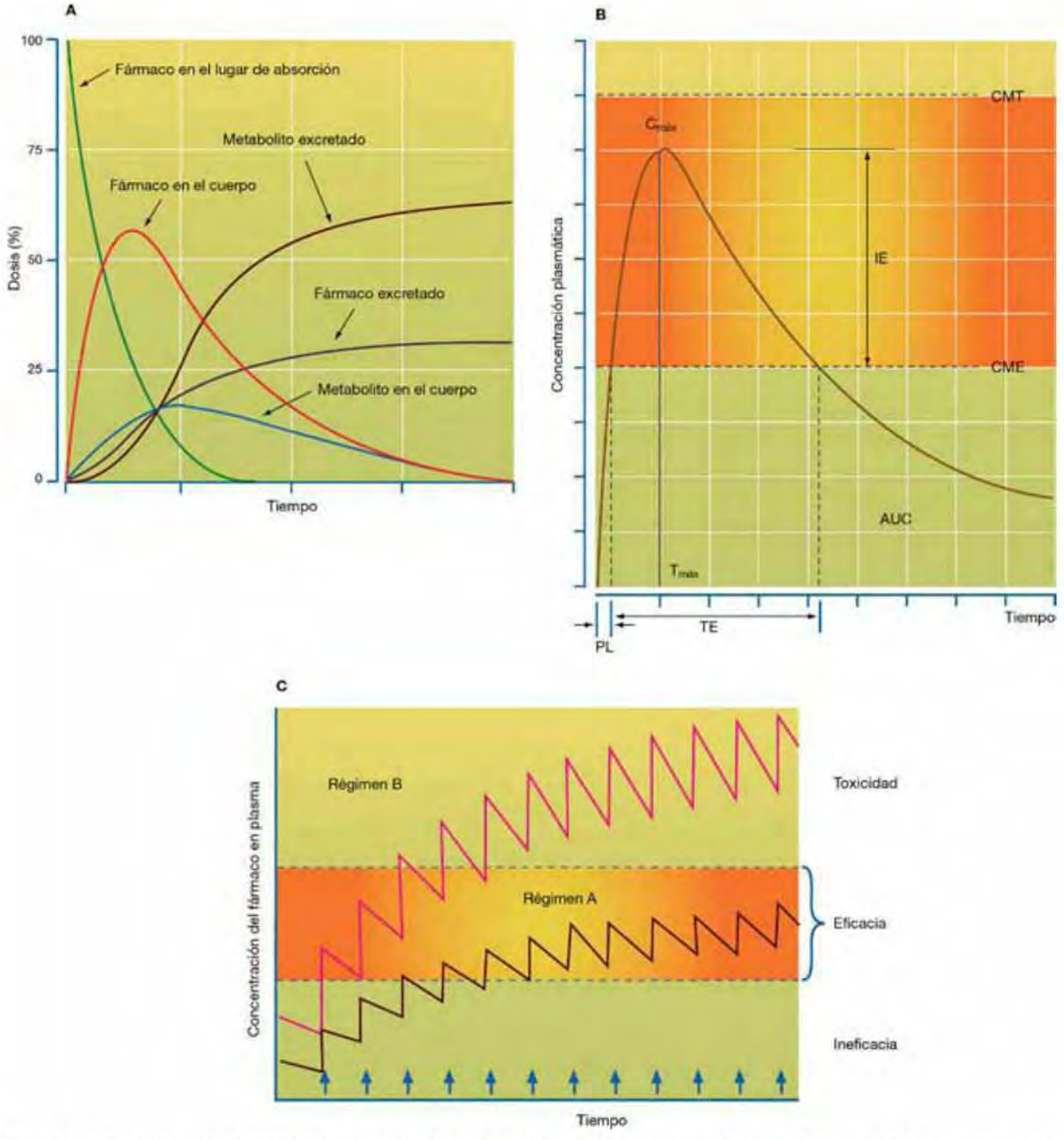


Figura 4-2 **A.** Curso temporal de la cantidad de fármaco en el lugar de absorción, del fármaco y su metabolito en el cuerpo, y del fármaco y su metabolito excretados tras la administración de una dosis por vía extravascular. **B.** Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y relación con sus efectos tras una dosis. **C.** Curso temporal de la concentración plasmática y relación con los efectos tras dosis múltiples. AUC: área bajo la curva; CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica; IE: intensidad del efecto; TE: duración del efecto o tiempo eficaz.

alcance. La intensidad de los efectos tóxicos también dependerá de la concentración máxima alcanzada.

e) *Duración de la acción:* también llamado tiempo eficaz (TE), es el tiempo transcurrido entre el momento en que se alcanza la CME y el momento en que desciende por debajo de esta. La duración dependerá de la CME y de la velocidad con la que se elimine el fármaco.

Como se comentará más adelante, hay algunos fármacos para los que la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos es más compleja; por ejemplo, los que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen acción diferida o irreversible, en los que el efecto aparece o se prolonga más allá de sus concentraciones plasmáticas.

Cuando se administran dosis múltiples, la concentración plasmática puede aumentar hasta alcanzar una concentración estable.

En este caso, el objetivo farmacocinético es que las concentraciones queden entre la CME y la CMT (fig. 4-2 C).

2. Variabilidad individual

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellos, pero en algunos resulta ineficaz y en otros produce efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende, principalmente, de factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución y eliminación y, por lo tanto, la relación entre la dosis que se administra y las concentraciones plasmáticas que se alcanzan. Pero la variabilidad en la respuesta depende también de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos. Los factores más importantes son los siguientes:

a) *Factores genéticos y ambientales,* como el patrón genético, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar.
b) *Factores fisiológicos,* como la edad y el embarazo. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano.
c) *Factores patológicos,* como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.
d) *Factores iatrogénicos,* es decir, las interacciones entre fármacos administrados de forma simultánea que puedan alterar la respuesta.

3. Concepto de farmacocinética

El conocimiento de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos, así como de los factores que los alteran, es esencial para seleccionar el preparado farmacéutico, la vía de administración, la dosis y la pauta de administración más adecuados para conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo en un paciente determinado.

La *farmacocinética* estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y de sus metabolitos en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La *farmacocinética clínica* tiene como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tiene sobre ellos la presencia de diversos factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos. Basándose en estos conocimientos, puede predecirse el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas especiales para subgrupos de pacientes, lo que permite individualizar el tratamiento en un paciente determinado en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

II. Mecanismos de transporte de fármacos

Los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de membranas biológicas formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas.

Los lípidos (fosfolípidos, colesterol y glucolípidos) determinan la estructura básica de la membrana. Los fosfolípidos forman una doble capa con los grupos polares hacia fuera y las cadenas hidrofóbicas de ácidos grasos hacia dentro. Las proteínas son las responsables de la mayoría de las funciones de la membrana. Pueden ocupar la parte externa o interna de la membrana, o bien atravesarla. Pueden actuar como ionóforos, que permiten el libre acceso de iones y otras pequeñas moléculas polares, o como canales que, tras un cambio de conformación, se abren o cierran en respuesta a estímulos como los cambios de voltaje, influyendo en la polaridad de la membrana. También pueden comportarse como transportadores activos, como receptores específicos de ligandos endógenos y como enzimas reguladoras que responden a estímulos fisiológicos y farmacológicos (v. cap. 3).

Los principales mecanismos de transporte se han expuesto en el capítulo 3, apartado I, A y B (v. fig. 3-2). Este transporte puede equilibrar o establecer diferencias de concentración a ambos lados de la membrana. Los fármacos, que, en general, son moléculas pequeñas, pueden pasar las membranas por difusión pasiva, difusión facilitada, con la ayuda de un transportador sin gasto de energía y mediante un proceso activo (con gasto de energía) primario o secundario (acoplado al transporte de otra molécula). Las de gran tamaño lo hacen por procesos de pinocitosis y exocitosis.

La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende del tamaño de la molécula, de su liposolubilidad y de su grado de ionización: las moléculas pequeñas y no polares son las que se difunden con mayor rapidez; las moléculas polares sin carga eléctrica se difunden con rapidez si son pequeñas y con lentitud si son mayores; las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan la barrera lipídica. Las moléculas que pasan mal a través de la bicapa lipídica utilizan proteínas específicas que actúan como canales o como sistemas transportadores: los canales dejan pasar moléculas de un tamaño y una carga determinados a favor de un gradiente electroquímico; las proteínas transportadoras fijan la molécula y la transfieren a través de la membrana. Cuando este transporte es a favor del gradiente electroquímico, no requiere energía y se denomina difusión facilitada; cuando se realiza contra un gradiente electroquímico, consume energía y se denomina transporte activo.

1. Difusión pasiva

La molécula pasa a través de la bicapa lipídica a favor de un gradiente de concentración sin la ayuda de ningún transportador. Es el mecanismo de transporte más habitual, ya que la mayoría de los fármacos tiene un tamaño pequeño o mediano (menor de 500-650 Da) que permite su paso a través de las membranas por difusión pasiva, a favor de un gradiente de concentración cuando no están ionizados. La velocidad, según la ley de Fick, será tanto mayor cuanto mayor sea el gradiente de concentración, menor sea el tamaño de la molécula y mayor sea su liposolubilidad. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada no se difunde a través de la membrana, mientras que la forma no ionizada se difundirá hasta que se equilibre la concentración a ambos lados de esta. La mayoría de los fármacos son electrólitos débiles que están más o menos ionizados dependiendo de su pK_a (fig. 4-3), es decir, del logaritmo negativo de la constante de ionización de un ácido y del pH del medio según la fórmula de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log([\text{base}]/[\text{ácido}])$$

Para ácidos:

$$pH = pK_a + \log([\text{ionizado}]/[\text{no ionizado}])$$

Para bases:

$$pH = pK_a + \log([\text{no ionizado}]/[\text{ionizado}])$$

La forma no ionizada se difundirá libremente hasta que se equilibre a ambos lados de la membrana, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará. Cuando la membrana separa dos medios con distinto pH (p. ej., la sangre respecto a la luz intestinal), se producirá una acumulación del fármaco en el lado

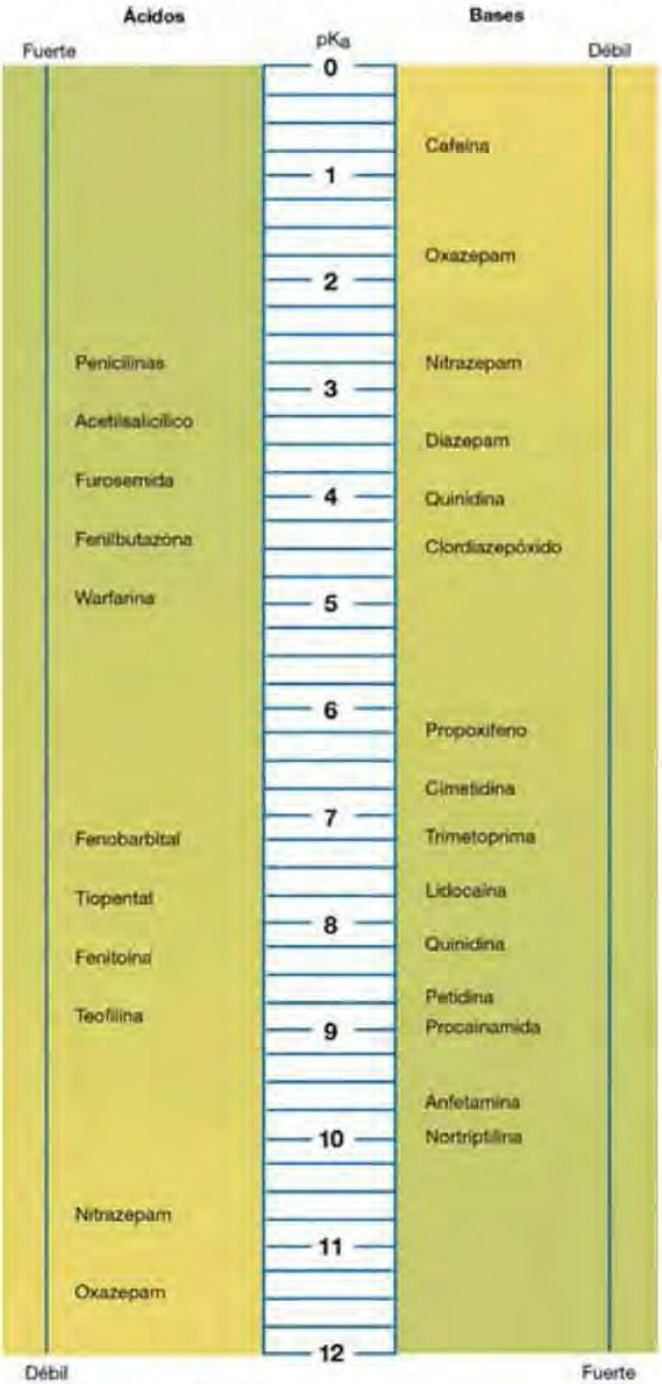


Figura 4-3 pKa de algunos fármacos.

en el que haya un mayor grado de ionización: las bases en el medio ácido y los ácidos en el medio básico. En los procesos de absorción, el fármaco absorbido es retirado constantemente por la sangre, que lo transporta al resto del organismo, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio y el proceso continúa hasta que la absorción es completa.

2. Transporte mediante proteínas de la membrana

Tiene las siguientes características: *a)* la velocidad de paso es, en general, más rápida que la difusión pasiva; *b)* es específico para un tipo de soluto; *c)* es saturable con una cinética de tipo Michaelis-Menten; *d)* puede haber diferencias de paso en una y otra dirección de la membrana; *e)* puede ser inhibido de forma competitiva por otros sustratos y de forma no competitiva por inhibidores; *f)* puede ser regulado por el estado de fosforilación, inducción o represión de la proteína transportadora o de su gen, y *g)* depende de la capacidad de cada tejido de expresar la proteína.

a) *Transporte sin gasto de energía.* Se realiza a favor de un gradiente de concentración. Incluye la difusión facilitada y el transporte mediante un transportador sin gasto de energía, que se diferencian en la especificidad. La *difusión facilitada* se realiza a través de una proteína que forma un canal de forma no selectiva, ya que solo depende del diámetro del poro y del tamaño de la molécula (p. ej., β-lactámicos y tetraciclinas hidrofílicas). El paso mediante un *transportador* se realiza mediante una proteína que reconoce determinadas moléculas, como son los aminoácidos básicos y dipéptidos, por lo que es un paso más selectivo que la difusión facilitada (p. ej., imipenem y catecolaminas).

b) *Transporte con gasto de energía o transporte activo.* De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente electroquímico. Requiere consumo de energía procedente del metabolismo celular, por lo que está íntimamente acoplado a una fuente de energía, como la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP). Puede inhibirse por mecanismos o sustancias que interfieran en la producción de energía (cambios de temperatura, atmósfera anaerobia o inhibidores metabólicos, como el cianuro), por sustancias que interfieran en las proteínas transportadoras (la uabaína inhibe la ATPasa-Na^+/K^+) y por la carencia de sustancias necesarias para la síntesis o el funcionamiento de las proteínas transportadoras. El transporte activo de la molécula puede ser primario o secundario al transporte primario de otra molécula. Con frecuencia, el transporte del fármaco se asocia al de iones (como H^+ o Na^+), que pueden ser transportados en la misma dirección (cotransporte) o en dirección contraria (antitransporte) (v. cap. 3, apartado I, B). Este tipo de transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo proximal renal, el tubo digestivo, el tracto biliar, el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) a la sangre y el paso de la sangre a la saliva, así como en las bacterias (p. ej., aminoglucósidos, cicloserina). En la figura 4-4 se indica la localización del transporte de fármacos mediante la glucoproteína P en diversos órganos.

3. Otros sistemas de transporte

La *filtración* a favor de hendiduras intercelulares se observa en la pared de algunos capilares sanguíneos, donde los fármacos pasan del intersticio a los capilares, de los capilares al intersticio o de los capilares al túbulo proximal renal a través de hendiduras existentes entre las células. La velocidad de filtración depende del tamaño de las hendiduras y de las partículas (por ello no pasa el fármaco unido a proteínas), del gradiente de concentración y de las presiones hidrostática, en la parte arterial del capilar, y coloidosmótica, en su parte venosa.

Las macromoléculas se transportan mediante *exocitosis* o *endocitosis*. En la exocitosis, las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana, expulsando su contenido al exterior. En la endocitosis, se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas. Inicialmente se consideró un mecanismo inespecífico y no saturable, pero, en la actualidad, se considera que es con frecuencia específico e intrínseco al mecanismo de acción de las macromoléculas. Por ejemplo, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos se atribuye a que, una

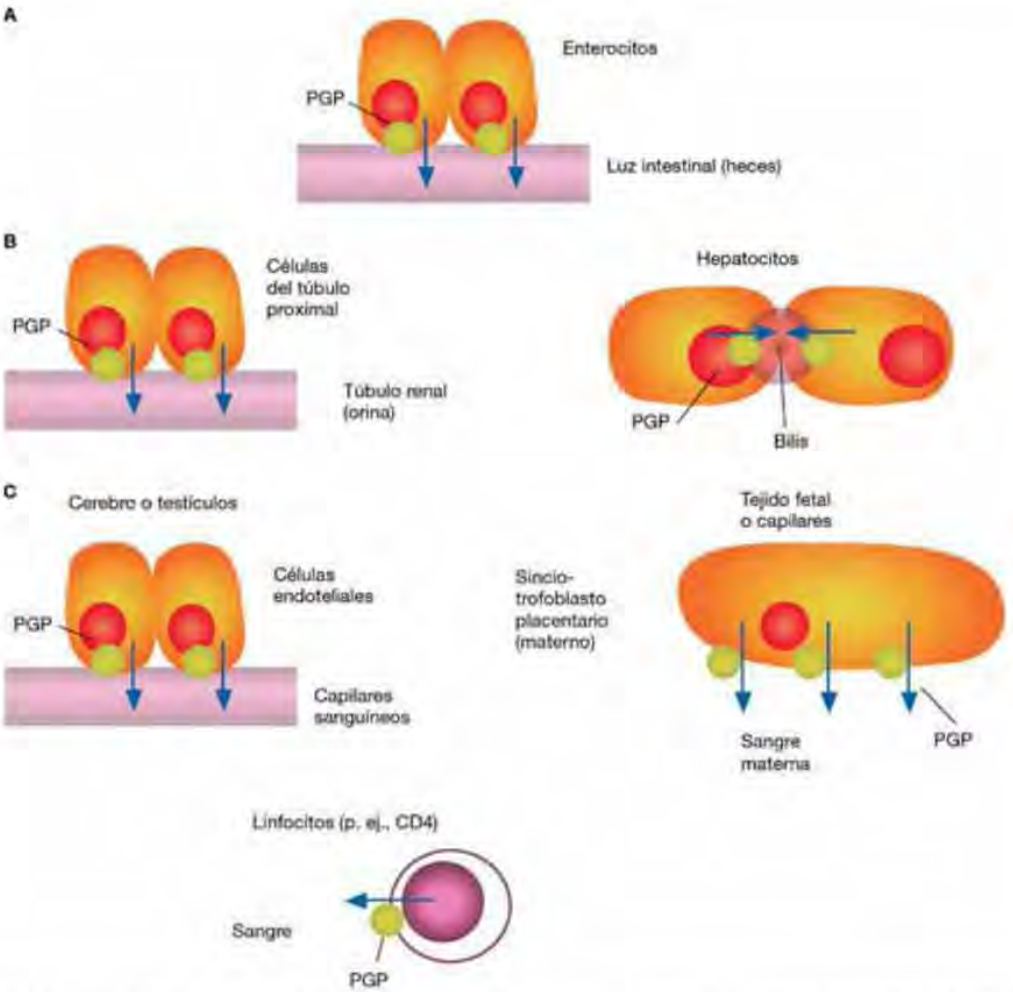


Figura 4-4 Expresión y función de la glucoproteína P (PGP) en diversos tejidos como una proteína de membrana dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) que transporta los fármacos fuera de las células. La glucoproteína P reduce la entrada de los fármacos en el organismo **(A),** aumenta la eliminación de los fármacos a través de los riñones y la bilis **(B),** y reduce el acceso de los fármacos a tejidos como el cerebro, el feto, los testículos o los linfocitos **(C).** *(Tomado de Fromm, 2004.)*

vez filtrados, se fijan a receptores que los incorporan a las vacuolas que los introducen en las células del túbulo proximal. La endocitosis se utiliza para hacer llegar a su lugar de acción profármacos, productos de biotecnología, hormonas peptídicas y citocinas, como insulina, hormona del crecimiento, eritropoyetina e interleucinas. En la *transcitosis,* por ejemplo, a través de la barrera hematoencefálica (BHE), el fármaco es reconocido y captado de la sangre en un lado de la célula endotelial y liberado al SNC en el otro lado de la célula (p. ej., péptido intestinal vasoactivo).

Los *ionóforos* son pequeñas moléculas sintetizadas por microorganismos que se disuelven en la capa lipídica de la membrana, aumentando su permeabilidad. Pueden ser transportadores móviles de iones y formadores de canal. Los *liposomas* se utilizan también para favorecer el acceso de fármacos a diversas células. Los liposomas son estructuras sintéticas formadas por una o más bicapas concéntricas de fosfolípidos que acomodan en su interior fármacos hidrosolubles o liposolubles y macromoléculas (como enzimas, hormonas, antígenos, material genético y otros agentes), que de esta forma consiguen acceder a células con capacidad de atrapar estos liposomas (v. cap. 72, apartado II, 3).

4. Proteínas transportadoras en las membranas celulares

Las proteínas de membrana implicadas en el transporte de sustancias endógenas y exógenas permiten que los fármacos se trasladen de un medio a otro de acuerdo con la dirección del transporte, de modo que el fármaco penetre en la célula o sea expulsado de esta. Como proteínas que son, su concentración está regulada por la dotación génica del individuo, que condiciona la concentración basal de proteínas transportadoras que dicho individuo posee, y por la posibilidad de que su síntesis sea favorecida por agentes inductores (en un proceso análogo al de la inducción de enzimas metabolizadoras; v. cap. 5), o de que su función se vea entorpecida por la presencia de sustratos que compitan o inhiban el mecanismo. Ambos procesos darán origen a un nuevo capítulo de interacción farmacológica (v. cap. 10).

Desde un punto de vista farmacológico, destaca la importancia de dos superfamilias de transportadores de membrana: *a)* la superfamilia ABC *(ATP-Binding Cassette)* de transportadores activos primarios, y *b)* la superfamilia MF *(Major Facilitator)* o transportadores activos secundarios y terciarios (tabla 4-1). La mayoría de los miembros de la superfamilia ABC catalizan el transporte activo asociado a la hidrólisis de ATP (ATPasas; v. cap. 3), mientras que los de la MF median la difusión facilitada o el transporte activo asociado casi siempre al cotransporte de H^+ o de Na^+.

Dentro de la superfamilia ABC destaca la **glucoproteína P** (PGP), también llamada ABC-B, codificada por el gen *MDR1*. La glucoproteína P, descrita en el capítulo 3 (apartado I, B, 1.2), protege al organismo frente a agentes exógenos: reduce su absorción, acelera su eliminación

Tabla 4-1 Ejemplos de transportadores de membranas

Familia de transportadores	Nomenclatura HUGO	Principales sustratos transportados
Superfamilia ABC		
MDR-1,2	ABCB1,4	Sustratos de la glucoproteína P, cationes orgánicos, sustancias neutras, lípidos
cBAT/BSEP	ABCB11	Ácidos biliares
MRP1,2,3,..., n	ABCC1,..., n	Aniones orgánicos, conjugados de glutatión
cMOAT (MRP2)	ABCC2	Aniones
BCRP/MXR	ABCG2	Mitoxantrona, doxorrubicina, daunorrubicina
Superfamilia MF		
PEPT1,2	SLC15A1,2	Oligopéptidos acoplados a protones
CNT1,2	SLC28A1,2	Nucleósidos acoplados a Na^+
NTCP	SLC10A1,2	Taurocólico acoplado a Na^+
OATP	SLC21A3	Aniones orgánicos poliespecíficos
OAT-K1	SLC21A4	Metotrexato en el riñón
OCT	SLC22A1,2	Cationes orgánicos
RFC	SLC19A1	Fólico reducido

ABC: *ATP-binding cassette;* BAT: *bile acid transporter;* BCRP: *breast cancer resistance protein;* BSEP: *bile salt export pump;* cMOAT: *canalicular multispecific organic anion transporter;* CNT1,2: *concentrative nucleotide transporter;* HUGO: Organización del genoma humano; MDR: *multidrug resistance;* MF: *major facilitator;* MRP: *multidrug resistance-related protein;* MXR: *mitoxantrone-resistance half-transporter;* NTCP: *Na^+/taurocholate cotransporting protein;* OAT-K1: *kidney organic anion transporter;* OATP: *organic anion transporter polypeptide;* OCT: *organic cation transporter;* PEPT: *oligopeptide transporter;* RFC: *reduced folate carrier;* SLC: *solute carrier.*

y reduce su acceso a zonas críticas, como el SNC, el feto o los testículos. Se localiza en la membrana apical del endotelio intestinal y devuelve a la luz intestinal los fármacos que se han absorbido; en la membrana apical de las células del túbulo proximal renal, de modo que el fármaco procedente de la sangre se expulsa al túbulo renal; en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde ayuda a que los fármacos se excreten a la bilis; en los pies astrocitarios de la BHE; en la placenta, los testículos y ovarios, formando parte de las barreras que protegen al feto y las células germinales y dificultando el acceso de los fármacos a estos órganos (v. fig. 4-4); y en glándulas secretoras, como el páncreas, las suprarrenales o el plexo coroideo. La glucoproteína P también está presente en ciertos tipos celulares a los que dota de resistencia frente a agentes antineoplásicos por facilitar su expulsión. Su sobreexpresión en linfocitos puede explicar algunas resistencias a antirretrovirales. La sobreexpresión o la presencia de fármacos inductores de la glucoproteína P aumentan su actividad, mientras que la infraexpresión o la presencia de inhibidores la reducen (v. cap. 10).

III. Absorción

1. Concepto de absorción

La absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con la que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de estas características permite establecer la equivalencia de una formulación farmacéutica y de las versiones genéricas de los fármacos existentes. Además, es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, y para conocer las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta la existencia de factores que alteran la velocidad de absorción o la cantidad absorbida.

La absorción de un fármaco, entendida en el sentido estricto del paso de una membrana que separa el exterior del interior del organismo, depende de las siguientes características:

a) *Características fisicoquímicas del fármaco.* Comprenden el peso molecular condicionado por el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que, junto con su pK_a, condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción y la velocidad a la que se realiza.
b) *Características de la preparación farmacéutica.* Para que el fármaco se absorba, debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve. Algunas características son: la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), el tamaño de las partículas, la presencia de aditivos y excipientes, y el propio proceso de fabricación.
c) *Características del lugar de absorción.* Dependen de la vía de administración. En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas características son: la superficie y el espesor de la membrana, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y en la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intercelulares.

Sin embargo, desde el punto de vista de los efectos de los fármacos, es más importante la *biodisponibilidad*, entendida como la velocidad y cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica. La absorción en sentido estricto no es más que un elemento de esa biodisponibilidad, pero deben tenerse en cuenta otros, como la *eliminación presistémica* que se produce en el llamado fenómeno primer paso. Se entiende por *fenómeno primer paso* la metabolización del fármaco, tanto en la pared del tracto gastrointestinal como en el hígado a donde llega a través de la vena porta, de modo que una fracción de fármaco queda metabolizada antes de llegar a la circulación sistémica. La eliminación presistémica explica la baja biodisponibilidad de algunos fármacos, a pesar de que su absorción gastrointestinal sea completa; por ejemplo, la biodisponibilidad oral del propranolol y del verapamilo puede ser del 10%, a pesar de que su absorción intestinal es superior al 90%. También explica que la dosis de estos fármacos por vía oral deba ser notablemente mayor que la administrada por vía intravenosa.

Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta, porque parte del fármaco administrado sea eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica. Por vía oral, un fármaco puede:

a) Eliminarse por las heces antes de que se complete su absorción, puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas, y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal (f_L).
b) Una vez absorbidos, los fármacos pueden ser expulsados de nuevo a la luz intestinal por la glucoproteína P o metabolizarse en el epitelio intestinal (f_I). El 90% del metabolismo intestinal se produce mediante la acción enzimática que utiliza el citocromo P450 en su isoforma CYP3A4 (v. cap. 5), por lo que tiene una especial importancia en los fármacos que se metabolizan a través de esta enzima. Además, la absorción de los fármacos puede ser reducida por la glucoproteína P de la membrana luminal del epitelio intestinal, que bombea el fármaco fuera de la célula epitelial y lo reenvía a la luz intestinal antes de que pase a la sangre (v. fig. 4-4). Una vez que llegan a la vena porta, pueden ser destruidos en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática (f_H) es la fracción de fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado.

La biodisponibilidad del fármaco, es decir, la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica, será el producto de las tres fracciones (luminal, intestinal y hepática):

$$f = f_L \cdot f_I \cdot f_H$$

Por ejemplo, si la mitad del fármaco se destruye en el intestino, la mitad se metaboliza en el epitelio intestinal y la mitad se metaboliza en el hígado, la biodisponibilidad será de $f = 0{,}5 \cdot 0{,}5 \cdot 0{,}5 = 0{,}125$, es decir, del 12,5% de la dosis administrada.

Los fármacos con primer paso hepático importante (tabla 4-2) suelen metabolizarse mediante el CYP3A4 y el CYP2D6, y poseen una fracción de extracción hepática elevada, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30% de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica.

Tabla 4-2 Ejemplos de fármacos con una fracción de absorción menor de 0,5 por fenómeno primer paso

Alprenolol
Amitriptilina
Citarabina
Clometiazol
Clorpromazina
Dextropropoxifeno
Dihidroergotamina
Diltiazem
Dinitrato de isosorbida
Doxepina
Doxorrubicina
Encainida
Escopolamina
Estradiol
5-fluorourazilo
Hidralazina
Imipramina
Isoprenalina
Ketamina
Labetalol
Lidocaína
Lorcainida
6-mercaptopurina
Metilfenidato
Metoprolol
Morfina
Nalbufina
Naloxona
Naltrexona
Neostigmina
Nicardipino
Nicotina
Nifedipino
Nitroglicerina
Papaverina
Pentazozina
Petidina
Prazosina
Propranolol
Testosterona
Verapamilo

2. Vías de administración

2.1. Vías enterales

La absorción del fármaco por *vía oral* depende de forma muy importante de la preparación farmacéutica que condiciona los procesos de disgregación y disolución. La absorción se produce en el estómago, y especialmente en el duodeno, principalmente por difusión pasiva. Aunque teóricamente deben absorberse mejor los ácidos débiles en el estómago y las bases débiles en el intestino delgado, la mayor parte de la absorción tiene lugar en el intestino delgado, debido a su mayor superficie de absorción. Por lo tanto, el vaciado gástrico (de 2 a 10 h) es un factor decisivo para el comienzo de la absorción de los fármacos, y la duración del tránsito por el intestino delgado (unas 3 h), para la cantidad absorbida. En algunos casos puede haber transporte activo e incluso filtración.

La *vía oral* es cómoda, barata y unipersonal, adecuada para el tratamiento crónico. Requiere voluntariedad y capacidad de deglución, y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente esté inconsciente, se halla sometido a una intervención quirúrgica o presente vómitos. Los preparados con cubierta entérica evitan la disolución en el estómago y retrasan el comienzo de la absorción, pero no su velocidad. Los preparados de liberación mantenida enlentecen la absorción y permiten reducir las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas o reducir el número de tomas al día para mejorar el cumplimiento terapéutico. Habitualmente están formados por una matriz a la que se une fuertemente el fármaco y de la que se va liberando lentamente conforme se produce la absorción. También hay cápsulas cuya pared deja entrar osmóticamente el agua

desde la luz intestinal, empujando lentamente el fármaco hacia el exterior a través de un fino orificio.

En la *vía sublingual*, el fármaco depositado debajo de la lengua se absorbe por la mucosa sublingual, accediendo por la vena cava a la aurícula derecha. Al evitar su paso intestinal y hepático, se consigue un efecto más rápido e intenso, que es útil en situaciones agudas, como el tratamiento de una crisis anginosa con nitroglicerina. La vía *transmucosa* utiliza el mismo principio: el fármaco permanece en la boca como un caramelo y se absorbe a través de la mucosa. La *vía rectal* es más incómoda que la vía oral, y la absorción puede ser errática, lenta e incompleta.

La vía rectal se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH ácido del estómago o las enzimas digestivas, tienen un olor o sabor desagradables, o para evitar parcialmente el primer paso hepático. También se utiliza como una alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o quirúrgicos. La absorción rectal de algunos fármacos administrados como supositorios puede ser lenta e irregular, mejorando cuando se administra como solución rectal (p. ej., diazepam), mientras que la absorción rectal de otros fármacos es mejor que la oral (p. ej., metoclopramida o propranolol).

2.2. Vías parenterales

La *vía intravenosa* es de elección en situaciones agudas. Sus ventajas son la rapidez de la acción y la precisión de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, al no depender de los procesos de absorción ni de los factores que pueden alterarlos. También permite reducir los efectos irritantes y administrar grandes volúmenes. Sus inconvenientes son la dependencia de personal especializado, la posibilidad de reacciones graves (sobre todo cuando la administración es muy rápida y se alcanzan altas concentraciones) y el peligro de embolias e infecciones. La *vía intraarterial* se utiliza para realizar arteriografías y para alcanzar altas concentraciones locales (p. ej., de un fibrinolítico, como la estreptocinasa).

La *vía intramuscular* se emplea para la administración de fármacos que por vía oral se absorben mal o son degradados. También puede utilizarse para asegurar el cumplimiento terapéutico o como una opción a la vía oral y/o rectal en pacientes quirúrgicos o con vómitos, así como para conseguir un efecto más rápido, ya que la rica vascularización del músculo permite una rápida absorción en 10-30 min. Los preparados de absorción mantenida *(depot o retard)* liberan el fármaco lentamente, consiguiendo un efecto más prolongado. La absorción intramuscular puede ser distinta en los músculos glúteos y en el deltoides (p. ej., la lidocaína se absorbe con mayor rapidez del deltoides) y puede resultar lenta e incompleta cuando hay hipoperfusión (p. ej., estados de shock) o estasis (p. ej., en el embarazo).

En la *vía subcutánea*, el flujo sanguíneo es menor que en la vía intramuscular, por lo que la absorción es más lenta. Disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores, y aumenta cuando hay vasodilatación producida por el calor o se administran junto con hialuronidasa. Está muy reducida cuando hay hipotensión, como sucede con la morfina subcutánea en el edema agudo de pulmón. Existen preparados de absorción lenta, como las bombas osmóticas, que pueden implantarse bajo la piel y proporcionar niveles mantenidos durante tiempos muy prolongados (p. ej., de anticonceptivos). También se pueden utilizar bombas de infusión (p. ej., de insulina o morfina), cuya velocidad se puede adaptar a las necesidades del paciente.

2.3. Otras vías

La *vía dérmica* se utiliza en forma de cremas y pomadas para el tratamiento local de afecciones de la piel. Los fármacos liposolubles se difunden bien, pero, si el fármaco es hidrosoluble y están afectadas las capas profundas de la piel, llegará mejor por otras vías (v. cap. 72). También se emplea casi siempre en forma de *parches* para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda (p. ej., escopolamina) o crónica (p. ej., opiáceos, nitratos, estrógenos y nicotina). La administración cutánea evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, permite terminar rápidamente la absorción del fármaco, reduce la variabilidad interindividual en la absorción, prolonga la duración de la acción y mejora el cumplimiento terapéutico. La absorción cutánea es menor cuando la piel es gruesa o está expuesta a la intemperie. Por la piel se absorben también diversos tóxicos, como solventes orgánicos o preparados organofosforados.

La *vía inhalatoria* se utiliza principalmente para la administración de fármacos que deban actuar localmente en el tracto respiratorio, como β_2-adrenérgicos, cromoglicato sódico, corticoides o anticolinérgicos inhalatorios (v. cap. 41). El acceso al lugar de acción depende de la técnica utilizada (inhaladores o nebulizadores), del tamaño de las partículas (por encima de 20 μ se deposita en la orofaringe y vías respiratorias altas, y por debajo de 1 μ no se deposita) y de la existencia de obstrucción bronquial que dificulte el acceso del aerosol. Algunos fármacos administrados por esta vía pueden provocar broncoconstricción (p. ej., el cromoglicato o la *N*-acetilcisteína) y el uso de nebulizadores conlleva riesgo de infecciones. La vía inhalatoria se utiliza también para administrar gases (p. ej., oxígeno) y anestésicos volátiles. Por esta vía acceden al organismo tóxicos como el tabaco, líquidos volátiles, contaminantes y alérgenos.

La *vía nasal* es útil para el tratamiento local de la rinitis alérgica y la congestión nasal, pero también se emplea para la administración sistémica de algunos fármacos, como las hormonas peptídicas, el fentanilo o el propranolol.

Las *vías epidural, intratecal* e *intraventricular* se utilizan para hacer llegar al SNC fármacos que atraviesan mal la BHE (p. ej., algunos antibióticos o antineoplásicos) y para conseguir concentraciones elevadas (p. ej., de anestésicos locales o analgésicos) en áreas localizadas, como las raíces espinales. En la administración epidural se inyecta el fármaco en el espacio epidural que queda entre el ligamento amarillo y la duramadre, de donde se difunde al espacio subaracnoideo, la vaina de las raíces nerviosas y los vasos. En la intratecal se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo, donde se encuentra el LCR y de donde se difunde al SNC o a los espacios y las vainas de las raíces nerviosas. Por vía intraventricular se consiguen mayores concentraciones cerebrales que por vía intratecal. Aparte de la mayor dificultad técnica, estas vías tienen riesgo de neurotoxicidad e infecciones.

Las vías *conjuntival, uretral, vesical* y *vaginal* se utilizan para actuar localmente sobre las respectivas mucosas, y la *vía intraperitoneal* para diálisis en casos de insuficiencia renal e intoxicaciones.

3. Cinética de absorción

La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Incluye el estudio de la velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran.

3.1. Velocidad de absorción y cantidad absorbida

La *velocidad de absorción*, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo, depende de la constante de absorción y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de absorción. La constante de absorción (K_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, una K_a de 0,03 h^{-1} indica que en 1 h se absorberá aproximadamente el 3% de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse. La semivida de absorción ($t_{1/2a}$) es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción:

$$t_{1/2a} = 0{,}693 / K_a$$

Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción.

Tipos de cinética de absorción. La absorción puede ser de orden 1 (o de primer orden) y de orden 0. En la *absorción de orden 1*, la velocidad de absorción disminuye con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. Esta curva exponencial puede representarse como una recta si se representan las concentraciones en una escala semilogarítmica, siendo la constante de absorción la pendiente de dicha recta (fig. 4-5). Es característica de la mayoría de las formas farmacéuticas en las que la totalidad de las moléculas administradas están inicialmente disponibles para absorberse, y disminuyen a medida que se van absorbiendo.

En la *absorción de orden 0*, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante toda o la mayor parte del proceso de absorción. Es característica de formas de administración como la perfusión intravenosa continua, la administración de gases anestésicos, los preparados de absorción mantenida intramusculares, subcutáneos o dérmicos, y los preparados orales de liberación lenta, en las que el número de moléculas disponibles no disminuye con el tiempo, ya que las moléculas absorbidas son repuestas desde el depósito (v. fig. 4-5).

La *cantidad absorbida* es igual a la dosis administrada por la fracción de absorción:

$$\text{Cantidad absorbida} = D \cdot f$$

La *fracción de absorción biodisponible* (f) es la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica en forma inalterada. Cuando el fármaco se administra por vía intravascular, la fracción de absorción es uno y la cantidad absorbida es igual a la dosis administrada. Por cualquier otra vía es posible que la cantidad absorbida sea inferior a la dosis administrada, debido a la preparación farmacéutica y a la eliminación presistémica. La fracción de absorción varía y es específica de cada forma farmacéutica y de cada vía de administración utilizadas.

La cantidad absorbida suele expresarse mediante el *área bajo la curva* (AUC) de concentraciones plasmáticas. Esta área suele calcularse por el método trapezoidal a partir de las concentraciones plasmáticas obtenidas a diferentes tiempos de la administración intravenosa o extravascular del fármaco. La fracción de absorción se obtiene dividiendo el AUC obtenida tras la administración extravascular (AUC_{ev}) por la obtenida por vía intravenosa (AUC_{iv}), teniendo en cuenta la dosis administrada por cada vía y el aclaramiento (Cl) del individuo:

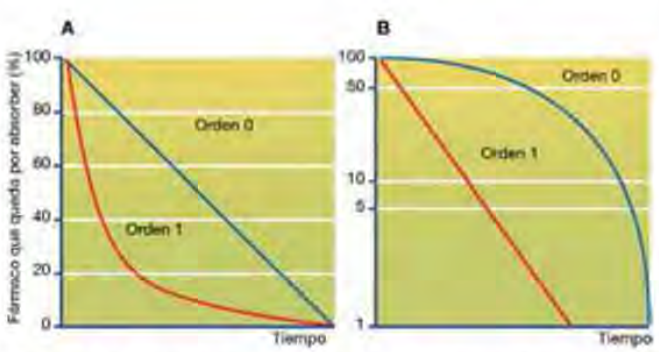


Figura 4-5 Cinética de absorción de orden 1 *(línea roja)* y de orden 0 *(línea azul)* en representación aritmética **(A)** y semilogarítmica **(B)**.

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}} \cdot \frac{D_{iv} / (\text{peso} \cdot Cl_{iv})}{D_{ev} / (\text{peso} \cdot Cl_{ev})}$$

El AUC depende no solo de los procesos de absorción, sino también de eliminación. Ahora bien, cuando la eliminación se mantiene constante (comparación de las áreas en el mismo paciente) y la dosis por vía extravascular es igual a la intravenosa, las variaciones de AUC reflejan las diferencias en la cantidad absorbida:

$$f = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

3.2. Concepto de biodisponibilidad

La *biodisponibilidad* de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que llega a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. No solo depende de los procesos de absorción propiamente dichos, sino también de los procesos de liberación de la forma farmacéutica y de la eliminación presistémica (fenómeno primer paso). La biodisponibilidad tiene mayor interés clínico que la absorción propiamente dicha, y es habitual que cuando se habla de la «absorción» de un fármaco se describa, realmente, su biodisponibilidad. La cantidad absorbida suele valorarse mediante el AUC de concentraciones plasmáticas y expresarse mediante la f; la velocidad de absorción se valora por la forma de esa curva expresada por la concentración máxima ($C_{máx}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{máx}$) (fig. 4-6). La biodisponibilidad depende de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros cuando haya factores que alteren la absorción. La *biodisponibilidad absoluta* se calcula comparando el AUC de una formulación extravascular con la de la vía intravenosa. La *biodisponibilidad relativa* se calcula comparándola con la de una formulación extravascular de referencia y se aplica para comparar una vía de administración extravascular con una de referencia, una preparación farmacéutica con otra de referencia o un genérico con el fármaco original.

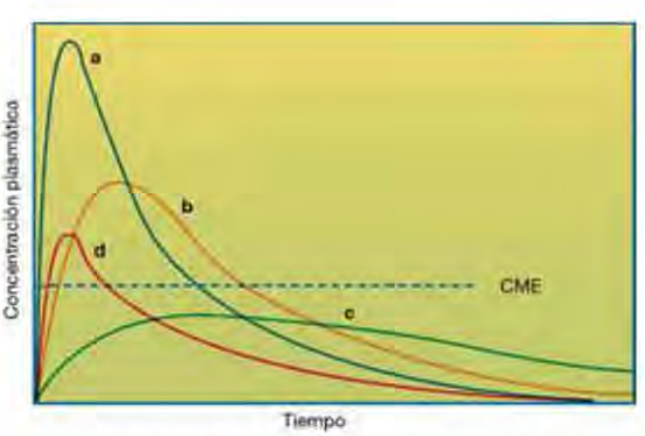


Figura 4-6 Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos. En *a*, *b* y *c*, la cantidad absorbida es completa y las áreas bajo la curva son iguales, pero la velocidad de absorción es distinta influyendo en el comienzo, la intensidad y la duración del efecto. En *c*, la absorción es tan lenta que no llega a alcanzarse la concentración mínima eficaz (CME). En *d*, la velocidad de absorción es igual que la de *a*, pero la absorción es incompleta (el área bajo la curva es menor), con respuesta rápida, pero poco intensa y fugaz.

3.3. Bioequivalencia y formulación de genéricos

La bioequivalencia define la *equivalencia farmacocinética* entre dos preparados farmacéuticos, es decir, que tengan una velocidad de absorción y una fracción de absorción lo suficientemente similares como para asegurar que tendrán la misma eficacia y seguridad. Los estudios de bioequivalencia son un tipo especial de estudios de la biodisponibilidad en los que el objetivo no es demostrar que un factor modifica de forma significativa la absorción del fármaco, sino que la biodisponibilidad es suficientemente similar. Se utilizan para evitar tener que repetir los ensayos clínicos de eficacia y seguridad. Por ejemplo, si dichos ensayos se han hecho con tabletas y se quieren comercializar cápsulas, se verifica que las cápsulas tienen la misma bioequivalencia que las tabletas. También se utilizan para validar un genérico; y, dada la amplia utilización actual de los genéricos, es importante conocer sus condiciones y características.

Para demostrar la bioequivalencia se administran los dos preparados de forma aleatoria y cruzada a un grupo de sujetos y se comparan el AUC, la $C_{máx}$ y el $t_{máx}$, que deben ser ±20% del preparado de referencia. En concreto, se calculan los intervalos de confianza al 90%, que deben estar entre 0,8 y 1,25 del preparado de referencia. Las diferencias en la cantidad absorbida producen diferencias en el AUC y la $C_{máx}$, mientras que las diferencias en la velocidad de absorción producen diferencias en la $C_{máx}$ y el $t_{máx}$.

Cuando se comercializa un nuevo fármaco, se repercuten los gastos de investigación del desarrollo de ese fármaco en su coste. Por lo tanto, el coste real y el precio de venta son notablemente mayores que los de fabricación. Durante un tiempo, la patente evita que ese nuevo medicamento sea fabricado por otras compañías. Cuando se acaba la patente, otras compañías pueden fabricar el medicamento con la misma preparación farmacéutica que el original. Estos medicamentos *genéricos* son más baratos, porque no necesitan demostrar que el fármaco es eficaz y seguro, pero deben demostrar que son bioequivalentes, es decir, que producen AUC, $C_{máx}$ y $t_{máx}$ estadísticamente similares (±20%) respecto al fármaco original, o bien que, en pacientes en tratamiento crónico, permiten cambiar de un preparado a otro sin que cambie la concentración plasmática o el nivel estable.

En algunas enfermedades es muy importante asegurar que no se produzcan cambios en estas concentraciones plasmáticas estables, porque producirían ineficacia o toxicidad. Debe tenerse en cuenta que si se cambia de un genérico a otro, la diferencia entre ambos puede ser teóricamente de hasta un 40%. Además, puede haber diferencias entre unos lotes de medicamentos y otros. En estos casos puede ser necesario demostrar que las diferencias entre lotes son mínimas o asegurar una bioequivalencia terapéutica.

La *bioequivalencia terapéutica* implica una valoración de la eficacia y tolerabilidad. Por ejemplo, si para una amigdalitis estreptocócica se administra habitualmente una dosis de penicilina 10 veces mayor de la necesaria, es posible que una formulación no bioequivalente con la mitad de biodisponibilidad siga siendo eficaz. Por el contrario, en el caso de fármacos con un índice terapéutico pequeño, como la ciclosporina, diferencias de un 20% pueden ser terapéuticamente importantes. En general, los genéricos son más adecuados para los fármacos con índices terapéuticos grandes y menos para los fármacos con índices terapéuticos pequeños como antiarrítmicos, antiepilépticos, inmunosupresores, heparinas u opioides. Esto no significa que no se pueda utilizar un genérico, pero no se debería sustituir un genérico por otro sin autorización expresa del médico prescriptor, ya que las diferencias de un genérico a otro pueden ser inaceptables para el paciente.

3.4. Factores que alteran la absorción

Las diferencias en la absorción de los fármacos dependen, principalmente, de la preparación farmacéutica y de la vía de administración (fig. 4-7), pero puede ser alterada por otros factores.

a) *Factores fisiológicos.* En el recién nacido, en especial en el prematuro, durante el embarazo y en el anciano puede haber alteraciones de la absorción, tanto por vía oral (debido a alteraciones en el pH y en la motilidad intestinal), como por vía intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo (v. cap. 8). La absorción de los fármacos por vía oral puede alterarse en presencia de alimentos o de algún componente concreto de los alimentos, como las grasas. Los *alimentos* sólidos retrasan el paso de los medicamentos del estómago al duodeno y, por lo tanto, el comienzo de su absorción. Además, pueden reducir o aumentar la cantidad absorbida (tabla 4-3); también pueden no alterarla, retrasarla o incluso aumentarla. La importancia de esta influencia es muy variable y con frecuencia clínicamente irrelevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de algunos fármacos, como la isoniazida, la rifampicina, la penicilina o las tetraciclinas, que deben administrarse 2 h antes de las comidas. Por el contrario, la biodisponibilidad del saquinavir y de otros fármacos que son poco solubles o se administran en formulaciones poco solubles mejora cuando se administra con alimentos, ya que aumenta el tiempo en el que pueden disolverse.

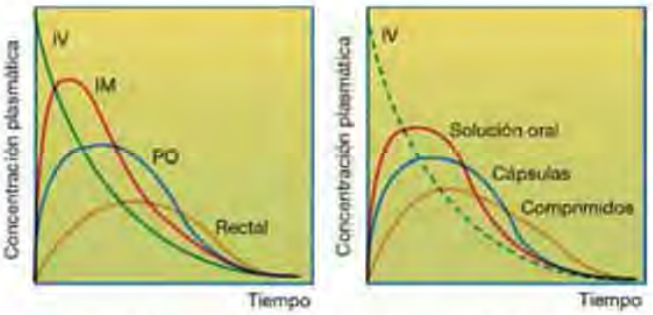


Figura 4-7 Influencia de la vía de administración y de la preparación farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco.

b) *Factores patológicos.* La absorción oral puede alterarse cuando hay vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciado gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción. En general, disminuye la velocidad o la cantidad absorbida, pero hay enfermedades digestivas que pueden aumentar la absorción de algunos fármacos. Por vía intramuscular y subcutánea son importantes las alteraciones que producen la insuficiencia cardíaca y el shock hemodinámico por reducción del flujo sanguíneo (v. cap. 9).

c) *Factores iatrogénicos.* Hay numerosas interacciones que pueden afectar a la absorción, directamente por formación de precipitados que impiden la absorción, o indirectamente por producir cambios en el pH, el vaciado gástrico, el tránsito intestinal o el flujo sanguíneo (v. cap. 10). Lo más frecuente es que estos factores reduzcan la velocidad de absorción, disminuyendo la concentración máxima y alargando el tiempo en que esta se alcanza, lo que puede reducir los efectos de dosis únicas (v. fig. 4-6 [b y c]). Sin embargo, cuando se administran dosis múltiples, las alteraciones en la velocidad de absorción no reducen el nivel estable, por lo que no influyen en los efectos de los fármacos con una semivida larga, aunque pueden reducir los efectos de los fármacos con una semivida muy corta en los que el efecto dependa del máximo alcanzado. Los factores que reducen la cantidad absorbida también reducen la concentración máxima tras dosis únicas, pero no el tiempo en que se alcanza (v. fig. 4-6 [d]); tras dosis múltiples, reducen el nivel estable y, por lo tanto, los efectos (v. cap. 6).

Tabla 4-3 Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad (fracción de absorción) de los fármacos

Disminuye	Aumenta
Acebutolol	Acitretina
Ácido acetilsalicílico	Albendazol
Amoxicilina	Atovacuona
Ampicilina	Carbamazepina
Capecitabina	Cefpodoxima proxetil
Carbidopa	Cefuroxima axetil
Cilazaprilo	Ciclosporina
Ciprofloxacino	Clofamicina
Desmopresina	Diazepam
Eritromicina base	Dicumarol
Estramustina	Eritromicina estearato
Etambutol	Eritromicina etilsuccinato
Fenoldopam	Espiramicina
Fluorourazilo	Fenitoína
Furosemida	Flurbiprofeno
Hidralazina	Furosemida
Hidroclorotiazida	Ganciclovir
Indinavir	Griseofulvina
Isoniazida	Halofantrina
Itraconazol	Hidralazina
Ketoconazol	Hidroclorotiazida
Ketoprofeno	Itraconazol
Levodopa	Labetalol
Libenzapril	Litio
Mercaptopurina	Lovastatina
Metotrexato	Manidipino
Muzolimina	Mebendazol
Nadolol	Mefloquina
Nicardipino	Metoprolol
Nitrendipino	Montelukast
Penicilina V	Morfina
Perindopril	Nabumetona
Pidotimod	Nelfinavir
Pivampicilina	Nifedipino
Propiltiourazilo	Nitrofurantoína
Rifampicina	Ondansetrón
Sotalol	Progesterona
Teofilina	Propoxifeno
Tetraciclina	Propranolol
Trazodona	Quinidina gluconato
Vinorelbina	Ritipenem acoxil
Zalcitabina	Saquinavir
	Selegilina
	Terbinafina
	Ticlopidina
	Triclabendazol
	Troglitazona
	Vanoxerina
	Ziprasidona
	Zuclopentixol

IV. Distribución

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar, y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales, como el SNC, y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia. También es importante para entender el retraso en el comienzo del efecto de algunos fármacos, como la digoxina o la terminación del efecto de otros, como el diazepam y el tiopental. El volumen de distribución condiciona la dosis inicial o de carga que se administra para conseguir con rapidez concentraciones eficaces en situaciones urgentes.

1. Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre en el plasma fluctúe, por ejemplo, desde el 100% del atenolol al 0,1% del flurbiprofeno (fig. 4-8). La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 7,4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina en el sitio I (tipo warfarina) o II (tipo diazepam) (tabla 4-4). Las bases débiles y las sustancias

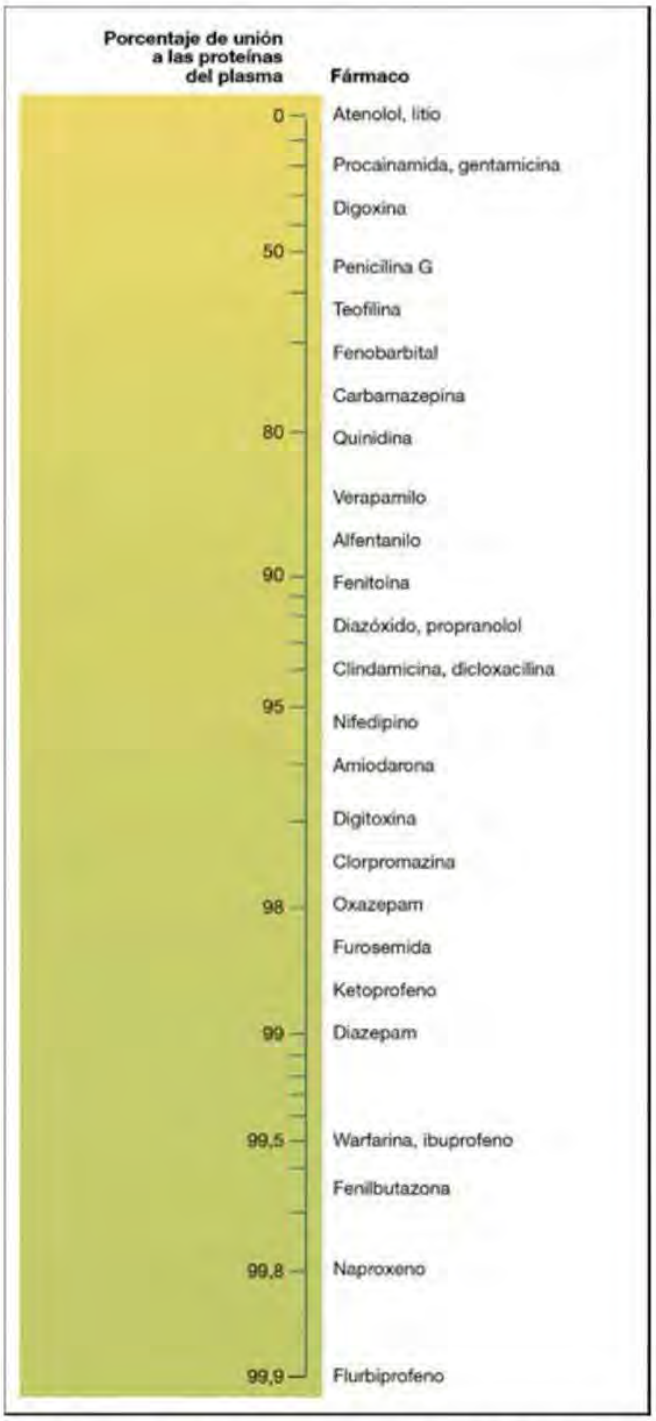


Figura 4-8 Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas del plasma.

Tabla 4-4 Sitios de fijación de los fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Sitio I (warfarina)	Sitio II (diazepam)
Acenocumarol	Ácido clofíbrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico[a]	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico[a]
Bumetanida	Benzodiazepinas
Clorotiazida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol (1)	Dicumarol (2)
Diflunisal[a]	Diflunisal[a]
Fenilbutazona	Flucloxacilina (2)
Fenitoína	Flurbiprofeno (1)
Flucloxacilina (1)	Glibenclamida[a]
Flurbiprofeno (2)	Ibuprofeno (1)
Furosemida	Indometacina[a]
Glibenclamida[a]	Ketoprofeno[a]
Indometacina[a]	Naproxeno[a]
Ketoprofeno (2)	Probenecida
Naproxeno[a]	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno (2)
Sulfinpirazona	Tolazamida
Tolbutamida[a]	Tolbutamida[a]
Valproato	
Warfarina	

Sitio digitoxina	Sitio tamoxifeno
Acetildigitoxina	Clomifeno
Digitoxina	Tamoxifeno (1)

[a]Se unen al sitio I y al sitio II; 1: sitio de unión preferente; 2: sitio de unión secundario.

no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la α-glucoproteína, y no es infrecuente que una base débil se una de forma simultánea a varias proteínas (tabla 4-5).

La fijación a proteínas es reversible y sigue la ley de acción de masas. La cantidad de fármaco unido a proteínas depende de la concentración de fármaco libre, de la constante de asociación (K_1/K_2), del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína. Habitualmente, el porcentaje de la concentración total del fármaco unido a proteínas permanece constante dentro de un intervalo amplio de concentraciones, pero hay fármacos, como el valproato sódico, que, cuando se utilizan a concentraciones altas, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre.

2. Distribución en los tejidos

2.1. Distribución regional

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad

Tabla 4-5 Características de algunos fármacos con alta unión a las proteínas del plasma

	Unión a proteínas	Tipo de proteína	Fracción de extracción	Volumen de distribución
Acetilsalicílico[a]	#	I, II	•	11
Amitriptilina	>90	•	P	1.085
Anfotericina B	96	A, α	G	280
Clindamicina	94	•	•	56
Clofibrato	#	•	P	8
Clorotiazida	95	I	P	—
Clorpromazina	>95	•	G	1.470
Diazepam[b]	99	II	P	140
Diazóxido	90	•	•	15
Dicloxacilina[a]	94	II	P	14
Dicumarol[b]	99	I, II	•	11
Diflunisal	98	I, II	•	8
Digitoxina	90	d	P	32
Disopiramida	#	A, α	•	182
Doxiciclina	90	•	P	49
Fenilbutazona[a]	#	I	P	12
Fenitoína[b]	90	I	P	56
Flurbiprofeno	100	II, I	•	7
Furosemida	96	I	P	21
Glibenclamida[b]	99	I, II	•	11
Heparina	95	L	•	5
Ibuprofeno	99	II	•	10
Imipramina	>90	A, α	•	1.470
Indometacina[b]	90	I, II	•	14
Ketoprofeno	92	II	•	8
Lorazepam	93	II	P	105
Naproxeno[a]	98	II, I	•	7
Nortriptilina	95	A, α	•	1.470
Prazosina	93	•	•	35
Propranolol	93	A, α, L	G	196
Sulfisoxazol[b]	90	I	P	25
Tolbutamida[b]	93	I	P	11
Valproato[a]	#	I	P	11
Warfarina[b]	99	I	P	11

[a]Suele ser causa de desplazamiento.

[b]Suele ser objeto de desplazamiento.

Unión a proteínas: #: saturable. Tipo de proteína: A: albúmina; I: sitio I de la albúmina; II: sitio II de la albúmina; d: sitio digitoxina de la albúmina; L: lipoproteína; α: α-glucoproteína.

Fracción de extracción hepática: G: grande (próxima a 1); P: pequeña (próxima a 0,1).

y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar.

Un fármaco muy liposoluble accederá con mayor facilidad a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. Incluso puede haber diferencias dentro de un órgano, por ejemplo, entre la corteza y la médula renales, o entre el hueso cortical y el esponjoso. Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos, cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. La inflamación produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede aumentar la concentración alcanzada en algunos tejidos. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración.

Dentro de un órgano, el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes, como proteínas o lípidos. Solo la forma libre del fármaco accede al líquido intersticial del tejido celular subcutáneo, a las cavidades peritoneal, pleural y articular, a los alvéolos y bronquios, por lo que depende de las variaciones en la unión a las proteínas del plasma. El acceso al interior de las células y a las estructuras intracelulares se realiza por difusión pasiva, y depende de la liposolubilidad y del grado de ionización, que puede variar en circunstancias patológicas (p. ej., la acidosis).

La mayoría de los fármacos tiene la capacidad de fijarse a determinados tejidos, en los que alcanzan concentraciones más elevadas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel. La fijación intensa a ciertos tejidos inactivos puede reducir la concentración del fármaco en su lugar de acción.

La existencia de proteínas transportadoras puede aumentar o limitar el acceso de los fármacos desde el líquido intersticial al interior de la célula. Los transportadores de nucleótidos facilitan la entrada a la célula de antineoplásicos y antirretrovirales, y el de fólico reducido, la de metotrexato. Puesto que la resistencia de algunos tumores y agentes infecciosos se debe a la expresión de glucoproteína P que bombea el fármaco fuera de la célula, impidiendo su acumulación intracelular, se está ensayando la utilización de inhibidores de la glucoproteína P para reducir estas resistencias.

2.2. Distribución a áreas especiales

El acceso a *áreas especiales,* como el SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas, como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva, por transporte activo o transcitosis. Además, en algunas de estas áreas hay diferencias de pH que pueden generar un efecto de atrapamiento ya comentado. El concepto de BHE y placentaria deriva no solo de la dificultad en el paso de los fármacos por la falta de hendiduras intercelulares, sino también de la presencia de procesos de transporte que impiden el acceso del fármaco. Por ejemplo, la glucoproteína P se localiza y forma parte de las barreras hematoencefálica, placentaria, testicular y ovárica.

Barrera hematoencefálica (BHE). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan de forma notable el paso de las sustancias hidrofílicas desde los capilares al SNC: *a)* las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC que están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; *b)* entre una y otra célula existen bandas o *zónulas occludens* que cierran herméticamente el espacio intercelular; *c)* hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; *d)* los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar, y *e)* las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85% de la superficie capilar. Como consecuencia, no hay filtración, por lo que los fármacos solo pueden pasar por difusión pasiva, transporte activo y transcitosis. En la figura 4-9 se exponen las vías de acceso de los fármacos a los diversos compartimentos intracraneales.

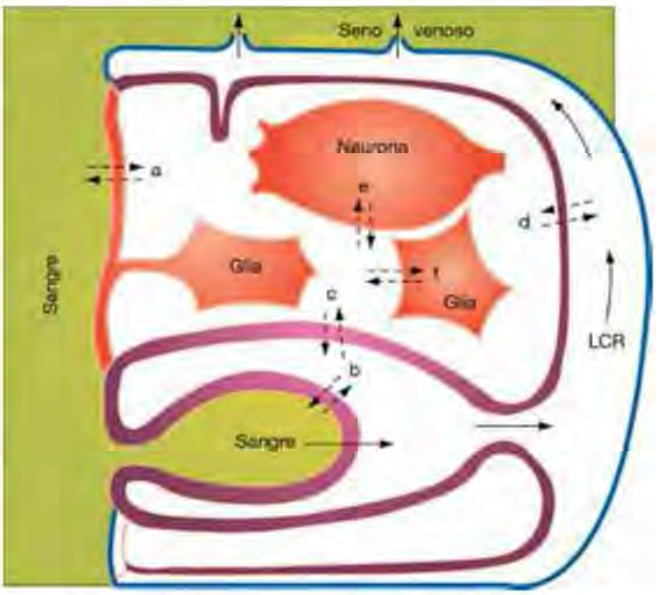


Figura 4-9 Esquema de los compartimentos intracraneales. Las *flechas continuas* indican la dirección del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las *flechas discontinuas* indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (de capilar a espacio intersticial) *(a)*; a través del epitelio de los plexos coroideos *(b)*; a través de la membrana ependimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial *(c)*; a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo *(d)*; a través de la membrana neuronal *(e)*, y a través de la membrana de células gliales *(f)*.

Puesto que la velocidad de paso por difusión pasiva depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular. La permeabilidad de la BHE es alterada por la isquemia y la anoxia de origen vascular u otras causas, traumatismos, neoplasias, sustancias citolíticas, soluciones hiperosmóticas, infecciones, enfermedades autoinmunes y pérdida de autorregulación, como la producida en la encefalopatía hipertensora, la hipertensión intracraneal, los estados de mal convulsivos o la hipercapnia. El transporte activo puede saturarse o ser inhibido, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (p. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos atraviesan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrofílico (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble). Las células endoteliales expresan concentraciones elevadas de glucoproteína P que bombea el fármaco que ha accedido de la sangre a la célula endotelial de nuevo hacia la sangre, impidiendo su acceso al líquido intersticial cerebral (v. fig. 4-4). Por ejemplo, la loperamida, que no suele producir efectos en el SNC, los produce cuando se asocia con quinidina, que inhibe esta glucoproteína.

Algunos núcleos cerebrales, como la eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical, la glándula pineal y el órgano subcomisural, carecen de esta BHE, lo que permite un mejor acceso de los fármacos.

Los fármacos que llegan hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR) a partir de los capilares de los plexos coroideos o por administración intratecal e intraven-

tricular solo están separados del SNC por la pía-aracnoides o la membrana ependimaria (v. fig. 4-9), por lo que puede considerarse al LCR como una prolongación del espacio intersticial cerebral. Solo accede el fármaco que no está unido a las proteínas plasmáticas, por lo que la concentración en el LCR suele ser similar a la concentración libre en el plasma. Sin embargo, la dinámica del LCR puede producir diferencias en la concentración de los fármacos entre la región lumbar y los ventrículos cerebrales o la cisterna magna. La concentración cerebral de los fármacos no siempre es igual a la que alcanzan en el LCR, ya que algunos fármacos, como los antiepilépticos, se fijan al cerebro, alcanzando concentraciones varias veces superiores a las del LCR.

La salida de los fármacos y de sus metabolitos del SNC tiene la misma dificultad que su entrada; también se han descrito mecanismos de transporte activo desde el LCR hacia la sangre que pueden ser inhibidos con inhibidores del transporte, como la probenecida. El epitelio del plexo coroideo es también rico en proteínas transportadoras: en su lado apical, en contacto con el ventrículo, tiene glucoproteína P, que impide que el fármaco salga del LCR, mientras que en su lado basal tiene proteína MRP, que impide el acceso de los fármacos de la sangre al LCR.

Barrera placentaria. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimatosa, y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan principalmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco se difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar, no depende de la unión a proteínas, sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. Igual que en la BHE, la barrera placentaria es rica en glucoproteína P, que limita el paso de los fármacos de la madre al feto (v. fig. 4-4). La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre, debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor. Las características de la unidad materno-placentofetal y las consecuencias del paso de los fármacos a través de la placenta se analizan con más detalle en el capítulo 8.

3. Cinética de distribución

3.1. Compartimentos farmacocinéticos

El organismo humano está formado por múltiples compartimentos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimentos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Y, por otra, existen medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares.

Desde un punto de vista cinético, suelen considerarse tres compartimentos atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

a) El *compartimento central* incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como el corazón, el pulmón, el hígado, el riñón, las glándulas endocrinas y el SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).
b) El *compartimento periférico superficial* está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.
c) El *compartimento periférico profundo* incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une con mayor fuerza y de los que, por lo tanto, se libera con mayor lentitud.

La distribución de un fármaco se considera *monocompartimental* cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es

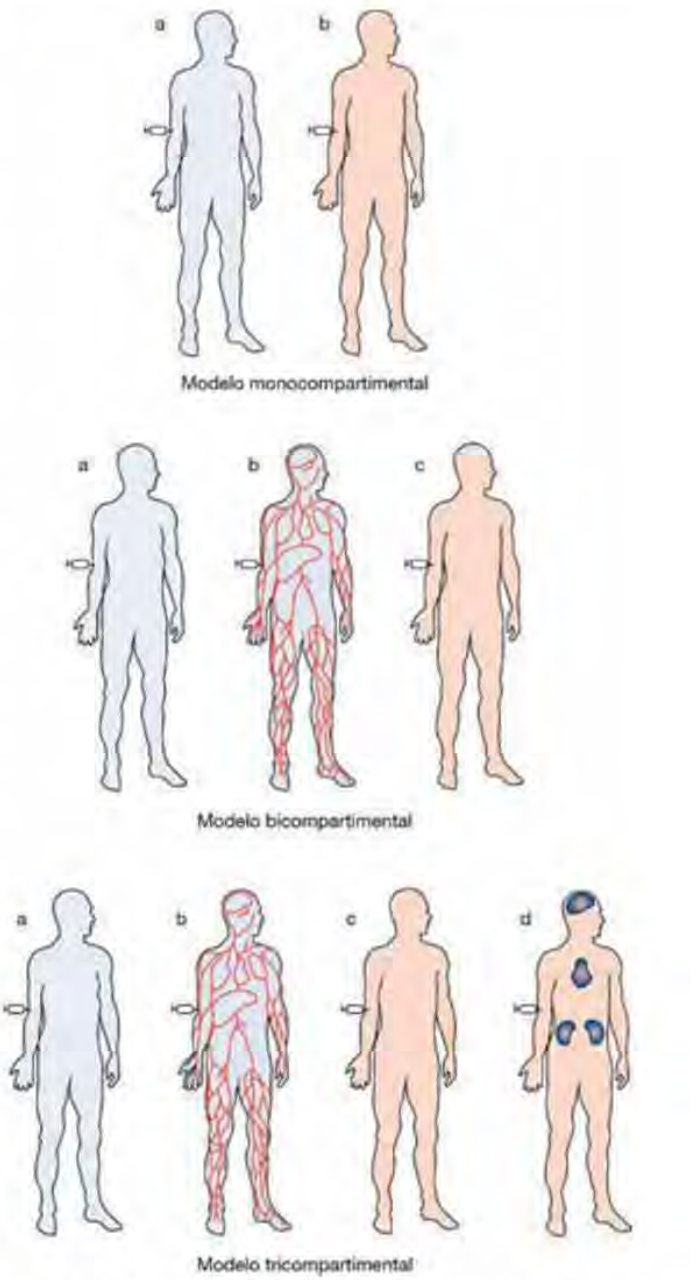


Figura 4-10 Modelos compartimentales. *Modelo monocompartimental:* antes de la administración *(a)* y después de la administración *(b)*, la distribución es rápida y uniforme. *Modelo bicompartimental:* antes de la administración *(a)*; inmediatamente después *(b)*, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y luego *(c)* se equilibra con el resto del organismo. *Modelo tricompartimental:* antes de la administración *(a)*; inmediatamente después *(b)*, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; luego *(c)* se equilibra con el resto del organismo, y la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente *(d)*.

decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimento central. En el modelo de distribución *bicompartimental*, los fármacos administrados por vía intravenosa se difunden con rapidez al compartimento central y con más lentitud al compartimento periférico. Los fármacos con distribución *tricompartimental* se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (figs. 4-10 y 4-11). La mayoría de los fármacos se adapta a un modelo bicompartimental, pero, en algunos, la distribución a los tejidos es tan pequeña que solo se aprecia por vía intravenosa y no

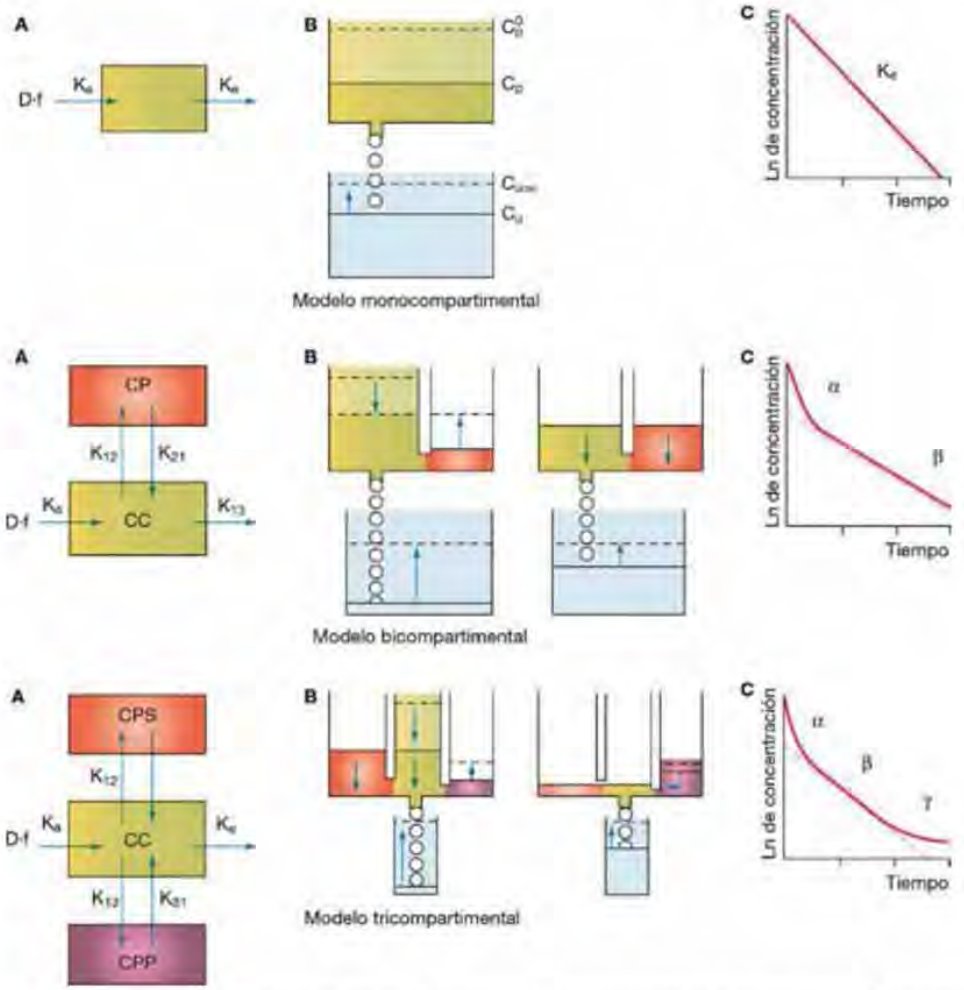


Figura 4-11 Modelos compartimentales. **A.** Características del modelo y constantes farmacocinéticas que intervienen. **B.** Esquema de un modelo físico aplicable a los modelos compartimentales, donde puede observarse el retraso en el acceso al compartimento periférico en el modelo bicompartimental, y en el acceso y el retorno al compartimento periférico profundo en el modelo tricompartimental. **C.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa: puede verse el carácter monoexponencial, biexponencial y triexponencial para los modelos mono-, bi- y tricompartimental, respectivamente.

por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina).

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bicompartimental también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimento central; de hecho, el efecto de una inyección rápida de diazepam, tiopental o lidocaína desaparece con rapidez, porque la distribución del fármaco al compartimento periférico hace descender rápidamente la concentración en el compartimento central. Sin embargo, cuando el efecto se produce en el compartimento periférico, hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, y vuelven a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimentos, es decir, en la fase posdistributiva, lo que explica el retraso a la hora de observar los efectos terapéuticos de la digoxina (fig. 4-12 A). El caso de la teofilina es peculiar, ya que la broncodilatación se produce en el compartimento periférico, mientras que los efectos tóxicos (parada cardiorrespiratoria) se producen en el central (SNC y corazón), por lo que siempre debe administrarse lentamente para evitarlos. En el modelo tricompartimental, cuando el efecto tiene lugar en el compartimento periférico profundo, el efecto máximo tardará en aparecer y desaparecerá también más tarde de lo que sugieren las concentraciones plasmáticas, como sucede con el diazepam cuando se administra a altas dosis en el tratamiento del tétanos (fig. 4-12 B).

3.2. Volumen aparente de distribución

Si el organismo estuviera organizado como un compartimento único en cuya agua se distribuye el fármaco de manera uniforme, se calcularía dicho volumen dividiendo la cantidad administrada entre la concentración alcanzada en plasma, que sería la misma que en el resto del organismo. Pero, en realidad, el fármaco que hay en el organismo no solo está disuelto en el agua corporal, sino que puede estar unido a las proteínas del plasma y a los tejidos. Por lo tanto, el volumen de distribución (V_d) no es un volumen real, sino un volumen aparente, que se obtiene dividiendo la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento por la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dicho de otra forma, el volumen aparente de distribución de un fármaco es el volumen en el que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. Este volumen aparente dependerá del volu-

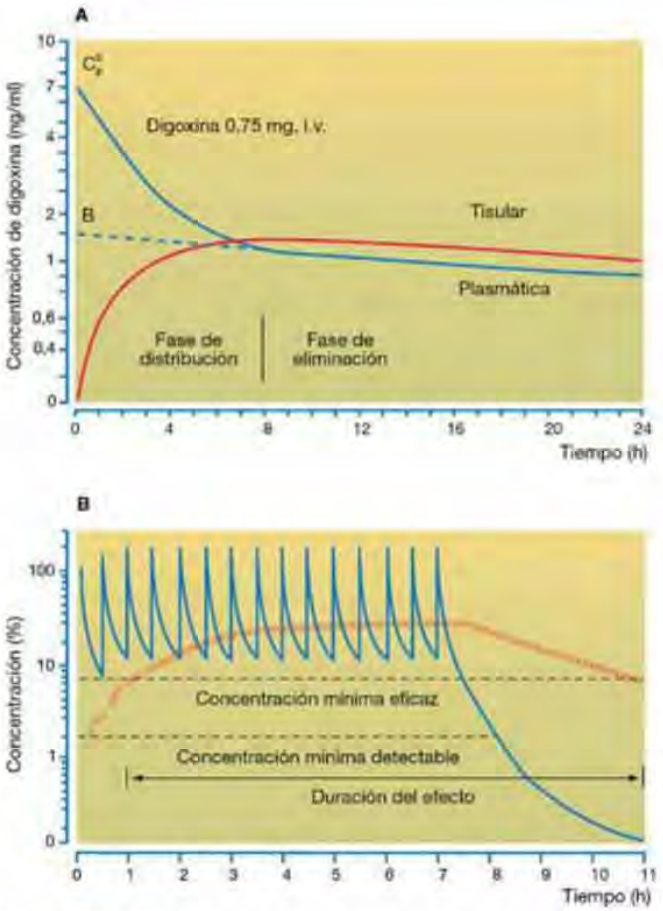


Figura 4-12 Disociación entre concentraciones plasmáticas y tisulares. **A.** Tras una inyección intravenosa de un fármaco bicompartimental, hay una disociación durante la fase distributiva entre las concentraciones plasmáticas y las tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico). **B.** Tras dosis múltiples de un fármaco tricompartimental, hay una disociación entre el momento en que se alcanzan las máximas concentraciones plasmáticas y tisulares (y los efectos cuando se producen en el compartimento periférico profundo); tras la supresión, desaparece el fármaco del plasma mucho antes que de los tejidos; *línea continua:* concentración plasmática; *línea discontinua:* concentración tisular.

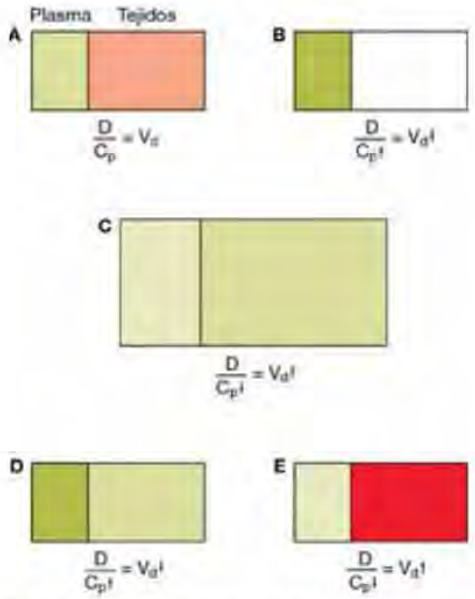


Figura 4-13 Influencia del volumen real, la unión a proteínas y la unión a los tejidos sobre la concentración plasmática total y sobre el volumen aparente de distribución. El volumen real de un fármaco que no se une a las proteínas plasmáticas ni a los tejidos y se distribuye por todo el agua corporal **(A)** es mayor que el de un fármaco confinado al compartimento vascular **(B);** al aumentar el tamaño del individuo, aumenta el volumen de distribución real y disminuye la concentración plasmática **(C);** cuando el fármaco se une mucho a proteínas plasmáticas, aumenta la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es pequeño **(D);** cuando el fármaco se une mucho a los tejidos, disminuye la concentración plasmática total, dando la impresión de que su volumen de distribución es grande **(E).** Obsérvese que, si el fármaco se uniese mucho a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, su volumen de distribución se parecería al volumen real de **A.**

men real en el que se distribuya el fármaco, de su unión a las proteínas del plasma y de su unión a los tejidos (fig. 4-13). El volumen aparente de distribución (V_d) se obtiene dividiendo la cantidad absorbida ($D \cdot f$) por la concentración en el tiempo cero (C_p^0) tras una inyección intravenosa:

$$V_d = \frac{D \cdot f}{C_p^0}$$

El *volumen real* en el que se distribuyen los fármacos depende de: *a)* sus características fisicoquímicas, que condicionan su paso a través de las membranas y, por lo tanto, que queden confinados al plasma (unos 3 L en el adulto), que lleguen también al espacio intersticial (unos 12 L), o que accedan además al agua intracelular (unos 40 L); *b)* el peso del individuo, de aquí la conveniencia de expresar la dosis en dosis/kg en lugar de en dosis total, y *c)* la proporción de agua por kilogramo de peso, que en el recién nacido es del 85% y en el adulto es del 65%, lo que determina que en algunos casos sea mejor expresar la dosis por unidad de superficie corporal que por unidad de peso.

Por otra parte, la *unión a las proteínas del plasma* aumenta la concentración plasmática total del fármaco, la que se mide habitualmente, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen menor del real. Por ejemplo, un fármaco con un volumen de distribución real de unos 40 L (0,6 L/kg) que se una fuertemente a las proteínas plasmáticas dará la impresión de distribuirse en tan solo 7 L (0,1 L/kg).

Por el contrario, la *unión a los tejidos* producirá bajas concentraciones en plasma, dando la impresión de que el fármaco se ha distribuido en un volumen mayor del real. Por ejemplo, el gran volumen de distribución de la digoxina de unos 400 L (6 L/kg) (fig. 4-14) se debe a su fuerte fijación a los tejidos (v. fig. 4-13). Cuando el fármaco se une de forma simultánea a las proteínas del plasma y a los tejidos, habrá una influencia contrapuesta.

El volumen aparente de distribución se utiliza para calcular la dosis inicial que debe administrarse para alcanzar con rapidez niveles eficaces en situaciones urgentes (v. cap. 6).

En los fármacos con distribución monocompartimental se considera un único volumen de distribución (V_d). Cuando es bicompartimental, existe un volumen aparente de distribución del compartimento central y un volumen total o volumen en equilibrio. El *volumen central* (Vc) se utiliza para calcular la dosis inicial en los fármacos que actúan en el compartimento central (p. ej., tiopental, diazepam o lidocaína), mientras que el *volumen en equilibrio* (V_{ss}) se utiliza para calcular la dosis inicial de los fármacos que actúan en el compartimento periférico (p. ej., digoxina, fenitoína o teofilina).

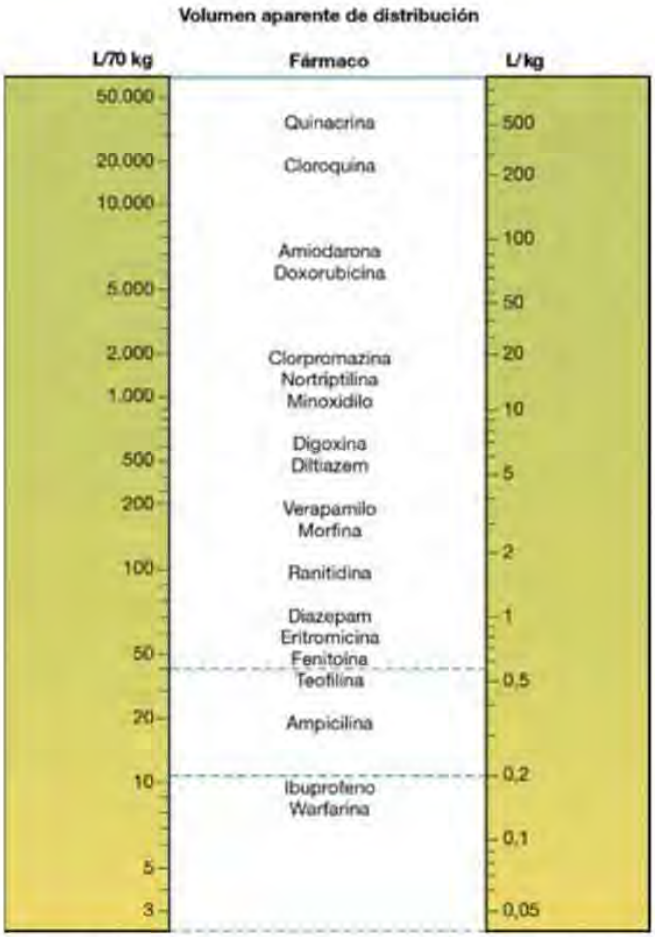


Figura 4-14 Volumen aparente de distribución de algunos fármacos. Con *líneas discontinuas* se indica el volumen real del plasma (unos 3 L), el líquido intersticial (unos 12 L) y el agua intracelular (unos 40 L). Obsérvese que el volumen de distribución de algunos fármacos es mucho mayor que el real, debido a su fuerte fijación a los tejidos.

3.3. Factores que alteran la distribución

Los factores que alteran el volumen de distribución influyen sobre la concentración máxima que se alcanza tras una dosis única o una dosis inicial, por lo que esta deberá aumentarse cuando haya factores que aumenten el volumen de distribución y reducirse cuando lo disminuyan. Por el contrario, los cambios en el volumen de distribución no afectan al nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples ni, por lo tanto, a las dosis de mantenimiento (v. cap. 6). Los factores que alteran el volumen de distribución pueden ser fisiológicos, patológicos y iatrogénicos (v. caps. 8-10).

a) *Factores que alteran el volumen real.* Las variaciones de peso influyen en el volumen de distribución total, pero no alteran el volumen por kilogramo. Los edemas y los derrames pleurales y ascíticos aumentan el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y reducen el de los liposolubles. Por el contrario, la obesidad reduce el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y aumenta el de los liposolubles. La insuficiencia cardíaca reduce el fármaco que llega a los tejidos y, por lo tanto, el volumen de distribución de los fármacos, tanto hidrosolubles como liposolubles. La acidosis aumenta el acceso al SNC y al interior de las células de los ácidos débiles (lo que aumenta su volumen de distribución) y reduce el de las bases débiles. Diversas circunstancias patológicas pueden alterar el acceso de los fármacos a áreas concretas, como sucede cuando hay inflamación de las meninges, en un absceso, en la artrosis u osteomielitis, y en la enfermedad renal.

b) *Factores que alteran la unión a las proteínas plasmáticas.* Diversos factores fisiológicos (recién nacido o anciano), patológicos (hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia) y numerosas interacciones pueden alterar la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, pero no todos afectan por igual las diversas proteínas (tabla 4-6). Por ejemplo, en la uremia suele estar reducida la albúmina, pero puede estar aumentada la α-glucoproteína. Además, puede estar alterada la capacidad funcional de la proteína, como sucede en la uremia, en la que disminuye la capacidad de la albúmina para fijar los fármacos. Para que la influencia de estos factores sea relevante se precisa que:
   i) El factor afecte a la proteína a la que se fija el fármaco. Por ejemplo, en la uremia está reducida la unión de los fármacos que se fijan a la albúmina, pero no la de los fármacos que se fijan a la α-glucoproteína.
   ii) El factor afecte al mismo lugar de fijación. Por ejemplo, el valproato desplaza a la fenitoína, porque ambos se unen al sitio I, pero no al diazepam que se une al sitio II. Cuando dos fármacos se fijan al mismo lugar de la albúmina, se comportará como desplazante no el que tenga una mayor afinidad, sino el que tenga mayor producto de concentración libre por la afinidad. Por ello, suele comportarse como desplazante el valproato, cuya concentración plasmática es de 50 a 100 mg/L, mientras que es desplazada la fenitoína, cuyas concentraciones son de 10 a 20 mg/L (v. tabla 4-5). También explica por qué las sulfamidas con baja afinidad desplazan a la bilirrubina con alta afinidad por el sitio I de la albúmina.
   iii) La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas sea mayor del 80%. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de un fármaco (que no se una a los tejidos) que hay en el plasma respecto al total varía desde el 7% si no se une en absoluto a las proteínas del plasma, hasta el 26% si se une en el 80%, el 42% si se une en el 90% y el 88% si se une en el 99%. De igual forma, debe tenerse en cuenta que, si la unión a las proteínas del plasma disminuye del 50 al 0% (es decir, que la concentración libre aumenta del 50 al 100%), solo aumenta la concentración libre en los tejidos de 1 a 1,06, mientras que, si la unión a las proteínas del plasma disminuye del 99 al 98% (es decir, que la concentración libre aumenta del 1 al 2%), la concentración libre en los tejidos aumenta de 1 a 1,8.
   iv) El volumen de distribución del fármaco sea pequeño (menor de 0,15 L/kg).

c) *Factores que alteran la unión a los tejidos.* Cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, la disminución en la unión a las proteínas plasmáticas sin cambios en su fijación tisular aumenta el volumen de distribución (como ya se ha comentado), pero, cuando disminuye de forma simultánea la fijación a las proteínas del plasma y a los tejidos, puede no haber variación en el volumen de distribución.

V. Eliminación

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de los dos mecanismos que conforman su eliminación: la metabolización y la excreción. Los fármacos liposolubles, aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente en el hígado) a metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. La mayoría de los fármacos se eliminan en proporción diversa por ambos mecanismos. Las características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar la influencia de los factores que pueden alterarlas.

La cantidad de fármaco que se elimina en la unidad de tiempo, expresada por el *aclaramiento*, condiciona el nivel estable que se alcanza cuando se administran dosis múltiples y la dosis de mantenimiento que debe administrarse para mantener ese nivel; los factores que alteran el aclaramiento son la principal causa de la variabilidad individual en el nivel estable y, por tanto, en la respuesta a

Tabla 4-6 Factores fisiológicos y patológicos que alteran las proteínas plasmáticas

Disminuyen	Aumentan
Albúmina	
Abscesos hepáticos	Ejercicio
Cirrosis hepática	¿Enfermedades neurológicas?
Cirugía	Esquizofrenia
Edad (neonato o anciano)	Hipotiroidismo
Embarazo	Neurosis
Enfermedades gastrointestinales	Paranoia
Fibrosis quística	Psicosis
Histoplasmosis	Tumores benignos
Insuficiencia renal	
Lepra	
Malnutrición grave	
Mieloma múltiple	
Neoplasias malignas	
Neumonía bacteriana	
Pancreatitis aguda	
Quemaduras	
Síndrome nefrótico	
Traumatismos	
α-glucoproteína	
Anticonceptivos orales	Artritis reumatoide
Feto	Cirugía
Síndrome nefrótico	Edad (anciano)
	Enfermedad celíaca
	Enfermedad de Crohn
	Estrés
	Infarto de miocardio
	Insuficiencia renal
	Traumatismos
Lipoproteínas	
¿Enfermedad hepática?	Diabetes
Hipertiroidismo	¿Enfermedad hepática?
Traumatismos	Hipotiroidismo
	Síndrome nefrótico

un fármaco, por lo que requieren ajustar la dosis de mantenimiento. Además, la velocidad con la que se elimina un fármaco, expresada por la *semivida de eliminación*, condiciona el tiempo que tarda en alcanzarse y en desaparecer el efecto, y la fluctuación de las concentraciones plasmáticas cuando se administran dosis múltiples y, por lo tanto, el número de tomas diarias que deben administrarse para evitar unas fluctuaciones excesivas (v. cap. 6).

1. Metabolismo

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con la que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor que más contribuye a que dosis iguales den lugar a concentraciones plasmáticas distintas en diferentes individuos. Los procesos metabólicos y los principales factores que los alteran se explican en el capítulo 5.

2. Excreción

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados. La excreción tiene interés no solo por ser uno de los mecanismos de eliminación, sino también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción (p. ej., infecciones urinarias). Indirectamente, tiene interés para valorar el riesgo que pueda suponer la excreción por la leche para el lactante.

2.1. Excreción renal

Es la vía más importante de excreción, y es particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular. Con frecuencia no se conoce el mecanismo exacto por el cual se elimina un fármaco por el riñón. Cuando el aclaramiento renal del fármaco es similar al de creatinina (unos 120 mL/min), se asume que se elimina por filtración; si es mayor, por filtración y secreción tubular y, si es menor, por filtración, pero con reabsorción tubular. La suma de la filtración renal y de la secreción tubular, expresada mediante el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico, es de 25 mL/min en el niño de 1,5 meses y de 650 mL/min en el adulto.

La *filtración glomerular* se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas; en consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. La filtración glomerular, expresada por el aclaramiento de inulina, es de 10 mL/min en el niño de 1,5 meses y de 130 mL/min en el adulto.

La *secreción tubular* puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (p. ej., penicilina, probenecida, salicilatos, ácido úrico), que pueden competir entre sí, y otro para cationes orgánicos, que compiten igualmente entre sí.

Las células suelen tener una carga negativa que hace que los cationes orgánicos accedan a ella desde la sangre por difusión pasiva y tiendan a acumularse en la célula del túbulo renal. Para eliminarlos a la luz del túbulo, existen la glucoproteína P (v. fig. 4-4), el transportador de guanidio y el transportador de trietilamonio, que se localizan en la membrana apical de las células del túbulo renal y bombean los fármacos de la célula a la luz del

túbulo. Con los aniones orgánicos sucede lo contrario; para que accedan de la sangre a la célula se requiere un transporte activo en la membrana basal en el que interviene el ácido α-cetoglutárico. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de un gradiente de concentración.

La *reabsorción tubular* se produce, principalmente, por difusión pasiva, cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o la quinidina (v. fig. 4-3).

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo, ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales. Por ejemplo, en el caso del ácido úrico, su secreción activa es inhibida por los salicilatos a dosis bajas, mientras que su reabsorción activa es inhibida por los salicilatos a dosis altas.

2.2. Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

Excreción biliar. Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa, con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. La excreción biliar de algunos fármacos, como ampicilina y rifampicina, es útil en infecciones del tracto biliar, y la de digoxina y oxazepam compensa, en parte, la disminución de la excreción renal en enfermos renales.

En la membrana apical o canalicular del hepatocito hay glucoproteína P (v. fig. 4-4), que elimina cationes orgánicos, y proteínas MRP2, que eliminan aniones orgánicos del hepatocito a la bilis, mientras que en la membrana basal hay proteínas MRP1 que eliminan aniones orgánicos del hepatocito a la sangre. Se eliminan principalmente por la bilis (tabla 4-7): *a)* sustancias con elevado peso molecular (al menos 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar; *b)* sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos); *c)* compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrofílicos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas), y *d)* algunos compuestos organometálicos.

Excreción intestinal. Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en las que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. Además, existen abundantes sistemas de transporte (glucoproteína P, MRP) capaces de facilitar y favorecer la excreción.
Circulación enterohepática. Los fármacos eliminados inalterados a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias tienen glucuronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa el descenso de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. Desde el punto de vista de la farmacocinética, la circulación enterohepática se considera parte de la distribución y no de la eliminación. En caso de intoxicación puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación enterohepática, administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

Tabla 4-7 Ejemplos de fármacos con importante excreción biliar

Acebutolol
Ampicilina
Carbenoxolona
Cefamandol
Cefoperazona
Cloranfenicol
Clortetraciclina
Desmetilclortetraciclina
Digitoxina
Digoxina
Doxiciclina
Estradiol
5-fluorourazilo
Hidrocortisona
Indometacina
Metronidazol
Nafcilina
Pivampicilina
Practolol
Rifampicina
Terbutalina
Testosterona
Vincristina

2.3. Otras vías de excreción

La *excreción a la leche* puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas (v. cap. 8). Los fármacos pasan a la leche principalmente por difusión pasiva, por lo que el cociente leche/plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche/plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos. La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, y algunos fármacos pasan a la leche mediante transporte activo.

La *excreción salival* es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma no invasiva la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirven para valorar la función hepática. También permite controlar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina o la teofilina.

No obstante, debe tenerse en cuenta que hay fármacos —que pasan a la saliva por transporte activo— en los que la concentración salival es mayor que la plasmática (p. ej., el litio), y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH salival (p. ej., el fenobarbital). Además, la concentración salival de los fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de obtención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.

La eliminación por *diálisis peritoneal* y *hemodiálisis* es importante para ajustar la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales sometidos a diálisis, así como para acelerar la eliminación de algunos fármacos en caso de intoxicación. Las características de la eliminación por diálisis se comentan en el capítulo 9.

3. Cinética de eliminación

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad con que los fármacos se eliminan del organismo. La cinética de eliminación se expresa mediante dos parámetros farmacocinéticos: el aclaramiento y la semivida de eliminación.

3.1. Constante y semivida de eliminación

La *constante de eliminación* (K_e) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del plasma de una forma global, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como la excreción renal o excreción biliar comentadas en este capítulo y el metabolismo que se comenta en el siguiente capítulo. Se puede expresar como la proporción entre la cantidad de fármaco que se elimina en la unidad de tiempo y la cantidad total de fármaco que hay en el organismo:

$$K_e = \frac{\text{Cantidad de fármaco eliminada en la unidad de tiempo}}{\text{Cantidad total que hay en el organismo}} = \frac{Cl \cdot Cp}{Vd \cdot Cp}$$

Por ejemplo, una K_e de 0,02 h^{-1} indica que aproximadamente el 2% de las moléculas de un fármaco que hay en el organismo se eliminan en 1 h, mientras que si la constante de eliminación es de 0,2 h^{-1}, indica que se elimina aproximadamente el 20%.

La *semivida de eliminación* ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad, y es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0{,}693 / K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco, mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación.

3.2. Tipos de cinética de eliminación

La cinética de eliminación puede ser de orden 1 y de orden 0.

Cinética de eliminación de orden 1 (o de primer orden). La velocidad de eliminación (o disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo) depende de la cantidad de fármaco que hay en el organismo, y es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son elevadas que cuando son bajas. Dado que las moléculas del fármaco están en solución (y, por lo tanto, disponibles para la eliminación), la mayoría de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo, y la secreción activa cuando no está saturada) son de orden 1. En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación aritmética y rectilíneo en una representación semilogarítmica. La constante de eliminación es la pendiente de ese proceso exponencial y de esa recta (fig. 4-15).

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-Ke \cdot t} \quad \text{y} \quad \ln C_p - \ln C_p^0 = -Ke \cdot t$$

Y puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera:

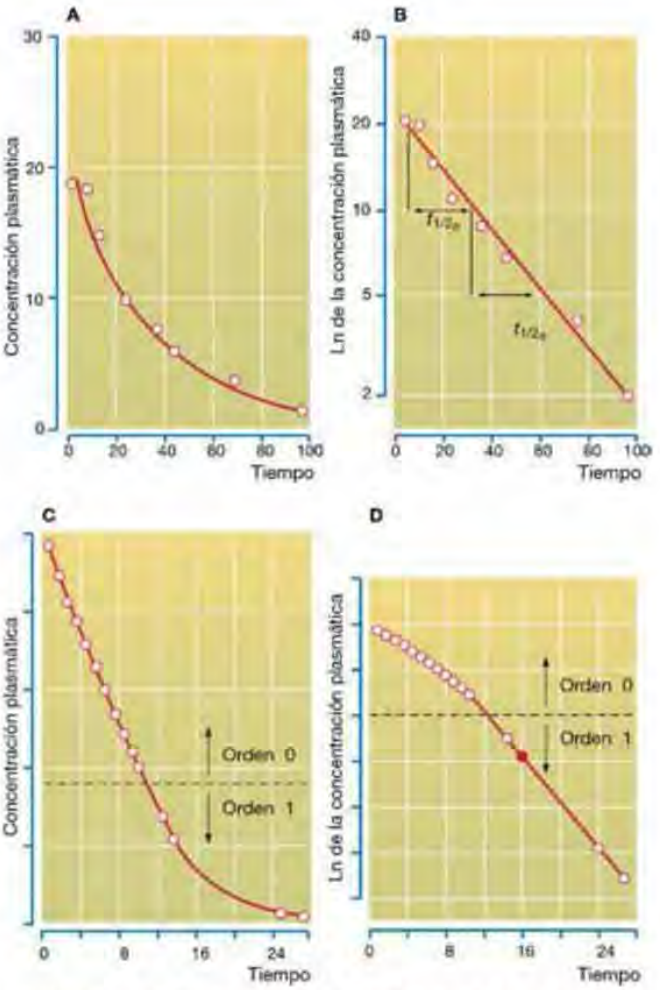


Figura 4-15 Cinética de eliminación de orden 1 (**A** y **B**) y de orden 0 (**C** y **D**) en representación aritmética (**A** y **C**) y semilogarítmica (**B** y **D**). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$), es decir, el tiempo que tarda en reducirse la concentración plasmática a la mitad, permanece constante en la cinética de orden 1, pero varía con el tiempo en la orden 0. Obsérvese que la cinética de orden 0 pasa a orden 1 cuando la concentración plasmática baja por debajo de la de saturación del mecanismo de eliminación.

$$Ke = \frac{lnC_{p1} - lnC_{p2}}{t_2 - t_1}$$

Cinética de eliminación de orden 0. El número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por metabolismo o por excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos. En la cinética de orden 0, el descenso de las concentraciones plasmáticas es lineal en una representación aritmética y se mantendrá hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la de saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1 (v. fig. 4-15). En este tipo de cinética mixta, denominada de Michaelis-Menten, que se comenta con más detalle en el capítulo 6, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$ o $V_{máx}$) y de la constante de metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en un 50% (K_m):

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{máx} \cdot C_p}{K_m + C_p}$$

3.3. Constantes de disposición

Son constantes que dependen tanto de los procesos de distribución como de eliminación, que se consideran conjuntamente como procesos de disposición.

En el *modelo monocompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende de la constante de eliminación (v. fig. 4-11).

En el *modelo bicompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa es biexponencial, con dos constantes de disposición α y β, que dependen de los procesos de distribución del compartimento central al periférico (K_{12}), de retorno del compartimento periférico al central (K_{21}) y de eliminación (K_e). La caída rápida α depende principalmente del paso de los fármacos del compartimento central al periférico (fase distributiva), pero también del retorno y de la constante de eliminación. La caída lenta β se inicia cuando se ha establecido el equilibrio entre el compartimento central y el periférico (fase posdistributiva), y depende principalmente de los procesos de eliminación (aunque también intervienen el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno

La constante de disposición β y su inversa, la semivida de eliminación β, desempeñan el papel de K_e en el modelo monocompartimental, rigiendo el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable o en desaparecer los efectos (v. fig. 4-11). Como ya se ha descrito en el apartado sobre modelos compartimentales, puede haber una disociación entre concentraciones y efectos durante la fase α cuando el lugar de acción se encuentra en el compartimento periférico.

En el *modelo tricompartimental,* el descenso de las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial, es decir, además de las fases de disposición α y β, hay una tercera fase de disposición ultralenta (denominada γ), que depende principalmente del retorno del compartimento periférico profundo al central. La intensa fijación tisular que produce este retorno es la responsable de que, cuando se inicia el tratamiento, se alcance el efecto máximo más tarde que el nivel estable, y que, cuando se suprime, dure el efecto más que las concentraciones plasmáticas (v. fig. 4-12 B).

3.4. Aclaramiento

El aclaramiento (Cl) de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa mediante el número de mililitros de plasma que el órgano aclara (es decir, de los que elimina totalmente el fármaco) en la unidad de tiempo. Habitualmente no es posible calcular el aclaramiento de cada uno de los órganos que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo, por lo que es más práctico estimar el aclaramiento corporal total (Cl). Para ello, se tiene en cuenta que la velocidad de eliminación es igual al aclaramiento por la concentración plasmática, y que la cantidad total eliminada del fármaco deberá ser igual a la velocidad de eliminación por el tiempo:

$$\text{Cantidad eliminada} = Cl \cdot C_p \cdot t$$

El aclaramiento es un parámetro no compartimental, es decir, independiente del comportamiento monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental del fármaco, y se calcula a partir de la AUC:

$$Cl = D \cdot f / AUC$$

a) *Aclaramiento hepático.* Depende del flujo sanguíneo hepático, de la fracción libre del fármaco en sangre y de la capacidad metabólica del hepatocito o aclaramiento intrínseco. En función de su fracción de extracción hepática y de su unión a las proteínas plasmáticas, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (fig. 4-16y tabla 4-8):

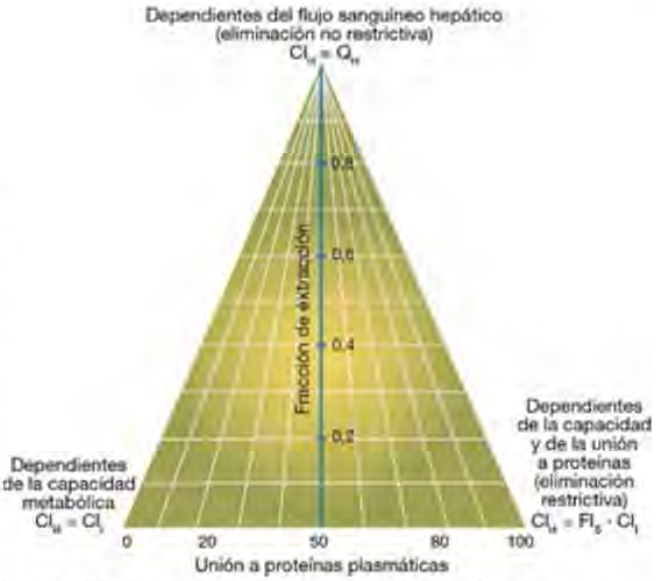


Figura 4-16 Clasificación de los fármacos en función de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas plasmáticas. Las características de los tres grupos que se describen en el texto son aplicables a los fármacos que se eliminan exclusivamente por metabolismo hepático y quedan próximos a los vértices del triángulo.

i) *Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático.* Tienen una alta fracción de extracción hepática, superior a 0,8, por lo que, debido a que el aclaramiento intrínseco es mucho mayor que el flujo sanguíneo hepático, su aclaramiento hepático depende críticamente del flujo sanguíneo hepático, y es relativamente independiente de los cambios en la capacidad metabólica y en la unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de *eliminación no restrictiva.*

ii) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica.* Tienen una pobre unión a las proteínas del plasma (inferior al 20%) y una baja fracción de extracción (inferior a 0,2), por lo que, al ser el aclaramiento intrínseco mucho menor que el flujo sanguíneo hepático, su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero es relativamente independiente de los cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la unión a las proteínas plasmáticas.

iii) *Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas plasmáticas.* Tienen una baja fracción de extracción y una alta unión a proteínas (superior al 80%), por lo que su aclaramiento hepático depende de los cambios en la capacidad metabólica y de la mayor o menor unión a las proteínas plasmáticas, por lo que se les denomina de *eliminación restrictiva.*

b) *Aclaramiento renal.* Se calcula a partir de la orina recogida durante un período mayor de cinco semividas de eliminación del fármaco, dividiendo la cantidad de fármaco eliminada por la orina (concentración del fármaco en la orina por el volumen de orina) por la concentración plasmática media durante ese período y por el tiempo durante el que se ha recogido la orina.

La cantidad de fármaco eliminada en la orina es la suma de la cantidad filtrada, más la cantidad segregada menos la cantidad reabsorbida.

La cantidad filtrada depende de la unión a proteínas, pero la secreción tubular activa no. Por ello, al igual que en el aclaramiento hepático, los fármacos con una alta fracción de extracción renal son relativamente insensibles a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, es decir, tienen eliminación no restrictiva, mientras que los que se eliminan solo por filtración dependen de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, es decir, tienen eliminación restrictiva (tabla 4-9).

Si conocemos el aclaramiento total del fármaco y su aclaramiento renal, podemos valorar la importancia del aclaramiento extrarrenal restando ambos:

$$Cl_{extrarrenal} = Cl_{total} - Cl_R$$

Tabla 4-8 Ejemplos de fármacos cuyo metabolismo depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas del plasma

Fármaco	Fracción de extracción hepática	Unión a proteínas del plasma
Dependientes del flujo sanguíneo hepático		
Clometiazol	5.669	64
Labetalol	0,7	50
Lidocaína	0,7	45-80
Pentazocina	0,8	60-70
Petidina	0,5	65-75
Propranolol	0,64	93
Dependientes de la capacidad metabólica		
Amilobarbital	0,03	61
Antipirina	0,07	10
Cloranfenicol	0,28	60-80
Paracetamol	0,43	<5
Teofilina	0,09	50-60
Tiopental	0,28	72-86
Dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas del plasma		
Clindamicina	0,23	93
Clorpromazina	0,22	98
Diazepam	0,03	98
Digitoxina	0,005	97
Fenitoína	0,03	90
Quinidina	0,27	82-9
Tolbutamida	0,02	95
Warfarina	0,003	99

Tabla 4-9 Ejemplos de fármacos con fracción de extracción hepática o renal baja, intermedia y alta

Baja (<0,3)	Intermedia (0,3-0,7)	Alta (>0,7)
Hepática		
Ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	Alprenolol
Ácido valproico	Ciclosporina	Cocaína
Carbamazepina	Codeína	Lidocaína
Diazepam	Nifedipino	Morfina
Fenitoína	Nortriptilina	Nicotina
Fenobarbital	Ondansetrón	Nitroglicerina
Ibuprofeno	Quinidina	Pentazocina
Indometacina		Petidina
Naproxeno		Propoxifeno
Nitrazepam		Propranolol
Paroxetina		Verapamilo
Procainamida		
Teofilina		
Warfarina		
Renal		
Amoxicilina	Amilorida	Glucurónidos (muchos)
Atenolol	Bencilpenicilina	Hipuratos
Cefazolina	Cefalotina	Metformina
Ciprofloxacino	Cimetidina	Penicilinas (algunas)
Digoxina	Ciprofloxacino	Sulfatos (muchos)
Furosemida	Ranitidina	
Gentamicina		
Litio		
Metotrexato		
Tetraciclina		

3.5. Relación entre constante de eliminación, aclaramiento y volumen de distribución

La constante de eliminación puede considerarse la resultante secundaria de dos procesos primarios e independientes: la capacidad de eliminación del organismo, expresada por el aclaramiento, y la distribución del fármaco expresada por su volumen aparente de distribución:

$$K_e = Cl / Vd$$

Y también:

$$t_{1/2e} = 0{,}693 \cdot V_d / Cl$$

Por lo tanto, la constante de eliminación de un fármaco aumenta con el aclaramiento y disminuye con el volumen de distribución, y sucede lo contrario con la semivida de eliminación (tabla 4-10).

Si se conoce la constante de eliminación y el volumen aparente de distribución de un fármaco, puede calcularse su aclaramiento:

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

Sin embargo, no debe confundirse esta relación matemática con una relación de causalidad, ya que no es el aclaramiento el que depende de la constante de eliminación y del volumen de

Tabla 4-10 Relación entre aclaramiento, volumen de distribución, constante de eliminación y semivida de eliminación

Aclaramiento	Fármaco distribuido en		
	Agua plasmática (3 L)	Agua extracelular (12 L)	Agua corporal total (40 L)
Reabsorción parcial (p. ej., 30 mL/min)	0,01 min^{-1}	0,0025 min^{-1}	0,00073 min^{-1}
	(69 min)	(277 min)	(947 min)
Filtración glomerular (130 mL/min)	0,043 min^{-1}	0,011 min^{-1}	0,0032 min^{-1}
	(16 min)	(64 min)	(219 min)
Secreción tubular (p. ej., 650 mL/min)	0,22 min^{-1}	0,054 min^{-1}	0,016 min^{-1}
	(3 min)	(13 min)	(44 min)

Las cifras son los valores de K_e. Los valores entre paréntesis corresponden a la semivida de eliminación.

distribución, sino la constante de eliminación la que depende del aclaramiento y del volumen de distribución.

3.6. Factores que alteran la eliminación

En la tabla 4-11 se resumen los factores individuales, ambientales, patológicos e iatrogénicos que pueden influir sobre la eliminación de los fármacos, que se comentan con más detalle en los capítulos 8, 9 y 10.

Los factores que reducen la función renal y/o hepática, sea por inmadurez, involución, enfermedad o interacciones, reducen el aclaramiento de los fármacos, lo que hace que se alcancen niveles estables más elevados, que pueden ser tóxicos. Para evitarlo, deberán utilizarse dosis de mantenimiento menores y/o intervalos de administración más prolongados.

La influencia de estos factores sobre la constante de eliminación depende de que afecten o no de forma simultánea al volumen de distribución: si no lo alteran, la reducción del aclaramiento se acompaña de una disminución proporcional de la constante de eliminación, pero, si alteran el volumen de distribución, los cambios en la semivida de eliminación serán la resultante de los cambios en el aclaramiento y en el volumen de distribución. Por ejemplo, en la insuficiencia renal moderada, en la que no varía el volumen de distribución de la digoxina, la disminución del aclaramiento renal de digoxina se acompaña de un alargamiento de su semivida de eliminación. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca, en la que están reducidos el aclaramiento y el volumen de distribución, la disminución del aclaramiento se acompaña tan solo de un ligero aumento de la semivida de eliminación (p. ej., de la lidocaína o la procainamida).

Una reducción en la unión a proteínas repercutirá en el aclaramiento de un fármaco y, por lo tanto, en sus concentraciones plasmáticas en función de sus características de distribución y eliminación:

a) *Consecuencias sobre el aclaramiento y la concentración plasmática total:* no cambian si la fracción de extracción es alta (eliminación no restrictiva). Cuando es baja, aumenta el aclaramiento y disminuye la concentración total del fármaco en plasma (eliminación restrictiva).
b) *Consecuencias sobre el aclaramiento libre, la concentración plasmática libre y los efectos:* solo son relevantes cuando el fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (>80%) y tiene un volumen de distribución pequeño (<0,15 L/kg), ya que, cuando es grande (>1,5 L/kg), los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas influyen poco en su concentración tisular. Cuando se administran dosis múltiples de un

Tabla 4-11 Factores que alteran la eliminación de los fármacos

1. Características individuales
Dotación genética
Sexo
Edad
- *Recién nacido prematuro y a término*
- *Niño*
- *Anciano*
Hábitos dietéticos
Otros hábitos
- *Ejercicio físico*
- *Ingesta de alcohol*
- *Hábito de fumar*
Embarazo
2. Factores ambientales
Ritmos circadianos
Exposición ambiental
3. Factores patológicos
Obesidad
Enfermedad renal
Enfermedad hepática
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad tiroidea
Alteraciones en la unión a proteínas de fármacos con eliminación restrictiva
4. Interacciones
Inducción enzimática y de la glucoproteína P
Inhibición enzimática y de la glucoproteína P
Competición por el transporte activo renal
Cambios del pH urinario

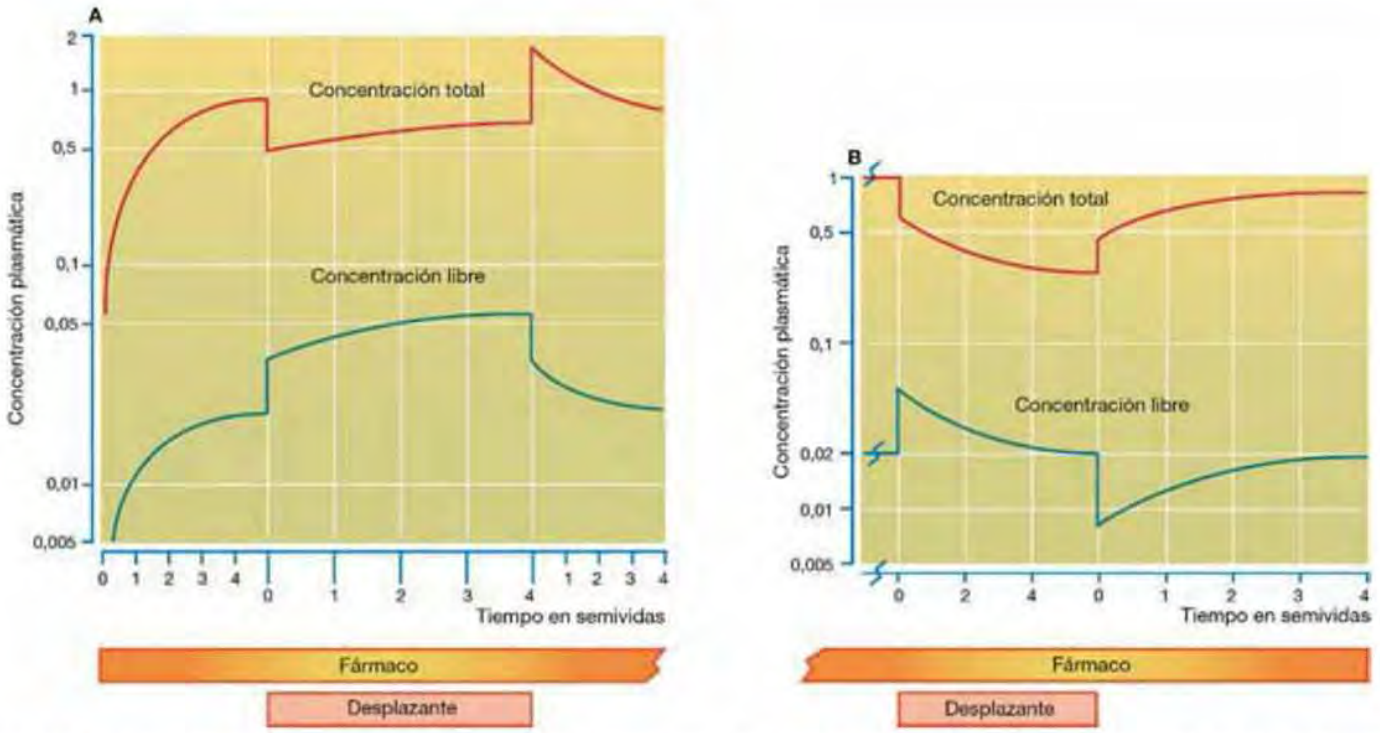


Figura 4-17 Curso temporal de las concentraciones plasmáticas totales y libres de un fármaco con una alta fracción de extracción **(A)** y una baja fracción de extracción **(B),** administrados en infusión continua, bajo la acción de un agente que los desplaza de su unión a las proteínas plasmáticas. Obsérvese que en el de baja fracción de extracción, la concentración libre aumenta inicialmente, pero vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio, mientras que en el de alta fracción de extracción permanece elevada.

fármaco con baja fracción de extracción y eliminación restrictiva, como fenitoína, tolbutamida o warfarina (v. tabla 4-5), la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas produce un aumento inicial de la concentración libre (lo que puede originar efectos secundarios transitorios), que vuelve a su valor basal en el nuevo equilibrio (fig. 4-17), por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento. Sin embargo, cuando el factor que reduce la unión a proteínas de un fármaco con baja fracción de extracción inhibe al mismo tiempo su metabolismo (p. ej., en la interacción del valproato con la fenitoína o la warfarina), se produce un aumento estable de la concentración libre similar a la descrita en la figura 4-17 para los fármacos con eliminación no restrictiva, que puede producir toxicidad.

Asimismo, una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas puede aumentar el volumen de distribución y, por lo tanto, reducir la constante de eliminación, aunque no haya cambios en el aclaramiento del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill; 2001.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

De Boer AG, Van der Sandt ICJ, Gaillard PJ. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:629-56.

Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? Clin Pharmacokinet 2002;41:235-53.

Fromm MF. Importance of p-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci 2004;25(8):423-9.

Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1991;20:253-62.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1991;20:429-46.

Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications. 6th ed. Washington: American Pharmacists Association; 2004.

Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetics and clinical implications. Clin Pharmacokinet 2002;41:751-90.

Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1995.

Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:285-307.

Siegal T, Zylber-Katz E. Strategies for increasing drug delivery to the brain: focus on brain lymphoma. Clin Pharmacokinet 2002;41:171-86.

Tanigawara Y. Role of p-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit 2000;22:137-40.

Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. Clin Pharmacokinet 2002;41:81-92.

Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Wada DR, Drover DR, Lemmens HJM. Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. Clin Pharmacokinet 1998;35:1-7.

Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet 2002;41:662-80.

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and p-glycoprotein. Clin Pharmacokinet 2001;40:159-68.

Capítulo 5

Metabolismo de los fármacos

A.V. Villar, C. del Arco y J. Flórez

I. Mecanismos generales

1. Concepto y características generales

Nuestro organismo contempla a los fármacos como sustancias extrañas, por lo que un elevado porcentaje son transformados bioquímicamente mediante reacciones enzimáticas para obtener metabolitos que puedan ser eliminados. La mayor parte de los sistemas enzimáticos que contribuyen al metabolismo o biotransformación de los fármacos se localizan en el retículo endoplasmático y en la fracción citosólica de las células. En mamíferos, los encontramos en todos los tejidos pero principalmente en el hígado, que funciona como el órgano principal en el metabolismo.

Estas enzimas metabolizadoras se fueron especializando a lo largo de la evolución de modo que nuestro organismo se defendiera de sustancias como esteroides o alcaloides, que, al ser ingeridos y por presentar características químicas que los hacían lipofílicos, tenían difícil eliminación; por ejemplo, cadenas lipofílicas, cadenas alquílicas, anillos aromáticos o compuestos halogenados. Las enzimas biotransformadoras se caracterizan por metabolizar compuestos químicos diferentes, tener baja especificidad de sustrato y ser promovida su síntesis —inducción— por otras moléculas, fármacos incluidos.

Las reacciones que intervienen en el proceso de metabolización se realizan en dos fases consecutivas, en las que, primero, se aumenta la polaridad del fármaco y, posteriormente, se altera su actividad biológica, creando, finalmente, una molécula que nuestro organismo puede eliminar (tabla 5-1). Las reacciones orientadas a aumentar la polaridad del fármaco se denominan de *fase I* o de funcionalización, y consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción*, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, y en reacciones de *hidrólisis*, que rompen enlaces ésteres y amidas, liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios que producen, en general, un aumento en la polaridad de la molécula, determinan algunos o varios de estos resultados: *a)* inactivación; *b)* conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina *profármaco*; *c)* conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original, y *d)* conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica. Las reacciones que alteran la actividad biológica del metabolito intermedio se denominan reacciones de la fase II y suelen convertir los metabolitos intermedios procedentes de la fase I en productos finales que son fácilmente eliminados del organismo. Estas reacciones de la fase II son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acoplan a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando, así, el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción por la orina o por la bilis; pero, en ocasiones, la conjugación puede activar el fármaco (p. ej., formación de nucleósidos y nucleótidos).

Los tipos de reacciones correspondientes a ambas fases se indican en la tabla 5-1 y sus mecanismos se detallan más adelante. Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos, y, en menor grado, en la mitocondrial, las de reducción en la fracción microsómica, las de hidrólisis en el plasma y en diversos tejidos, y las de conjugación en el hígado y otros tejidos. Aunque ambas fases tienen características diferentes, es fundamental que estén acopladas entre sí, evitando la permanencia de metabolitos intermedios, de modo que el proceso de metabolización se corresponda realmente con un proceso de destoxificación. El esquema de ambas fases se indica en la figura 5-1.

Una molécula determinada puede ser transformada de forma simultánea en varios sitios de su estructura o bien experimentar diversas transformaciones en sucesivos pasos a través del hígado. Como resultado, es frecuente que un fármaco origine un número elevado de metabolitos; unos pueden ser inactivos, otros activos desde un punto de vista terapéutico, y otros activos desde un punto de vista tóxico (carcinógeno, teratógeno o simplemente tóxico). La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerán de la dotación enzimática de cada individuo.

De lo expuesto se desprende que los procesos de metabolización, junto con los de excreción, tienden a reducir la concentración del fármaco en el plasma y en la biofase, de manera que sus respectivas constantes contribuyen a definir la constante de eliminación (K_e). Como se expuso en el capítulo 4, esta constante influye de manera decisiva en las concentraciones plasmáticas alcanzables en estado de equilibrio, pero, dado que la biotransformación está sometida a una gran variación individual, es ella la que más contribuye a que dosis iguales alcancen concentraciones plasmáticas distintas en individuos diferentes. Como proteínas que son, las enzimas metabolizadoras de fármacos pueden ver modificada su presencia y su actividad en razón de las variantes alélicas de sus correspondientes genes presentes en los diversos individuos. Esta es la base del *polimorfismo genético*, cuyas consecuencias en las acciones de los fármacos se conocen cada vez mejor (v. cap. 8, I,2).

2. Sistema oxidativo del microsoma hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta

2.1. Funcionamiento

El sistema de monooxigenasas es, con mucho, el más utilizado en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 5-1 Clasificación de las reacciones metabólicas

Reacciones de fase I (reacciones de funcionalización)
Oxidación (sistema microsómico hepático)
Oxidación alifática
Hidroxilación aromática
N-desalquilación
O-desalquilación
S-desalquilación
Epoxidación
Desaminación oxidativa
Formación de sulfóxidos
Desulfuración
N-oxidación y N-hidroxilación
Oxidación (mecanismos no microsómicos)
Oxidaciones de alcohol y aldehídos
Oxidación de purinas
Desaminación oxidativa (monoaminooxidasa y diaminooxidasa)
Reducción
Azorreducción y nitrorreducción
Hidrólisis
Hidrólisis de ésteres y amidas
Hidrólisis de enlaces peptídicos
Hidratación de epóxidos
Reacciones de fase II (reacciones de conjugación)
Glucuronidación
Acetilación
Conjugación con glutatión
Conjugación con sulfato
N, O y S-metilación
Transulfuración

lo utilizan. El sistema se encuentra en la fracción microsómica del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplasmático liso; por lo tanto, para llegar hasta estas membranas e interactuar con los elementos que en ellas asientan, los fármacos deben tener cierto grado de lipofilia.

Las monooxigenasas metabolizan sustratos mediante la incorporación de un átomo de oxígeno de moléculas de O_2 (por ello se denominan *monooxigenasas*), normalmente para formar grupos hidroxilos (–OH). Cada uno de estos átomos de oxígeno lo toman de diferentes moléculas de O_2, y los restantes de cada molécula de O_2 son utilizados por otras enzimas donantes de electrones (por ello se designan *oxidasas mixtas*) que catalizarán reacciones para la formación de agua (H_2O).

Este flujo de electrones es canalizado por la flavoproteína *NADPH-citocromo P450-reductasa* desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco unido a la monooxigenasa *citocromo P450* o CYP (del inglés *CYtochrome P 450*), del que se conocen múltiples variantes (v. más adelante). El proceso de oxidación se resume en la siguiente reacción:

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

La necesidad de NADPH como fuente de energía y de electrones exige que haya una estrecha asociación, dentro del retículo endoplasmático de la célula, entre los CYP y la NADPH-CYP-reductasa. En la figura 5-2 se ilustra el flujo de electrones en el sistema, hasta conseguir la oxidación del fármaco y la recuperación del CYP. En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la *NADH-citocromo b_5-reductasa*, que transfiere el NADH al citocromo b_5.

Es importante resaltar que en este proceso de oxidación por el CYP está implicado también el proceso de formación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *Reactive Oxygen Species*).

Como resultado del metabolismo de los fármacos mediante CYP, la célula genera especies reactivas del oxígeno, como aniones superóxido ($O_2^{\cdot-}$) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2); ambas moléculas pueden convertirse en el radical hidroxilo altamente reactivo ($\cdot OH$) mediante el ión (Fe^{2+}) (reacciones de Haber-Weiss y Fenton). Las ROS se forman continuamente en la cadena respiratoria en la mitocondria, bien a través de la vía de la ciclooxigenasa, bien mediante enzimas celulares, como la xantinooxidasa, NADPH-oxidasa y citocromooxidasa. De este modo, a partir del oxígeno molecular, la secuencia de reacciones es la siguiente:

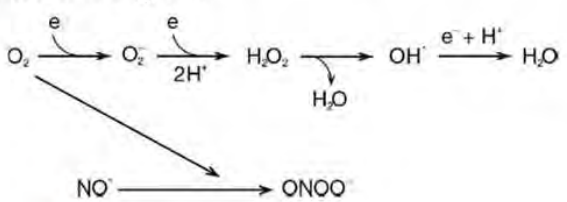




Figura 5-1 Fases del metabolismo de los fármacos.

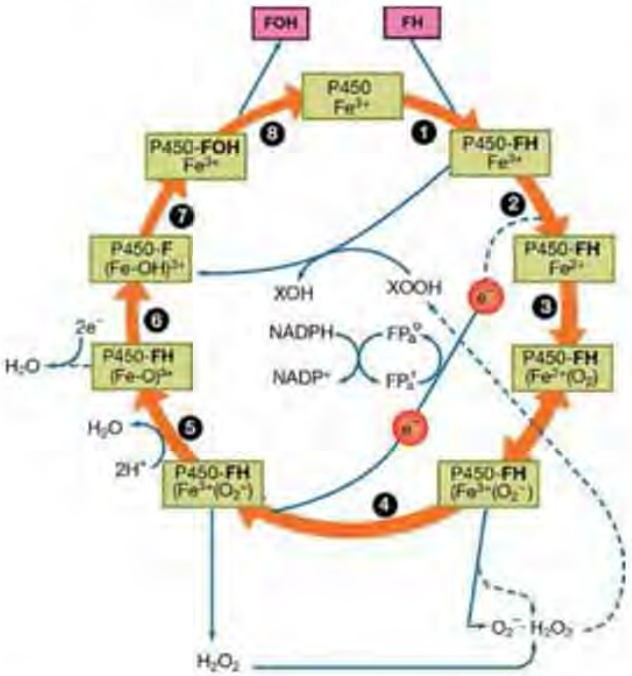


Figura 5-2 Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450. El fármaco en forma reducida se une, en primer lugar, al citocromo P450 oxidado (Fe^{3+}); posteriormente, el citocromo P450 es reducido por la reductasa a citocromo P450-Fe^{2+}, y el complejo farmacocitocromo P450 reducido interactúa con el O_2 molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P450 (O_2-P450-Fe^{2+}-FH); este complejo puede disociarse, dando lugar a un anión peróxido (O_2^-), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P450-Fe^{3+}-FH. Además, el complejo recibe un segundo electrón para formar sucesivamente otros complejos, de modo que, en definitiva, un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para formar H_2O; el sustrato oxidado queda liberado y el citocromo P450 se regenera en forma férrica.

Los tejidos suelen tener mecanismos de defensa que les protegen de la acción tóxica de estos oxirradicales, como, por ejemplo, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Sin embargo, si alguno de estos sistemas enzimáticos está sobresaturado, se acumularán los oxirradicales en los tejidos y los lesionarán.

2.2. Los citocromos P450

Los citocromos P450 contienen un grupo hemo, que los convierte en hemoproteínas, y se caracterizan porque el hierro del grupo hemo es reducido y forma complejos con el monóxido de carbono que va a absorber luz a una longitud de onda de 450 nm. La superfamilia del citocromo P450 constituye el grupo más grande de monooxigenasas, con más de 8.700 genes que codifican sus proteínas y que se extienden por todos los reinos biológicos. El papel exacto de la mayor parte de estas enzimas se desconoce, pero aquellas con funciones conocidas se dividen en dos grupos: las que participan en la biosíntesis de compuestos como los esteroides, vitaminas o antibióticos, y las que metabolizan más de 250.000 productos químicos ambientales que conforman sus sustratos potenciales: fármacos, disolventes orgánicos, pesticidas, tintes, hidrocarburos, alcoholes, antioxidantes, sustancias carcinógenas. En nuestro organismo, el 90% de las transformaciones que experimentan los fármacos en las reacciones correspondientes a la fase I de metabolización se catalizan, principalmente, por este segundo grupo de monooxigenasas CYP.

Las monooxigenasas representan, pues, una primera línea de defensa contra las sustancias xenobióticas, potencialmente tóxicas, que, al incrementar su hidrofilia, facilitan su excreción, como ya se ha comentado. En ocasiones, sin embargo, los metabolitos producidos en las vías metabólicas en que participan los CYP tienen mayor toxicidad, incluida la carcinógena, por lo que habrá que considerar la *potencia relativa* de su poder detoxificador frente a su capacidad de generar compuestos tóxicos, potencia que será un factor determinante de su potencial toxicidad.

Los CYP se agrupan en familias y subfamilias, dependiendo de la analogía en su secuencia de aminoácidos, de tal manera que los CYP que presentan una analogía en el 40% de sus secuencias forman una familia, y cuando la analogía es superior al 55%, forman una subfamilia. Se nombran con el prefijo CYP, seguido del número que designa a la familia, una letra mayúscula que indica la subfamilia y un número que marca la forma individual. Así, CYP2D6 representa a la forma individual 6 de la subfamilia D de la familia 2. Se conocen, al menos, 74 familias CYP. En la especie humana están descritas 18 familias, 42 subfamilias y más de 50 genes individuales. Los genes se designan con la misma nomenclatura que los citocromos, pero con letra *cursiva*, por ejemplo, *CYP2D6*. En 2001 apareció un completo inventario sobre la superfamilia del citocromo P450 que se puede encontrar en la publicación J Mol Model (2001) 7:140-142.

La mayoría de las biotransformaciones de las sustancias xenobióticas se llevan a cabo por enzimas pertenecientes a las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Siete isoenzimas primarias de estas familias están involucradas en el metabolismo hepático de la mayor parte de los fármacos del mercado: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. La enzima más abundante es la CYP3A4, que representa un tercio del total de los CYP hepáticos (tabla 5-2). Existen variantes alélicas de algunos de estos genes correspondientes a los CYP; las principales se exponen en el capítulo 8 (apartado I, 2.1).

Aunque algunas de las formas del CYP son específicas de un determinado sustrato, la inmensa mayoría de ellas cataliza gran número de reacciones metabólicas a la vez; asimismo, un único sustrato puede metabolizarse por más de una de estas formas. Este hecho es de capital importancia, puesto que la administración conjunta de dos fármacos que se metabolicen por una misma forma CYP puede dar lugar a interacciones farmacológicas de cierta consideración (v. tabla 5-2 y cap. 11).

De los fármacos que actúan en nuestro organismo, el 25% se elimina como fármaco intacto, el 30% se metaboliza por la acción de la CYP3A4, el 20% por la CYP2D6, el 10% por CYP2C9/CYP2C19, otro 10% se metaboliza mediante la acción de UDP glucuronosiltransferasa (UGT), y el restante 5% se metaboliza de diversas maneras.

CYP3A4. Es la isozima CYP más abundante en la especie humana: alrededor del 30% de la proteína CYP hepática y del 70% de la intestinal es CYP3A4. Actúa sobre el metabolismo de fármacos (psicotropos, antiarrítmicos, antagonistas del calcio, opioides, antihistamínicos, benzodiazepinas, antirretrovirales, inmunosupresores, antimicrobianos, antiulcerosos y anticonvulsivantes) y de productos endógenos esteroideos (cortisol, testosterona, 17-estradiol, progesterona). La variabilidad interindividual en actividad CYP3A4 puede oscilar entre 5 y 20 veces, debido a causas tanto genéticas como ambientales. En ella interviene también la presencia de productos inductores e inhibidores (v. tabla 5-2). A pesar de esta variabilidad interindividual, la actividad CYP3A4 muestra una distribución unimodal en la especie humana, lo que descarta la presencia de polimorfismos genéticos.

CYP2D6. Es altamente polimórfico y, en la actualidad, existen más de 120 variantes alélicas descritas (v. www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm). Son sustratos prototipo el dextrometorfano, el metoprolol, la debrisoquina y otros fármacos lipófilos, como algunos analgésicos, antiinflamatorios, antiarrítmicos y antidepresivos (v. tabla 5-2). En función de la funcionalidad global del CYP2D6, los individuos se clasifican en metabolizadores activos o pobres, y esto repercute ampliamente sobre la acción terapéutica o tóxica del fármaco, así como sobre las interacciones con fármacos capaces de inducir o inhibir el CYP.

Tabla 5-2 Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isozimas citocromo P450 (CYP) en la especie humana

Isozima CYP	Fármaco sustrato	Fármaco inductor	Fármaco inhibidor
CYP1A2	Amitriptilina, ATC, cafeína, clomipramina, clozapina, desipramina, diazepam, estradiol, eritromicina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, naproxeno, paracetamol, ropivacaína, tacrina, teofilina, zileutón	Fenitoína, fenobarbital, hidrocarburos aromáticos policíclicos, tabaco (humo), omeprazol, rifampicina	Cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, enoxacino, eritromicina, fluvoxamina, isoniazida, ketoconazol, omeprazol, paroxetina, quinolonas
CYP2B6	Artemisinina, bupropión, ciclofosfamida, ifosfamida, ketamina, metadona, nevirapina, tamoxifeno, selegilina	Artemisinina, fenobarbital, rifampicina	Orfenadrina, tiotepa
CYP2C8	ATC, carbamazepina, diazepam, paclitaxel	Fenobarbital, rifampicina	Cimetidina, etopósido, nicardipino, tamoxifeno, verapamilo
CYP2C9/C10	Celecoxib, diclofenaco, fenitoína, fenobarbital, flurbiprofeno, losartán, naproxeno, piroxicam, tetrahidrocannabinol, tolbutamida, torasemida, *(S)*-warfarina	Rifampicina	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluvoxamina, sulfafenazona, zafirlukast
CYP2C19	Amitriptilina, ATC, citalopram, diazepam, fenitoína, fenobarbital, hexobarbital, imipramina, lansoprazol, mefobarbital, omeprazol, pentamidina, proguanilo, propranolol, topiramato	Artemisinina, rifampicina	Fluconazol, fluvoxamina, omeprazol, sufafenazol, tenipósido, topiramato, tranilcipromina
CYP2D6	Amitriptilina, bisoprolol, captopril, citalopram, clomipramina, clorpromazina, clozapina, codeína, debrisoquina, desipramina, dextrometorfano, dolasetrón, donepezilo, doxepina, encainida, esparteína, flecainida, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, metadona, metanfetamina, metoprolol, mexiletina, mibefradil, morfina, nortriptilina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perfenazina, petidina, propafenona, propranolol, risperidona, tamoxifeno, timolol, tioridazina, tramadol, trazodona, venlafaxina	No se conocen hasta ahora	Amiodarona, celecoxib, cimetidina, clomipramina, desipramina, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, metadona, mibefradil, paroxetina, propafenona, quinidina, ritonavir, sertralina, tioridazina
CYP2E1	Alcanos halogenados, alcoholes, anilina, benceno, cafeína, clorzoxazona, dapsona, enflurano, isoflurano, nitrosaminas, paracetamol, teofilina	Alcohol (crónico). Benzenos, isoniazida	Alcohol (agudo), disulfiram
CYP3A4	Alfentanilo, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amlodipino, amprenavir, astemizol, atorvastatina, benzofetamina, budesonida, busulfán, cannabinoides, carbamazepina, celecoxib, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clozapina, codeína, cortisol, ciclofosfamida, ciclosporina A, dapsona, delavirdina, dexametasona, dextrometorfano, doxazepam, digitoxina, diltiazem, disopiramida, docetaxel, donepezilo, doxorrubicina, dronabinol, eritromicina, etinilestradiol, etopósido, etosuximida, felodipino, fentanilo, fexofenadina, flutamida, granisetrón, haloperidol, hidrocortisona, ifosfamida, imipramina, indinavir, isradipino, ketoconazol, lansoprazol, lidocaína, loratadina, losartán, lovastatina, metadona, mibefradilo, miconazol, midazolam, navelbina, nelfinavir, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, omeprazol, ondansetrón, paclitaxel, paracetamol, pravastatina, prednisona, propafenona, quinidina, quinina, retinoico (ácido), rifampicina, ritonavir, ropivacaína, saquinavir, sertralina, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, temazepam, tenopósido, teofilina, terfenadina, testosterona, THC, triazolam, troleandomicina, verapamilo, vimblastina, vincristina, *(R)* warfarina	Carbamazepina, dexametasona, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, glutetimida, nevirapina, primidona, raíz de San Juan, rifabutina, rifampicina, sulfinpirazona, troglitazona, troleandomicina	Amiodarona, amprenavir, cannabinoides, cimetidina, claritromicina, clotrimazol, ciclosporina, delavirdina, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, mibefradil, miconazol, nelfinavir, nicardipino, norfloxacino, propofol, quinina, ritonavir, saquinavir, sertralina, troleandomicina, verapamilo, zafirlukast
CYP3A5	Cafeína, diltiazem, midazolam	Dexametasona	Troleandomicina
CYP3A7		Se desconocen hasta ahora	Se desconocen hasta ahora

ATC: antidepresivos tricíclicos.
Modificado de Kashuba et al., 2006.

CYP2C9. Es la principal enzima CYP2C de la especie humana. Metaboliza productos endógenos (ácido araquidónico) y muchos fármacos importantes: los anticoagulantes acenocumarol y warfarina, fenitoína, losartán, los hipoglucemiantes tolbutamida y glipizida (v. tabla 5-2), los antiinflamatorios ibuprofeno y diclofenaco. Muestra también polimorfismo genético que puede repercutir gravemente en la actividad de los hipoglucemiantes y de la warfarina.
CYP2C19. Metaboliza diversos productos terapéuticos, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), imipramina, propranolol, diazepam, etc. Algunos de los metabolitos son activos. El gen es altamente polimórfico y presenta más de 25 variantes alélicas conocidas (ver: http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm). Mientras que el alelo *CYP2C19*1* se asocia con el CYP2C19 funcional, el *2 presenta nula actividad, al igual que otros alelos, como el 3*-8*, pero estos últimos con una incidencia menor que el 1%.

2.3. Regulación de la expresión de citocromos P450

Puesto que existen múltiples formas de CYP, existen también mecanismos muy diversos de regulación de su expresión. El más común actúa en la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan en el individuo de manera constitucional, pero otras lo hacen de acuerdo con el sexo o el tejido en que se encuentran, o según la fase de desarrollo, y finalmente la transcripción de algunos puede ser inducida por otras sustancias químicas (fármacos, hormonas o productos ambientales). Por todos estos motivos, existe una enorme variación interindividual en el modo e intensidad con que se metabolizan tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos. Los cambios de actividad transcripcional que experimentan ciertos citocromos durante el desarrollo, en función del sexo o por causa de inducción, tendrán una repercusión clínica evidente, que se analiza en los capítulos 8, 9 y 10.

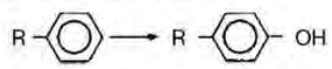
2.4. Reacciones oxidativas

Son muy variadas y pueden afectar a diversos radicales.

a) Hidroxilación de cadenas laterales alifáticas; el producto formado es un alcohol que, posteriormente, podrá convertirse en aldehído:

$$R-CH_2-CH_3 \rightarrow R-CHOH-CH_3$$

b) Hidroxilación de un anillo aromático:



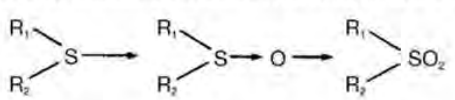
c) Desalquilación oxidativa de grupos alquilos asociados a grupos N, O y S; se suprimen radicales alquilo, que se convierten en sus respectivos aldehídos:

$$R—NH—CH_3 \rightarrow R—NH_2+HCHO$$
$$R—O—C_2H_5 \rightarrow R—OH+CH_3—CHO$$
$$R—S—CH_3 \rightarrow R—SH+HCHO$$

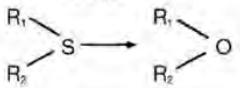
d) Desaminación oxidativa: el O sustituye a un grupo $-NH_2$; no debe confundirse con la monoaminación oxidativa, que es una oxidación mitocondrial.

$$R—CH_2—\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}—NH_2 \rightarrow R—CH_2—CO—CH_3+NH_3$$

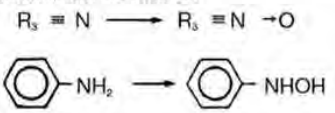
e) Formación de sulfóxidos: introducción de O en un radical tioéter:



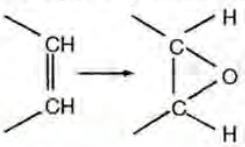
f) Desulfuración: sustitución de S por O:



g) Oxidación e hidroxilación de aminas:



h) Epoxidación: adición enzimática de oxígeno a través de un doble enlace. Probablemente es el método inicial del ataque oxidativo sobre un sistema aromático, ya que el epóxido (cuya existencia puede ser brevísima) puede convertirse en fenol, en un dihidrodiol o conjugarse con glutatión:



3. Oxidaciones extramicrosomales

Se producen intracelularmente, por lo general en las mitocondrias.

a) Alcohol y aldehído deshidrogenasas: son enzimas poco específicas que oxidan diversos alcoholes y aldehídos, por ejemplo, el alcohol etílico o los aldehídos formados tras la acción de la monoaminooxidasa sobre las aminas biógenas (v. fig. 16-5). Su coenzima es la NAD.

$$R—CH_2OH \rightarrow R—COOH$$

b) Oxidación de purinas: a este grupo pertenecen la xantinooxidasa y otras oxidasas que oxidan purinas metiladas.

c) Monoaminooxidasas (MAO): son flavoproteínas mitocondriales, entre las que destacan las que oxidan la noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y otras aminas biógenas (v. figs. 16-5 y 20-3).

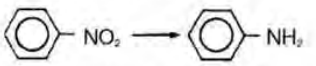
$$R—CH_2—NH_2 \rightarrow R—CHO+NH_3$$

d) Deshalogenación.

4. Reducciones

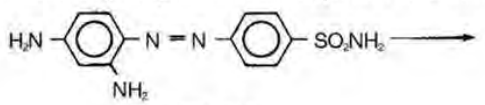
Se llevan a cabo en la fracción microsómica hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.

a) La nitrorreducción en el hígado puede realizarse mediante, por lo menos, cuatro procesos enzimáticos: CYP reductasa, NADPH-citocromo C reductasa, xantinooxidasa y una reductasa no identificada. La reacción puede tener lugar en otros tejidos y en bacterias intestinales. Ejemplos: cloranfenicol, niridazol, nitrobenceno:

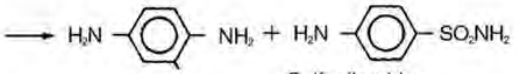


Nitrobenceno Anilina

b) La azorreducción actúa sobre diversos colorantes azoicos, entre los que destaca, por su importancia histórica, el prontosil; su transformación por azorreducción produjo la sulfanilamida, primera sulfamida:



Prontosil rojo



Sulfanilamida

c) La azorreducción se puede realizar en el microsoma hepático, con intervención del CYP o sin ella, en otros tejidos y en las bacterias intestinales.
d) Algunos aldehídos son reducidos a alcoholes por alcohol deshidrogenasas: hidrato de cloral → tricloroetanol.

5. Hidrólisis

Las reacciones de hidrólisis son producidas por hidrolasas que se encuentran ampliamente distribuidas en el plasma y los tejidos. Según el carácter del enlace hidrolizado, pueden ser: *a) esterasas* (enlace éster); *b) amidasas* (enlace amido); *c) glucosidasas* (enlace glucosídico), o *d) peptidasas* (enlace peptídico: aminopeptidasas o carboxipeptidasas). La riqueza de distribución de algunas de estas enzimas influye en la rápida inactivación de los compuestos que posean estos enlaces; por ejemplo, la acetilcolina, péptidos con función autacoide (cininas) o con otra función (metencefalina).

6. Reacciones de conjugación

Las reacciones de conjugación más habituales son las realizadas por las siguientes enzimas: glucuroniltransferasas, N-acetiltransferasas, metiltransferasas, sulfotransferasas y glutatión transferasas.

6.1. Glucuronidación

La fracción soluble del hígado contiene enzimas que catalizan la síntesis del ácido uridindifosfatoglucurónico (UDPGA) a partir de la glucosa:

$$\text{Glucosa-1-P} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDPG} + \text{P-P}$$
$$\text{UDPG} + 2\text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{UDPGA} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+$$

El UDPGA sirve como donador del ácido glucurónico para varios aceptores, ya que se combina con el fármaco o con el metabolito. Las enzimas de este proceso se denominan *UDP-glucuroniltransferasas* (UGT) y se encuentran en los microsomas del hígado y de otros tejidos:

$$\text{UDPGA} + \text{R—OH} \xrightarrow{\text{UGT}} \text{UDP} + \text{R—O—glucurónido}$$

La transferencia enzimática de la molécula de carbohidrato del UDPGA puede ocurrir con aquellos compuestos que contengan en su estructura grupos —OH, —NH_2, —COOH y —SH. Si el fármaco o su metabolito poseen un grupo alcohólico (fenólico o alifático), se formará un glucuronidohemiacetal, y si posee un grupo carboxílico, el enlace será éster. Puede conjugarse también con aminas aromáticas y grupos sulfhidrilo; en todas estas reacciones hay un ataque nucleófilo por el átomo rico en electrones (oxígeno, nitrógeno o azufre) sobre el C-1 del ácido glucurónico del UDPGA. Los fármacos participan de los mismos mecanismos de glucuronidación que los sustratos fisiológicos (p. ej., esteroides, bilirrubina [UGT1A1] o tiroxina).

La capacidad para glucuronizar una gran cantidad de sustancias estructuralmente diferentes se debe, en parte, a la existencia de distintas formas de UGT, que son reguladas, como ocurre con los CYP, de forma independiente. Las UGT forman una superfamilia genética que comprende dos familias, UGT1 y UGT2, basadas en su divergencia evolutiva y su homología.

El sistema de nomenclatura de las UGT es análogo al de los CYP, dividiendo las familias en subfamilias y formas individuales. Actualmente, en la especie humana se han identificado al menos 19 UGT, que se han dividido en tres subfamilias: UGT1A, UGT2A y UGT2B, y se han identificado 16 isoformas funcionales: nueve UGT1A y siete UGT2B. Para estudiar las especificidades de cada isoforma, véase http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim?term = UDP-glucuronosyltransferase%20(UGT).

Al igual que ocurre con los CYP, existe una superposición en la especificidad de sustratos catalizados por estas enzimas, de modo que una UGT metaboliza varios sustratos diferentes y un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una UGT. Aunque la glucuronidación tiene lugar preferentemente en el hígado, algunas isoformas de UGT se expresan abundantemente en órganos extrahepáticos (estómago, intestino delgado, colon, riñón, próstata). Así, UGT1A1 se expresa altamente en el intestino delgado, UGT2B7 en el hígado y el riñón de forma similar, y en parte en el intestino delgado, mientras que UGT 1A7, 1A8 y 1A10 lo hacen exclusivamente en órganos extrahepáticos. Existe una gran variabilidad interindividual en la expresión de una isozima, que puede ser de hasta 30 veces. Las UGT se expresan también de forma polimorfa y pueden ser sometidas a procesos de inducción e inhibición, como ocurre con los citocromos.

En la tabla 5-3 se indican los principales fármacos que se glucuronizan intensamente en la especie humana. Los compuestos

Tabla 5-3 Ejemplos de algunos de los fármacos en que se lleva a cabo el proceso de glucuronidación en la especie humana

Fármaco	Glucurónido
Ácido clofíbrico	Acilglucurónido
Ácido salicílico	Glucurónido fenólico
	Acilglucurónido
Alclofenaco	Acilglucurónido
Alprenolol	Hidroxiglucurónido
Amitriptilina	N-glucurónido
Cloranfenicol	Hidroxiglucurónido
Codeína	Hidroxiglucurónido
Diflunisal	Acilglucurónido
Fenoprofeno	Acilglucurónido
Ketoprofeno	Acilglucurónido
Ketorolaco	Acilglucurónido
Ketotifeno	N-glucurónido
Lamotrigina	N-glucurónido
Lorazepam	Hidroxiglucurónido
Morfina	Glucurónido fenólico
	Hidroxiglucurónido
Naloxona	Glucurónido fenólico
S-naproxeno	Acilglucurónido
Oxazepam	Hidroxiglucurónido
Oxprenolol	Hidroxiglucurónido
Paracetamol	Glucurónido fenólico
Probenecid	Acilglucurónido
Propofol	Glucurónido fenólico
Temazepam	Hidroxiglucurónido
Valproato	Acilglucurónido
Zidovudina	Hidroxiglucurónido

lipofílicos que se introducen en el organismo a través de la dieta se absorben y difunden a los diferentes tejidos; la crítica localización de las UGT hace que estas puedan tener un doble papel en los procesos de absorción: por una parte, el material digestivo puede ser transformado en glucurónidos solubles en agua y permanecer en la luz intestinal, y, por otra, pueden ser reabsorbidos y transportados al riñón para su excreción o llegar al conducto biliar para su eliminación.

6.2. Acilación

Consiste en la incorporación de un radical acilo (a menudo, acetilo) a los radicales amino o carboxilo de los fármacos, por la influencia de aciltransferasas y la intervención de derivados de la coenzima A (CoA-SH).

a) Acetilación de aminas a partir del acetil-S-CoA (para aminas alifáticas y aromáticas, sulfamidas, hidrazinas e hidrazidas):

$$CH_3CO\text{-}S\text{-}CoA + R\text{-}NH_2 \xrightarrow{\text{N-acetil transferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}NH\text{-}COCH_3$$

El proceso requiere la acetilación previa de la N-acetil transferasa.

b) Acilación de ácidos carboxílicos:

$$CoA\text{-}SH + R\text{-}COOH \xrightarrow{\text{Enzima activadora}} R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2O$$
$$R\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + H_2NCH_2COOH \xrightarrow{\text{Acil transferasa}} \rightarrow CoA\text{-}SH + R\text{-}CO\text{-}HNCH_2COOH$$

Las N-acetiltransferasas se encuentran en muchos tejidos: hígado (tanto hepatocitos como células reticuloendoteliales), células de mucosas (p. ej., gastrointestinal), uréter, vejiga y pulmón.

En la especie humana se conocen dos formas distintas de esta enzima, denominadas NAT1 y NAT2, con una especificidad diferente en los sustratos que metabolizan. NAT1 cataliza la acetilación de gran variedad de N- u O-arilaminas y aminas heterocíclicas, además de bioactivar un alto número de carcinógenos conocidos. Mientras que la NAT1 se considera clásicamente monomórfica, la variación en el *locus* de NAT2 es responsable de la lenta o rápida acetilación de agentes terapéuticos o cancerígenos, es específica para la isoniazida y sulfametazina, entre otros. Ambas enzimas son de gran importancia en el metabolismo de muchos fármacos de uso frecuente (v. cap. 8).

6.3. Conjugación con glutatión

Las glutatión transferasas (GST) son una familia de enzimas con un papel importante en la detoxificación mediante la catálisis de muchos compuestos hidrofóbicos y electrófilos que presentan glutatión en su forma reducida (GSH). Se encuentran ampliamente representadas en la naturaleza y su papel no se reduce a la detoxicación de productos, sino que se extiende a la síntesis de esteroides y leucotrienos, isomerización de dobles enlaces, y actividad «ligandina» no catalítica (fijación y transporte de ligandos). Basadas en sus propiedades bioquímicas, inmunológicas y estructurales, las GST citosólicas de mamíferos se dividen en múltiples clases, que incluyen las GST alfa, mu, kappa, theta, pi, omega y zeta. Además, también existen las GST microsomales. Cada clase proviene de un único gen o familia génica (v. http://omim.org/entry/134660).

La regulación de la expresión de las GST es diferente para cada tejido y tipo de células. Las enzimas de la clase theta predominan en el hígado y riñón, y en mucha menor medida en el pulmón. El hígado contiene concentraciones muy elevadas de las enzimas de la clase alfa y muy pequeñas de las de la clase pi, mientras que, en el intestino, la situación es la contraria, abundan las de clase pi, pero hay muy pocas alfa. Cada una de las GST es activa para un espectro diferente de sustancias electrófilas, y las distintas isozimas desempeñan un papel diferente en la detoxificación de carcinógenos y contaminantes ambientales. Aunque la actividad funcional de las GST es la detoxificación de xenobióticos, incluidos los fármacos y productos cancerígenos, en ocasiones inducen la producción de metabolitos activos capaces de reaccionar con el ADN e iniciar la carcinogénesis. Estas enzimas también son inducibles por diferentes sustancias xenobióticas.

6.4. Conjugación con radicales sulfato

La conjugación con sulfato es una vía importante de la biotransformación de grupos fenólicos y de grupos hidroxiloalifáticos, así como de ciertos neurotransmisores, ácidos biliares e hidroxilaminas orgánicas. Las enzimas responsables de la conjugación con sulfato son las sulfotransferasas (SULT). La reacción se lleva a cabo en el hígado y requiere una activación previa del SO^{2-}_4:

$$2\ ATP + SO^{2-}_4 \rightarrow 3'\text{-}fosfoadenosil\text{-}5'\text{-}fosfosulfato + 2\ ADP + P\text{—}P$$
$$R\text{—}OH + FAFS \rightarrow R.OSO^-_3 + FAF$$

Las SULT incluyen enzimas que catalizan la sulfatación de los xenobióticos con carácter fenólico, así como catecolaminas, estrógenos y esteroides. Son de carácter polimórfico y con patrones de distribución distintos en cada tejido, tienen el mismo tipo de nomenclatura que los CYP, y se dividen en familias y subfamilias según la similitud entre sus secuencias de aminoácidos. De las cinco familias que existen en mamíferos, las isoformas de mayor relevancia en la especie humana son de la familia SULT1 (p. ej., SULT1A3, responsable de la sulfatación de las catecolaminas) y transfieren el grupo sulfato al radical hidroxilo de los fenoles. Una forma SULT puede participar en el metabolismo de varios sustratos distintos, pero la mayoría de ellas muestran preferencia por algún tipo de sustrato en especial.

6.5. Metilación

Consiste en la adición de radicales metilo a moléculas farmacológicas, mediante la intervención de las metiltransferasas (MT) que se encuentran en muchos tejidos: hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, etc. El grupo metilo ha de ser previamente activado en forma de S-adenosilmetionina (S-AM).

$$Metionina + ATP \rightarrow S\text{-}adenosilmetionina + P\text{-}Pi + Pi$$

Al ceder el grupo metilo, la S-AM se convierte en sulfo-adenosilhomocisteína, que se hidroliza en adenosilcisteína y homocisteína.

Las metiltransferasas participan en la metilación de moléculas pequeñas, como fármacos, neurotransmisores y hormonas, así como también de macromoléculas, como proteínas, ADN y ARN. Su clasificación se hace sobre la base del tipo de metilación que llevan a cabo, ya sea O-metilación, S-metilación o N-metilación, de manera que cada grupo de enzimas se define según sea el tipo de sustrato que acepta el grupo metilo.

O-metiltransferasas. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) fue la primera MT que se caracterizó bioquímicamente. Desempeña un papel importante en la biotransformación de compuestos que llevan en su molécula el grupo catecol y fenol, ya sean endógenos, como las catecolaminas y estrógenos, o exógenos, como el antihipertensor metildopa.

S-metiltransferasas. Enzima implicada en la biotransformación de la mayoría de los compuestos que contienen azufre en su molécula. Es el caso de la tiopurinametiltransferasa (TMPT), que cataliza los citostáticos 6-mercaptopurina, azatioprina y 6-tioguanina, y de la tiolmetiltransferasa (TMT).

N-metiltransferasas. La N-metilación es una vía común del metabolismo de la mayoría de los neurotransmisores y hormonas. Así, la feniletanolamina N-metiltransferasa cataliza la N-metilación de noradrenalina a adrenalina, enzima que se encuentra fundamentalmente en la médula suprarrenal y en unos pocos núcleos del SNC. Otras N-metiltransferasas también catalizan sustancias endógenas, como la histamina

N-metiltransferasa (HNMT), una enzima citosólica que participa en la metilación de compuestos heterocíclicos relacionados estructuralmente con la histamina. Otra enzima de este tipo, la nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT), cataliza la metilación de nicotinamida y compuestos piridínicos.

6.6. Otras conjugaciones

En la conjugación con ribósidos y ribósido-fosfatos se forman ribonucleósidos y ribonucleótidos, con fármacos análogos de las purinas y pirimidinas. La reacción es indispensable para que el compuesto adquiera actividad biológica.

La glucosidación consiste en la conjugación con glucosa. La glicocola forma conjugados con ácidos aromáticos para formar ácidos hipúricos, previa formación de aril-CoA; otros donadores son el radical glutamil y la ornitina.

II. Factores que modifican el metabolismo de los fármacos

1. Concepto

De los cuatro procesos cinéticos que regulan la presencia de un fármaco en el organismo, es la biotransformación la que se encuentra sometida, en mayor medida, a la acción modificadora de factores muy diversos: *a)* temporales, como la edad; *b)* genéticos, como el sexo y el control genético de la dotación enzimática; *c)* fisiológicos, como el embarazo; *d)* ambientales, en función de la exposición a contaminantes ambientales; *e)* dietéticos, en función del tipo de dieta consumida y de los contaminantes alimentarios; *f)* estados patológicos, como la insuficiencia hepática, y *g)* interacciones con otros fármacos capaces de modificar el metabolismo. Así se explica que sean los procesos de biotransformación los principales responsables de las variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas tras una misma dosis y de las variaciones en el curso del tratamiento en un mismo paciente.

La influencia de la edad, el sexo, los factores genéticos y la dieta sobre la metabolización de los fármacos se analizan ampliamente en el capítulo 8, y la influencia de los procesos patológicos en el capítulo 9.

2. Estimulación del metabolismo de los fármacos: inducción enzimática

2.1. Concepto y mecanismos generales

Muchas de las enzimas biotransformadoras arriba descritas se encuentran habitualmente en concentraciones celulares muy bajas, pero su concentración puede aumentar de manera sustancial en respuesta a xenobióticos específicos, incluidos los fármacos, los productos ambientales con capacidad contaminante, los agentes cancerígenos, etc. El aumento de la concentración de enzimas se denomina inducción enzimática y se debe mayoritariamente, aunque no siempre, a un incremento de la síntesis de enzimas como consecuencia de la activación de la transcripción nuclear. Esta inducción enzimática ocurre de forma muy destacada en el hígado, como es natural, pero también se produce en otros órganos relacionados con la excreción, como el pulmón, el riñón, la piel o el epitelio intestinal. Si bien todas las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos son susceptibles de ser inducidas, las más estudiadas y conocidas son las CYP, las UGT y las GST.

La mayoría de los inductores (especialmente los de tipo hidrocarburos aromáticos, barbitúricos y etanol) son capaces de estimular su propio metabolismo (lo que puede originar fenómenos de tolerancia), además de provocar el metabolismo de otros fármacos. Puesto que las diversas formas de CYP presentan gran versatilidad en los sustratos que catabolizan, un inductor puede provocar un aumento en el metabolismo de varias sustancias y, a su vez, una reacción catabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora (v. tabla 5-2). Además, la mayoría de las sustancias inductoras de CYP inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Por ejemplo, el fenobarbital y el 3-metilcolantreno son inductores de algunas formas de glucuroniltransferasa y glutatión transferasa. A menudo, el grado de inducción de los CYP es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación, por lo que puede ocurrir que se produzca un desequilibrio entre la generación de metabolitos producidos en reacciones de fase I (algunos de ellos, tóxicos) y la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos pueden ser inactivados por las reacciones de conjugación.

La inducción requiere una síntesis *de novo* de proteínas, es decir, el proceso de inducción consiste en un aumento en la síntesis de la enzima y no en una activación de la enzima latente. El aumento en la síntesis de proteínas depende de la concentración de los ARNm que codifican dichas proteínas, lo que es, a su vez, un reflejo de la velocidad de transcripción del gen, así como de la velocidad de degradación del ARNm. En la mayoría de los casos, la inducción de las enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. En algunos casos también intervienen mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARNm ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor (caso del etanol).

2.2. Inducción de citocromo P450

La inducción es selectiva, de modo que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos. Con excepción del etanol, que induce el gen *CYP2E1* por un mecanismo postranscripcional, el resto de los agentes son inductores de CYP porque actúan directamente en el proceso de transcripción génica (fig. 5-3).

Antiguamente se clasificaban los inductores de enzimas microsomales de acuerdo con el CYP que sobreexpresaran; ahora también se clasifican como distintos tipos de ligandos de receptores nucleares y elementos que facilitan la activación de la transcripción de los distintos genes de CYP y otras enzimas metabólicas. En la tabla 5-4 se especifican las principales clases de estos receptores.

a) *Inducción enzimática por aumento de la transcripción de las formas CYP1 mediada por el receptor AHR (ArylHydrocarbon Receptor).* AHR es una proteína «*helix-loop-helix*» básica que pertenece a la familia PAS de los factores de transcripción. Sus ligandos comprenden los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las dioxinas, y la inducción transcripcional que produce sobreexpresión principalmente de *CYP1A1*, *CYP1A2* y *CYP1B1* y otros genes de enzimas metabolizadoras de fase II. En ausencia de ligando (p. ej., fármaco), AHR se encuentra en el citoplasma formando parte de un complejo multiproteico (HSP90, ARA9 y p23). La unión del ligando permite que el ligando-AHR se separe del complejo multiproteico y se transloque al núcleo donde forma un heterodímero junto a ARNT, y este heterodímero se fija a los elementos de respuesta axenobióticos (XRE) del promotor de los genes *CYP* (v. fig. 5-3 A).

b) *Inducción enzimática por aumento de la transcripción de las formas CYP3 mediada por el receptor PXR (Pregnane X Receptor).* El receptor PXR (llamado también SXR y PAR) es un receptor nuclear que media la inducción de los genes *CYP3A4* y *CYP3A7* (en menor grado *CYP2C8* y *CYP2C9*), así como las carboxilesterasas HCE-1 y HCE-2. Sus ligandos comprenden un amplio número de compuestos endógenos y exógenos; entre los endógenos se encuentran las hormonas esteroideas y sus metabolitos (progesterona, estrógenos, corticoides, 5β-pregnano, androstanol). Entre los exógenos, compuestos de la dieta (carotenoides, cumestrol, la hiperforina de la hierba de San Juan) y los fármacos esteroides

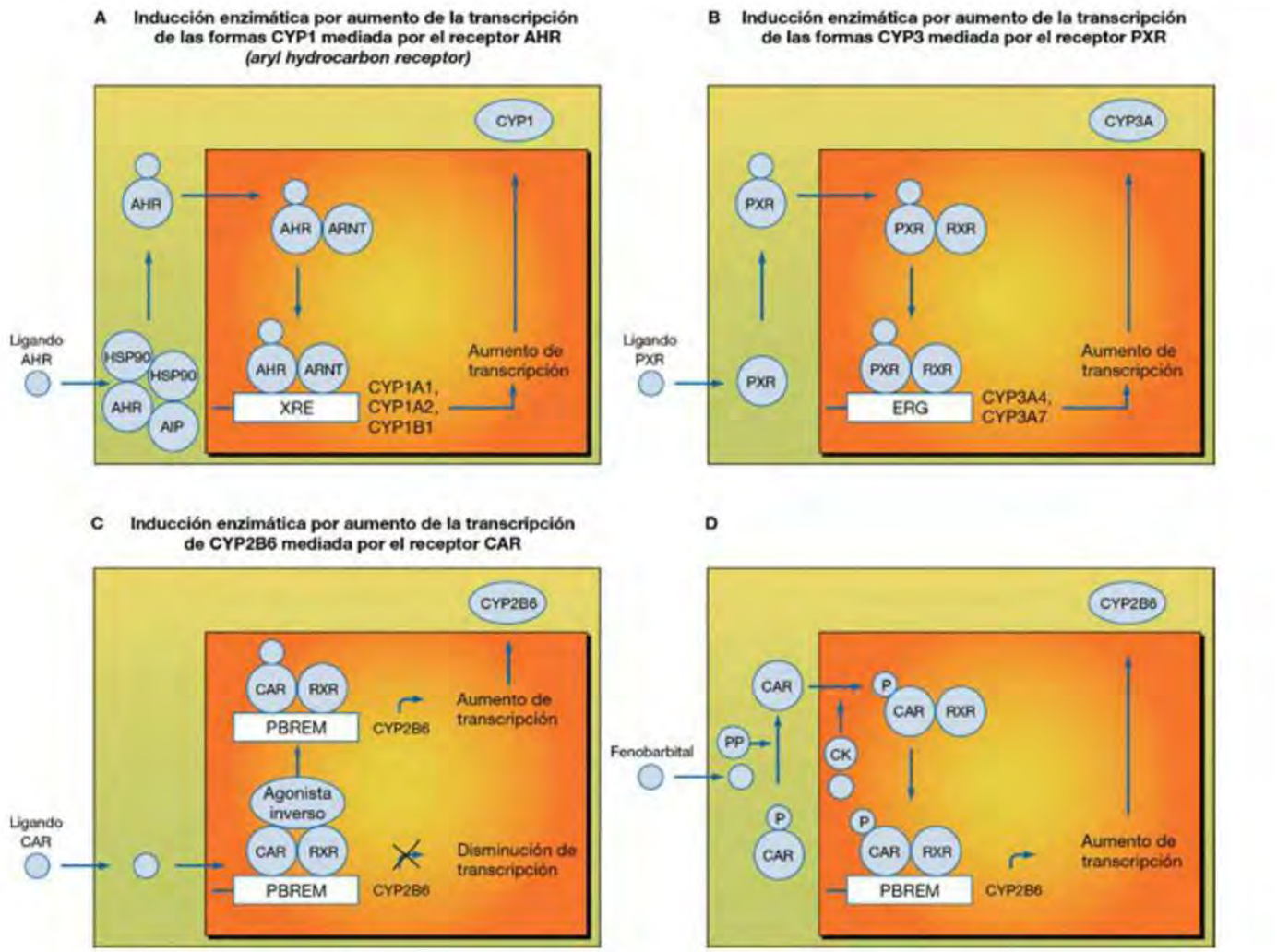


Figura 5-3 A-D. Modelos esquemáticos de los procesos de inducción enzimática provocados por ligandos de categoría diversa (v. explicación en el texto).

sintéticos (p. ej., dexametasona, rifampicina, fenobarbital, nifedipino, clotrimazol, mifepristona y metirapona). Muchos de los ligandos de PXR lo son también del receptor CXR, que se comenta más adelante. El complejo ligando-PXR forma un heterodímero con el receptor retinoide Xα (RXRα). La fijación de PXR/RXR a ER6 (elementos de respuesta a PXR en el promotor de los genes CYP) va seguida de reclutamiento de proteínas coactivadoras (p. ej., SRC-1), que completan el complejo transcripcional (v. fig. 5-3 B).

Tabla 5-4 Inducción de citocromo P450 (CYP) mediada por receptores

Xenobiótico inductor	Receptor	Respuesta de CYP prototipo (hígado de rata)	Ligando endógeno representativo
Hidrocarburos aromáticos	Ah[a]	1A1, 1A2, 1B1	
Dexametasona	PXR	3A1, 3A2, 3A3	Corticosterona, pregnenolona
Fenobarbital	CAR	2B1, 2B2	Androstanol, androstenol
Derivados de fibrato	PPAR-α	4A1, 4A2, 4A3	Ácido linoleico, fibrato, ácido araquidónico
Colesterol	LXRα	7A1	24(S)-hidroxicolesterol
Ácidos biliares	FXR	7A1	Ácido quenodesoxicólico
Hormona tiroidea	TR	P450-reductasa	Hormona tiroidea

[a]Miembro de la familia PAS.

c) *Inducción enzimática por aumento de la transcripción de las formas CYP2 mediada por el receptor CAR (Constitutively Active Receptor).* Inicialmente como un activador constitutivo de los elementos de respuesta del ácido retinoico (RARE), entendiendo por «constitutivo» el hecho de ser capaz de activar RARE y otros elementos de respuesta sin tener que estar previamente unido a un ligando. La activación de CAR provoca la inducción de CYP2 (B6, C8, C9) y CYP3A4. Su ligando natural es el 5β-pregnano, pero el fenobarbital, arquetipo clásico de fármacos inductores, provoca la inducción de varios miembros de la familia CYP2B y, en menor grado, de las familias 2A, 2C y 3A. La acción del CAR es compleja, porque, como se ha indicado, actúa de manera constitutiva sin necesidad de ser previamente activado por un ligando. Requiere la presencia de un coactivador nuclear, el SRC-1, que se fija a él; esta fijación es facilitada por agonistas y desactivada por los agonistas inversos. Al igual que el PXR, el CAR ha de unirse de manera heterodímera al RXR; el complejo CAR/RXR se une a elementos del promotor del gen diana, como PBREM *(PhenoBarbital-Responsive Enhancer Module)* de los genes *CYP2B,* o al elemento ER6 del gen *CYP3A4* (v. fig. 5-3 C). La acción inductora del fenobarbital mediada por CAR no requiere la fijación previa del fármaco a CAR, ya que no es capaz de actuar como ligando suyo. Es posible que el fenobarbital actúe suprimiendo la acción inhibidora endógena que los ligandos naturales, agonistas inversos, están ejerciendo al disociar el complejo CAR/RXR del coactivador SRC-1. El fenobarbital y demás fármacos inductores que actúan como él suprimen esta acción inhibidora, es decir, producen una *«desrepresión».* Adicionalmente, el fenobarbital facilita también la translocación de CAR al núcleo. Estos mecanismos dependen también del estado de fosforilación de CAR (v. fig. 5-3 D).

d) *Inducción enzimática por aumento de la transcripción de CYP4A mediada por receptor PPAR-α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor).* Las enzimas CYP4A catalizan la oxigenación de diversos ácidos grasos, incluido el ácido araquidónico y sus derivados eicosanoides. Un buen número de agentes químicos, entre los que se encuentran los fibratos, provocan la inducción de estas enzimas metabolizadoras y, al mismo tiempo, promueven la actividad de las enzimas peroxisomales hepáticas (v. cap. 55). La proteína receptora responsable de la inducción de CYP4A y de la inducción de enzimas peroxisomales es la PPAR-α. Como ocurre con los demás receptores, el PPAR-α activado por un ligando se asocia como heterodímero al RXR, se transloca al núcleo y actúa sobre los elementos de respuesta (PPRE) ubicados en los promotores de los genes de las enzimas CYP.

e) *Inducción enzimática por aumento de la transcripción de CYP3A5 mediada por el receptor GR (Glucocorticoid Receptor).* Los glucocorticoides también pueden provocar la inducción de CYP, pero, en su mayoría, lo hacen mediante la interacción del GR con otros receptores (v. PXR). El único gen inducido directamente por GR es el *CYP3A5.*

2.3. Inducción de enzimas conjugantes

Las enzimas conjugantes de la fase II también pueden ser inducidas por agentes xenobióticos, incluidos los fármacos. Los que inducen solo a enzimas de la fase I (p. ej., CYP) se llaman monofuncionales, mientras que los que inducen simultáneamente a enzimas de las dos fases se denominan bifuncionales. La inducción de reacciones de fase I que no va acompañada de un incremento paralelo en los mecanismos desintoxicantes de fase II supone un riesgo para el equilibrio en la actividad de ambas fases, ya que eso podría suponer la acumulación de metabolitos intermedios y reactivos con toxicidad potencial. Son inductores bifuncionales muchas sustancias de la dieta, como los flavonoides de frutas y verduras, incluido el aceite de oliva.

a) *Glucuroniltransferasas.* Los inductores más comunes son tiroxina, p-nitrofenol, 3-metilcolantreno, dexametasona, fenobarbital, clofibrato y etanol. Las enzimas más comúnmente inducidas son las UGT1A1, UGT1A5, UGT1A6, UGT2B1 y UGT2B3.

b) *Glutatión transferasas.* El ligando xenobiótico ha de unirse a una proteína celular, la Nrf2, que se encuentra normalmente en el citoplasma asociada a otra proteína, la Keap1. La presencia del ligando disocia a ambas proteínas y el complejo xenobiótico-Nrf2 penetra en el núcleo y actúa sobre elemento de respuesta a agentes antioxidantes (ARE) que se encuentra en el promotor del gen de GST. La inducción de GST puede ser una herramienta de protección frente a las agresiones de sustancias tóxicas y cancerígenas. El oltipraz, una ditioletina, es un inductor de las GST porque promueve la acumulación de Nrf2, lo que hace aumentar su fijación al ARE e incrementar la transcripción del correspondiente gen de GST.

2.4. Consecuencias clínicas de la inducción enzimática

a) Cuando el metabolito de un fármaco es inactivo, la inducción enzimática produce una disminución en la intensidad y/o la duración del efecto del fármaco cuyo metabolismo es inducido, con el consiguiente empeoramiento de la enfermedad que se está tratando. Si la inducción es sobre su propia enzima biotransformante, aparece la tolerancia farmacocinética (p. ej., barbitúricos). Además, si se dan conjuntamente dos fármacos, A y B, y A es el inductor del metabolismo de B, cuando se suspenda la administración de A aparecerá un aumento de la actividad farmacológica de B, con el posible riesgo de toxicidad (v. los ejemplos con importancia clínica en la tabla 10-1).

b) Si el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco, su inducción enzimática provocará un aumento de dicha actividad, y si el metabolito produce un efecto tóxico, la inducción aumentará su toxicidad. Incluso algunos metabolitos pueden tener capacidad mutagénica y carcinogénica.

c) Un fármaco inductor puede incrementar el metabolismo de una sustancia endógena (p. ej., glucuronidación de la bilirrubina que facilita su eliminación en el recién nacido). También puede inducir la producción de una enzima sintetizante (p. ej., los barbitúricos generan la síntesis de δ-aminolevulínico-sintetasa, enzima clave en la síntesis de grupos hemo, por lo que en pacientes con porfiria desencadenarán una crisis de porfiria; v. cap. 7, apartado I, 5.2).

3. Inhibición enzimática

Las enzimas biotransformantes pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas. La consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido: en la mayoría de los casos comportará un aumento de la actividad farmacológica, incluida la toxicidad, que, desgraciadamente, es la consecuencia más frecuente. La inhibición cobrará mayor importancia en los fármacos que presenten una cinética de inactivación de orden 0 por saturación de la enzima (p. ej., la fenitoína).

En ocasiones, los metabolitos de algunos fármacos poseen capacidad inhibidora del metabolismo, incluso superior a la de sus fármacos originales. Aunque algunos fármacos son capaces de inhibir a más de una forma enzimática CYP, suele existir cierta especificidad por las enzimas susceptibles de inhibición. Por ejemplo, los fármacos que afectan a la CYP3A4 no suelen afectar a la CYP2D6, y viceversa. En ocasiones, el fármaco inhibidor de una enzima es sustrato de ella misma (p. ej., la eritromicina con respecto a CYP3A4); en otras, es metabolizado por una enzima y puede inhibir a otra (p. ej., la quinidina inhibe a CYP2D6, pero es metabolizada por CYP3A4). En la tabla 5-2 se indican los principales fármacos inhibidores de CYP.

Los mecanismos de inhibición son de tres tipos: *a)* inhibición reversible; *b)* inhibición cuasi irreversible, y *c)* inhibición irreversible. En lo que se refiere al metabolismo de los fármacos, la más conocida es la primera, y a este mecanismo se debe la mayoría de las interacciones farmacológicas.

La *inhibición reversible* es transitoria y la función normal del CYP se restablece una vez que la sustancia inhibidora desaparece del organismo. La inhibición es dependiente de la dosis. A su vez, se clasifica en competitiva

y no competitiva. En la *inhibición competitiva,* la unión del inhibidor evita la unión del sustrato al sitio activo de la enzima, es decir, el inhibidor se comporta como sustrato de la enzima. Esta inhibición se vence aumentando la concentración de sustrato. En la *inhibición no competitiva,* el inhibidor no se une al sitio activo de la enzima, sino que se une a otro dominio de la enzima, provocando un cambio conformacional que impide su unión al sustrato; esta inhibición no se vence por mucho que aumente la concentración de sustrato. Se puede considerar un tercer tipo de inhibición reversible, la *inhibición incompetitiva,* en la que el inhibidor, en lugar de unirse a la enzima libre, lo hace al complejo enzima-sustrato, formando un nuevo complejo enzima-sustrato-inhibidor, que inactiva la enzima.

En la *inhibición cuasi irreversible* se originan metabolitos intermedios que se unen de manera covalente al propio CYP formando un complejo. En la *inhibición irreversible* se origina la inactivación de la enzima porque se produce una unión covalente del metabolito intermedio al grupo hemo del CYP, y aunque el complejo así formado no destruya la enzima, es tan estable que impide su participación en la reacción de metabolización.

Las enzimas de conjugación son también inhibidas por diversos fármacos, xenobióticos y contaminantes ambientales. Como inhibidor de las UGT destaca el uricosúrico probenecid, capaz de inhibir la glucuronidación de los fibratos, ketoprofeno, naproxeno, lorazepam, paracetamol, fenprocumón y zidovudina (AZT). A su vez, la glucuronidación de la AZT es inhibida por múltiples y variados fármacos (cefoperazona, penicilina G, amoxicilina, piperacilina, cloranfenicol, vancomicina y rifampicina), y otros como el probenecid, el ketoprofeno y la fenitoína, y varias benzodiazepinas. La glucuronidación de la morfina puede ser inhibida por el cloranfenicol, el diazepam y el flunitrazepam, y la del inmunodepresor ácido micofenólico por los otros inmunodepresores, tacrolimus y ciclosporina.

La *inhibición del metabolismo de productos endógenos* o de fármacos relacionados con ellos constituye un caso especial en el que los fármacos inhiben las enzimas metabolizantes de sustancias endógenas activas. Por lo tanto, la administración del fármaco inhibidor produce las respuestas farmacológicas correspondientes a la acumulación de tales productos endógenos (p. ej., inhibidores de la acetilcolinesterasa, de la monoaminooxidasa, de la dopa-descarboxilasa) o las correspondientes a la falta de formación del producto final (p. ej., inhibidores de la xantinooxidasa). Sus acciones se detallan en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson GD. Seminars in Pediatric Neurology. Develop Pharmacokin 2010;17:208-13.

Anzenbacher P, Anzebacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci 2001;58:737-47.

Delescluse C, Lemaire G, De Sousa G, Rahamani R. Is CYP1A1 induction always related to AHR signaling pathway? Toxicology 2000;153:73-82.

Dogra SC, Whitelaw ML, May BK. Transcriptional activation of cytochrome P450 genes by different classes of chemical inducers. Clin Exper Pharmacol Physiol 1998;25:1-9.

Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. J ChemSoc Trans 1894;65:899-911.

Grancharov K, Naydenova Z, Lozeva S, Golovinsky E. Natural and synthetic inhibitors of UDP-glucuronyltransferase. Pharmac Ther 2001;89:171-86.

Guengerich FP. Cytochrome P450 3A4: regulation and role in drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:1-17.

Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. Pharmacol Rev 2003;55:649-73.

Istrate MA, NusslerAK, Eichelbaum M, Burk O. Regulation of CYP3A4 by pregnane X receptor: The role of nuclear receptors competing for response element binding. Biochem Biophys Res Commun 2010;393:688.

Kashuba ADM, Park JJ, Persky Am, Brouwer KLR. Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Koppenol WH. The Haber-Weiss cycle–70 years later. Redox Report 2001;6:229-34.

Markey SP. Pathways of drug metabolism. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, et al. editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. New York: Elsevier y Academic Press; 2007.

Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics 2004;14:1-18.

Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. Drug Metabolism Reviews 2011;43(2):138-51.

Pelkonen O, Maenpaa J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. Xenobiotica 1998;12:1203-53.

Renaud HJ, Cui JY, Khan M, Klaassen CD. Tissue distribution and gender-divergent expression of 78 cytochrome P450 mRNAs in mice. Toxicol Sci 2011;124(2):261-77.

Roden DM, George Jr AL. The genetic basis of variability in drug responses. Nature 2001;11:37-44.

Safe S. Molecular biology of the AH receptor and its role in carcinogenesis. Toxicol Lett 2001;1-3:1-7.

Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot J-S, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (*CYP2C19*) Genotype and Clopidogrel Therapy. Clin Pharmacol Ther 2011;90:328-32.

Strange RC, Spiteri MA, Ramchandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. Mutation Res 2001;482:21-6.

Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:123-43.

Tuckey RH, Strassburg P. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:581-616.

Van Bladeren PJ. Glutathione conjugation as a bioactivation reaction. Chemico-Biol Interact. 2000;1-2:61-76.

Waterman MR. Structural biology: Anticancer drug target pictured. Nature 2009;457:159-60.

Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR. PXR and PPAR. Arch Biochem Biophys 1999;369:11-23.

Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine and histamine N-methyltransferase. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:19-52.

Werck-Reichart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. Genom Biol 2000;1. reviews 3003. 1-3003.9.

Whitlock Jr JP. Induction of cytochrome P4501A1. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:103-25.

Capítulo 6

Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos

J. Adín y J.A. Armijo

I. Curso temporal de la concentración plasmática: modelos farmacocinéticos

1. Individualización de las pautas de administración

El uso racional de los medicamentos requiere un diagnóstico correcto, conocimiento adecuado de la enfermedad, selección del fármaco idóneo y diseño de una pauta de administración que consiga la máxima eficacia con el mínimo riesgo. En la pauta de administración se establece la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, la óptima concentración del fármaco en su lugar de acción. Esta pauta debe individualizarse teniendo en cuenta las características fisiológicas, patológicas y iatrogénicas que puedan alterar la respuesta al tratamiento. Se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

a) Características de la enfermedad, su gravedad y urgencia, y respuesta previa a otros tratamientos.
b) Eficacia y toxicidad del fármaco, existencia de factores que puedan alterar la eficacia y necesidad de prevenir una posible toxicidad grave o irreversible.
c) Características farmacocinéticas y factores que puedan alterarlas.
d) Vía de administración.
e) Preparado farmacéutico que se va a utilizar.
f) Conveniencia de facilitar el cumplimiento terapéutico.
g) Binomio coste/beneficio.

En ayuda de este objetivo, la farmacocinética clínica establece modelos farmacocinéticos que permiten predecir las concentraciones que se van a alcanzar y mantener, así como las dosis (dosis inicial y dosis de mantenimiento) necesarias para conseguirlo.

2. Modelos farmacocinéticos

El medicamento en el organismo es objeto de distintos procesos biológicos (v. caps. 4 y 5), que condicionan una cinética compleja; no obstante, el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco puede ser predicho con suficiente proximidad mediante ecuaciones matemáticas más simples, formuladas con los parámetros farmacocinéticos. Esta simplificación de la realidad constituye la base de los modelos farmacocinéticos, en cuya construcción participan:

a) La pauta de administración: dosis única, infusión continua con dosis inicial o sin ella, o dosis múltiples con dosis inicial o sin ella.
b) La vía de administración: intravascular o extravascular.
c) La distribución del fármaco: monocompartimental, bicompartimental o tricompartimental.

Los modelos farmacocinéticos permiten estimar la concentración plasmática que se alcanzará en un determinado tiempo y el tiempo en que se alcanzará una determinada concentración plasmática. Sirven, también, para calcular la concentración máxima que se espera alcanzar tras una dosis inicial, el nivel estable que se alcanzará con una dosis de mantenimiento y, viceversa, la dosis que debe administrarse para alcanzar una determinada concentración plasmática. La administración de dosis múltiples permite estimar la fluctuación de la concentración plasmática que se observará con un intervalo de administración y, viceversa, el intervalo que se debe utilizar para no producir una fluctuación excesiva.

Si no se conocen los parámetros farmacocinéticos de un paciente concreto, se aplican inicialmente los parámetros poblacionales, es decir, los valores medios obtenidos previamente en una población de características similares a las del paciente que se encuentren descritos en la bibliografía (p. ej., recién nacido, niño, anciano o enfermo renal). En los casos en que se ha cuantificado la influencia de factores (edad, grado de obesidad, aclaramiento de creatinina, etc.) sobre las constantes farmacocinéticas, puede estimarse con precisión la dosis que debe administrarse.

Cuando no se conozcan los parámetros poblacionales o la influencia de dichos factores, y en casos complejos en los que la influencia de un factor sea variable y poco predecible o intervengan varios factores, pueden calcularse los parámetros farmacocinéticos (p. ej., su aclaramiento, constante de eliminación y volumen de distribución) para diseñar una pauta específica de administración. En cualquier caso, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño conviene comprobar, mediante el control de las concentraciones plasmáticas, cuando sea posible, que la concentración plasmática alcanzada corresponde a la esperada.

3. Dosis única intravascular y extravascular

La administración de una dosis única de un fármaco se utiliza con carácter esporádico (p. ej., un analgésico o un hipnótico), con carácter cíclico (algunos tratamientos antineoplásicos) y, especialmente, para la administración de una dosis inicial con el fin de alcanzar con rapidez una concentración plasmática eficaz. Tras la administración de una dosis única, la concentración plasmática del fármaco aumenta hasta alcanzar un máximo ($C_{máx}$), en un tiempo ($t_{máx}$), del que dependerá la intensidad del efecto, disminuyendo después a una velocidad de la que dependerá la duración de dicho efecto.

3.1. Administración intravascular

En la inyección intravascular rápida (fig. 6-1), la biodisponibilidad es completa (f = 1) e inmediata, por lo que la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) coincide con la concentración teórica en el tiempo 0 (C_p^0):

$$C_{máx} = C_p^0 = D / V_d$$

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

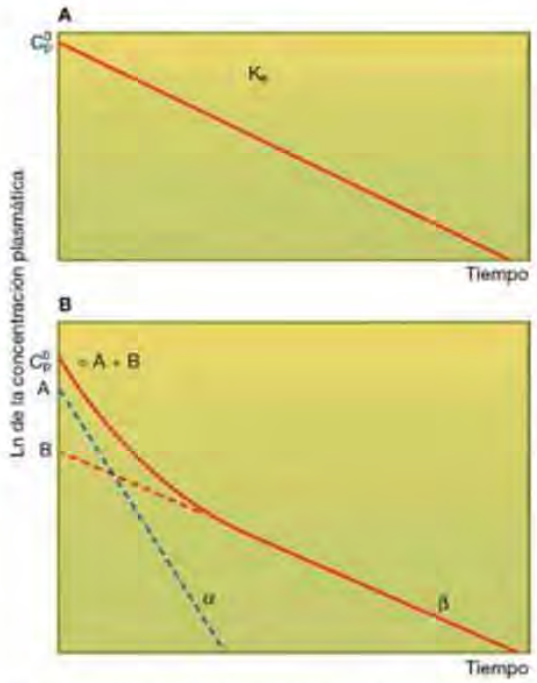


Figura 6-1 Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental **(A)** y bicompartimental **(B).** Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de disposición α y β.

Así pues, la concentración máxima es directamente proporcional a la dosis (D) (fig. 6-2 A) e inversamente proporcional al volumen de distribución (V_d): la dosis inicial solo deberá modificarse cuando haya factores que alteren el volumen de distribución, pero no cuando solo alteren el aclaramiento.

El curso temporal de la concentración plasmática (C_p), es decir, su descenso desde ese máximo, depende solo de la constante de eliminación (K_e):

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

En una semivida bajará C_p^0 al 50%, en dos al 25%, en tres al 12,5%, en cuatro al 6,25% y en cinco al 3,125%. En la práctica, se considera que en tres semividas habrá desaparecido la mayor parte del efecto del fármaco y que en cinco semividas se ha eliminado el fármaco del organismo.

La duración del efecto o tiempo eficaz (TE), es decir, el tiempo que tarda en disminuir la concentración plasmática desde la concentración máxima inicial (D/V_d) hasta la concentración mínima eficaz (CME), depende directamente del logaritmo de la dosis e inversamente de la constante de eliminación (v. fig. 6-2 A):

$$TE = \frac{\ln(D/V_d) - \ln CME}{K_e}$$

Para aumentar la duración del efecto (por ejemplo, cubrir las horas de descanso nocturno) se puede aumentar la dosis, pero se requiere aumentos exponenciales de ella, solo posibles en fármacos poco tóxicos (p. ej., las penicilinas); la otra opción es utilizar un fármaco similar, cuya constante de eliminación sea menor.

En el modelo bicompartimental, la concentración máxima que se alcanza inicialmente depende del V_d en el compartimento central (V_c):

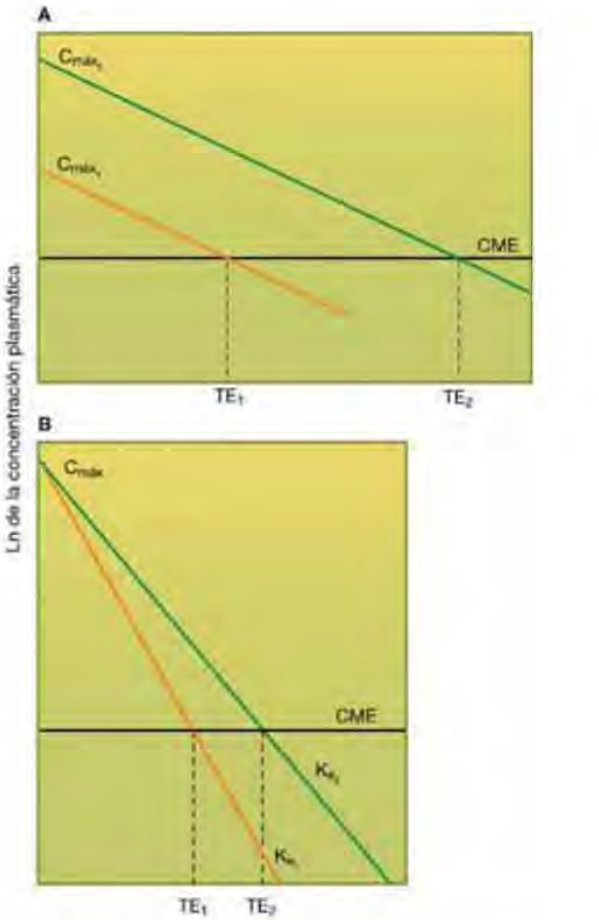


Figura 6-2 Inyección intravenosa rápida en el modelo monocompartimental: influencia del cambio en la dosis **(A)** y la constante de eliminación **(B)** sobre la concentración máxima y la duración del efecto.

$$C_{máx} = D/V_c$$

y el descenso de la concentración depende de los dos procesos exponenciales de disposición α y β descritos en el capítulo 4:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (v. fig. 6-1 B).

Cuando el efecto se produce en el compartimento periférico (como sucede con la digoxina), la concentración máxima en el tejido diana se alcanza en la inflexión entre las fases α y β, cuando se establece el equilibrio entre ambos compartimentos (v. fig. 4-11 A) y también el momento en que la concentración en el compartimento periférico es máxima. La concentración plasmática en ese punto de inflexión depende del volumen de distribución en equilibrio (V_{ss}).

El *área bajo la curva* (AUC) de las concentraciones plasmáticas, tanto en el modelo monocompartimental como bicompartimental, depende de la dosis y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = D/Cl$$

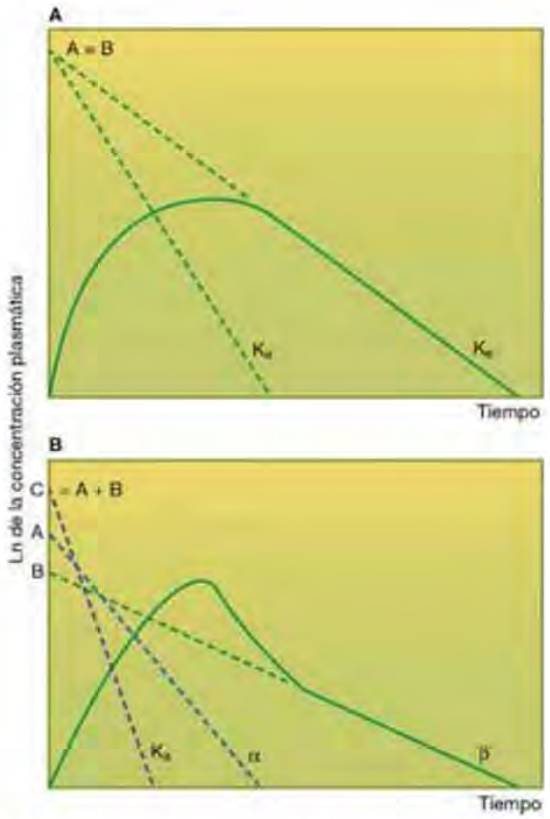


Figura 6-3 Administración de una dosis única por vía extravascular: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución monocompartimental **(A)** y bicompartimental **(B).** Las *líneas discontinuas* indican los procesos extrapolados de absorción, de disposición α y β.

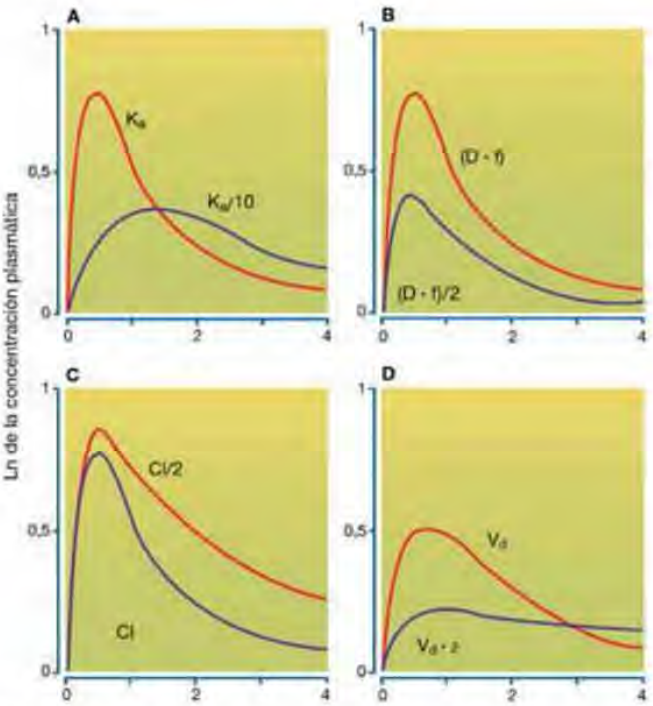


Figura 6-4 Administración de una dosis única por vía extravascular: influencia de una disminución en 10 veces de la constante de absorción **(A),** de una disminución de la dosis o la fracción de absorción a la mitad **(B),** de una disminución a la mitad del aclaramiento **(C)** y de un aumento al doble del volumen de distribución **(D)** sobre la concentración máxima, el tiempo en que se alcanza, la velocidad con que disminuye la concentración plasmática y el área bajo la curva (AUC).

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, se produce un aumento del AUC, sin cambios en la concentración máxima inicial, e indirectamente una disminución de la constante de eliminación, que aumenta la duración del efecto (fig. 6-2 B).

Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento, disminuye la $C_{máx}$, no cambia el AUC, pero indirectamente disminuye la constante de eliminación, observándose un descenso más lento de la concentración. Por último, cuando disminuyen simultáneamente el aclaramiento y el volumen de distribución, aumentarán el AUC y la $C_{máx}$, pero es posible que no cambie la semivida, con efectos similares al de un aumento de dosis.

3.2. Administración extravascular

Cuando la administración sistémica se lleva a cabo por otra vía que no sea la intravascular, habrá un proceso de absorción regido por la constante de absorción (K_a) y es posible que la fracción de absorción biodisponible (f) sea inferior a 1. La concentración inicial es 0, aumenta mientras la absorción es mayor que la eliminación, alcanza el máximo cuando la absorción iguala a la eliminación, y disminuye por predominio de la eliminación sobre la absorción. Cuando la absorción ha finalizado, el descenso de la concentración plasmática depende ya exclusivamente del proceso de eliminación (fig. 6-3), y, en menor medida, de los procesos de redistribución en los modelos bi- y, sobre todo, tricompartimental.

En el modelo monocompartimental, el curso temporal de las concentraciones plasmáticas depende de los procesos de absorción y eliminación:

$$C_p = B \cdot e^{-K_e \cdot t} - A \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A y B son las ordenadas en el origen de ambos procesos (v. fig. 6-3 A).

La concentración máxima depende directamente de la dosis y de la fracción de absorción, e inversamente del volumen de distribución (fig. 6-4), pero está condicionada también por las constantes de absorción y eliminación:

$$C_{máx} = \frac{D \cdot f}{V_d} \cdot \left(\frac{K_a}{K_e}\right)^{K_e/(K_a - K_e)}$$

A su vez, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima depende de las constantes de absorción y eliminación, pero no de la dosis o de la fracción de absorción:

$$t_{máx} = \frac{1}{K_a - K_e} \cdot \ln \frac{K_a}{K_e}$$

En el modelo bicompartimental, el curso temporal de la concentración plasmática depende de tres procesos exponenciales: el de absorción, el de disposición α y el de disposición β:

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} - C \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

donde A, B y C son las ordenadas en el origen de los tres procesos (v. fig. 6-3 B). Cuando el carácter bicompartimental de un fármaco no es muy acusado, es posible que solo se manifieste tras la administración intravenosa, pero no tras la administración extravascular.

El AUC de las concentraciones plasmáticas, tanto por vía intravascular como extravascular, depende de la dosis, de la fracción de absorción y del aclaramiento, pero es independiente de la velocidad de absorción, de la constante de eliminación o del volumen de distribución:

$$AUC = \frac{D \cdot f}{Cl}$$

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. La disminución de la constante de absorción reduce la concentración máxima y alarga el tiempo en que se alcanza, pero no influye en el AUC (v. fig. 6-4 A). Cuando la absorción es muy lenta, como ocurre en los preparados de liberación mantenida, el descenso de la concentración plasmática puede deberse más a la fase final del proceso de absorción que a la eliminación propiamente dicha. Así pues, puede alargarse la duración del efecto de un fármaco enlenteciendo su absorción. La disminución de la fracción de absorción reduce la concentración máxima (pero no altera el $t_{máx}$), y reduce el AUC (v. fig. 6-4 B). La disminución del aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución aumenta el AUC y de forma indirecta reduce la constante de eliminación; como consecuencia, aumenta ligeramente la concentración máxima y el tiempo en que se alcanza, pero su principal consecuencia es la mayor lentitud con que baja la concentración plasmática con alargamiento de la duración del efecto (v. fig. 6-4 C). El aumento del volumen de distribución sin cambios en el aclaramiento disminuye de forma importante la concentración máxima, no cambia el AUC, y de forma indirecta disminuye la constante de eliminación; como consecuencia, alarga el $t_{máx}$ y la duración del efecto (v. fig. 6-4 D). Por ejemplo, si se toma una benzodiazepina para dormir por la noche es posible que sea menos eficaz y produzca más sedación al día siguiente en un paciente con mayor volumen de distribución.

4. Infusión intravenosa continua

La administración de fármacos mediante infusión intravenosa por gotero o bomba de infusión se utiliza para mantener un nivel plasmático constante de forma prolongada y para administrar dosis iniciales mediante infusiones cortas, como en el caso de fármacos irritantes o con un bajo índice terapéutico.

La administración de algunos preparados de liberación sostenida suministra una entrada continuada y constante de fármaco que simula una infusión continua. Algunos ejemplos son la administración oral de nifedipino cada 24 h, de insulina subcutánea de acción prolongada cada 24 h, de haloperidol con inyecciones intramusculares mensuales, de leuprolida intramuscular o subcutánea cada varios meses, o de anticonceptivos cada 3 meses.

4.1. Concepto de nivel estable

Cuando se inicia una infusión continua, la entrada de fármaco en el organismo, expresada por la velocidad de infusión (Q), permanece constante (es decir, es de orden 0), mientras que la eliminación es tanto mayor cuanto mayor sea la concentración plasmática (es decir, es de orden 1). Como consecuencia, el incremento de la concentración plasmática es progresivamente menor hasta que la velocidad de eliminación ($Cl \cdot C_p$) iguala a la de administración (Q) (fig. 6-5 A); a partir de ese momento, la concentración plasmática permanecerá constante durante la infusión. Esta concentración, denominada en equilibrio (C_pE) o nivel estable, depende directamente de la velocidad de infusión e inversamente del aclaramiento, pero es independiente del volumen de distribución:

$$C_pE = Q / Cl$$

La velocidad de infusión necesaria para alcanzar un nivel estable puede calcularse de la fórmula anterior cuando se conoce el aclaramiento. También puede calcularse el aclaramiento a partir del nivel estable que se alcanza con una velocidad de infusión. Los ajustes de dosis se realizan de forma proporcional al ajuste deseado de nivel (fig. 6-6 A).

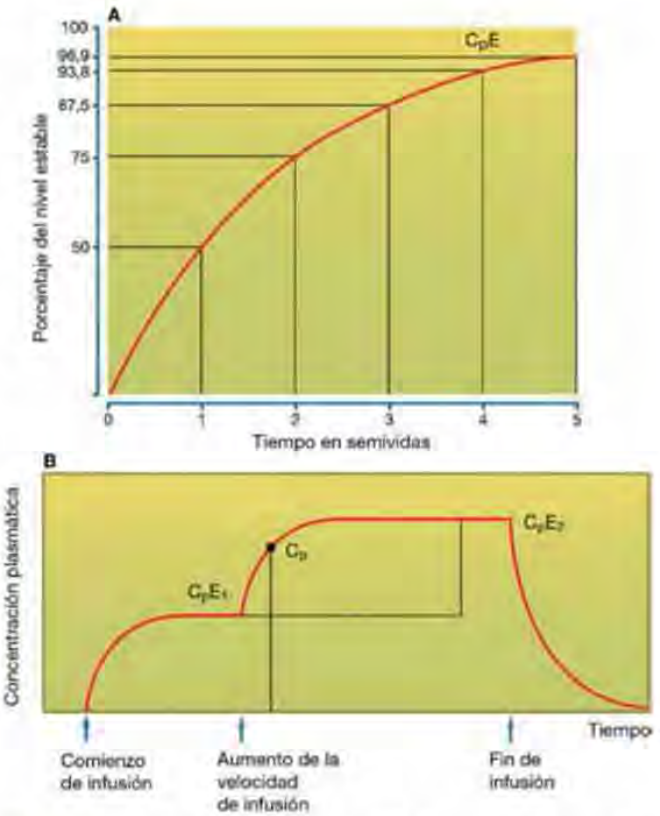


Figura 6-5 Infusión intravenosa continua. **A.** Principio de la meseta; en cada semivida se produce la mitad del cambio total. **B.** Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se inicia una infusión, se aumenta la velocidad de infusión y se interrumpe la administración.

4.2. Tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable

Este tiempo es importante para saber cuánto tardará en observarse el máximo efecto. El aumento de las concentraciones plasmáticas tras una infusión continua es un proceso exponencial en el que, teóricamente, el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable sería infinito. Por ello, es más práctico hablar del tiempo que tarda en alcanzarse una determinada fracción del nivel estable o fracción de cambio (f_c):

$$f_c = C_p / C_pE$$

y cuando se cambia la velocidad de infusión (fig. 6-5 B):

$$f_c = \frac{C_p - C_pE_1}{C_pE_2 - C_pE_1}$$

Esta fracción del nivel estable depende exclusivamente de la constante de eliminación:

$$f_c = 1 - e^{-k_e \cdot t}$$

y, por lo tanto, también el tiempo que tarda en alcanzarse depende exclusivamente de la constante de eliminación o de su inversa, la semivida de eliminación:

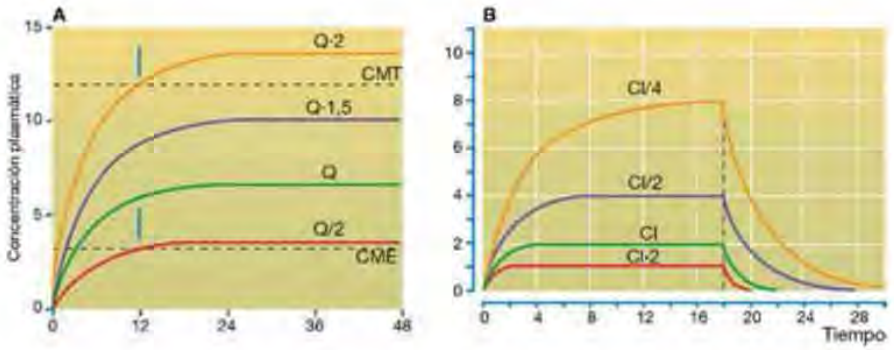


Figura 6-6 Infusión intravenosa continua: influencia del cambio en la velocidad de infusión **(A)** y en el aclaramiento **(B)** sobre el nivel estable y el tiempo que tarda en alcanzarse.

$$t = \frac{\ln(1-f_s)}{K_e} = \frac{\ln(1-f_s)\cdot t_{1/2e}}{0{,}693}$$

y no depende de la velocidad de infusión (v. fig. 6-6 A).

Si se expresa el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable en semividas, se observa que en una semivida se alcanza el 50% del nivel estable, en dos el 75%, en tres el 87,5%, en cuatro el 93,8% y en cinco el 96,9%. En la práctica, se considera que en tres semividas se alcanza un nivel próximo al nivel estable y que en cinco semividas se ha alcanzado el nivel estable. Los mismos porcentajes de cambio serán aplicables cuando se varía la velocidad de infusión, e igualmente, cuando se suspende la infusión, la concentración disminuirá a la mitad en una semivida de eliminación, al 12,5% en tres semividas y al 3,25% en cinco semividas (v. fig. 6-5 B).

En el modelo bicompartimental, el nivel estable depende igualmente de la velocidad de infusión y del aclaramiento, y el tiempo que tarda en alcanzarse depende de la constante de disposición β.

$$C_{ss} = \frac{Q}{Cl};\ y\ t = \frac{\ln(1-f_s)}{\beta}$$

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. La disminución del aclaramiento a la mitad aumenta el nivel estable al doble. Además, la disminución del aclaramiento reduce la constante de eliminación, alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable (fig. 6-6 B). El aumento del volumen de distribución no modifica el nivel estable, pero indirectamente disminuye la constante de eliminación, alargando el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable.

4.3. Infusión intravenosa corta

Cuando la infusión intravenosa dura menos de cinco semividas de eliminación, no llega a alcanzarse el nivel estable. La concentración máxima que se alcanza al final de una infusión corta depende de la velocidad de infusión (Q), del aclaramiento (Cl), de la constante de eliminación (K_e) y del tiempo que dure la infusión (T):

$$C_{máx} = \frac{Q}{Cl}\cdot(1-e^{-K_e\cdot T})$$

La velocidad de infusión, a su vez, es igual a la dosis que se administre, dividida por el tiempo en que se administra dicha dosis:

$$Q = D/T$$

Cuanto mayor sea el tiempo en el que se administre una dosis, menor será la velocidad de infusión y, por lo tanto, menor será la concentración máxima que se alcance al final de la infusión y más prolongado será el período de latencia hasta alcanzar la concentración mínima eficaz, pero, una vez alcanzada, mayor será la duración del efecto (fig. 6-7). Sin embargo, cuando T es muy corto respecto a la semivida (menor que la mitad de la semivida), los cambios en $C_{máx}$ son clínicamente irrelevantes. En estos casos, puede estimarse la $C_{máx}$ que se va a alcanzar tras la infusión corta dividiendo la dosis por el volumen de distribución en el modelo monocompartimental y por V_{ss} en el bicompartimental.

4.4. Infusión continua con dosis inicial

Hay situaciones urgentes en las que el período de latencia de una infusión intravenosa continua es excesivamente largo. En estos casos conviene administrar una dosis inicial (DI), también denominada «de choque», de carga o de impregnación, que permita alcanzar con rapidez una concentración terapéutica, que luego se mantiene con la infusión continua. Esta dosis inicial puede administrarse como una inyección intravenosa rápida (p. ej., lidocaína), dividida en varias inyecciones rápidas (digoxina), o mediante una infusión corta (aminoglucósidos o fenitoína) (fig. 6-8).

La dosis inicial *en inyección intravenosa rápida* se calcula en función de la concentración que se desee alcanzar y del volumen de distribución:

$$DI = C_{deseada}\cdot V_d$$

o bien, en el modelo bicompartimental, cuando el efecto se produce en el compartimento central (p. ej., lidocaína):

$$DI = C_{deseada}\cdot V_c$$

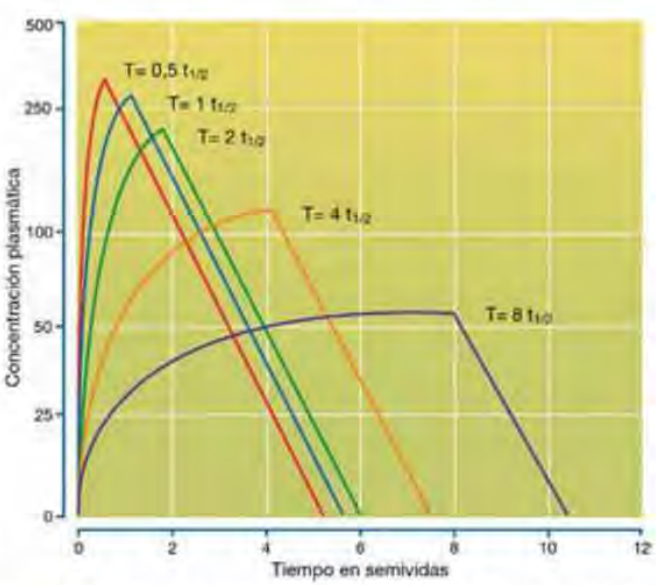


Figura 6-7 Infusión intravenosa corta: influencia del tiempo en que se administra una determinada dosis.

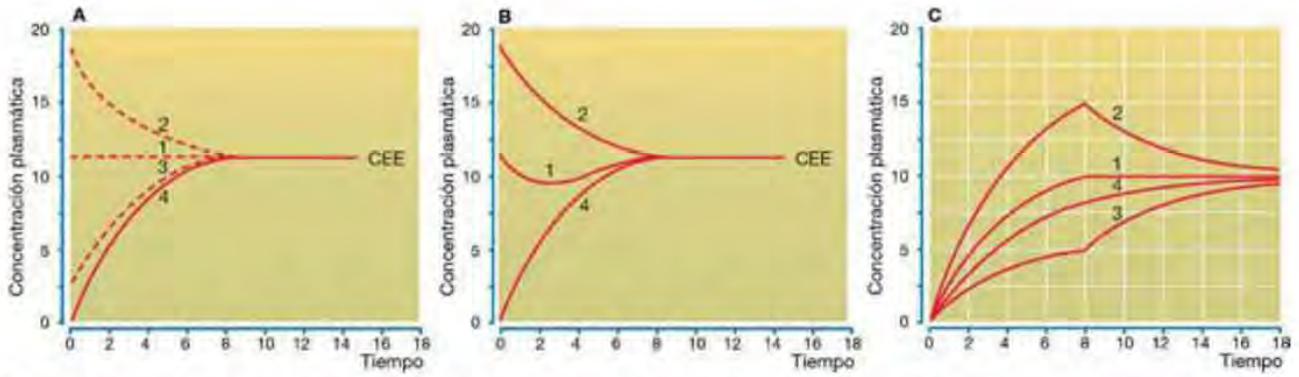


Figura 6-8 Dosis inicial en inyección intravenosa rápida de un fármaco con distribución monocompartimental **(A)** y bicompartimental **(B),** y en infusión intravenosa corta **(C)** seguidas de una infusión continua cuando la concentración inicial es igual que el nivel estable *(1)*, mayor *(2)*, menor *(3)* y sin dosis inicial *(4)*. Cuando la concentración inicial es mayor o menor que el nivel estable, se aproximará a él en cinco semividas.

y cuando se produce en el compartimento periférico (p. ej., digoxina):

$$DI = C_{ss} \cdot V_{ss}$$

La velocidad de la infusión continua depende del nivel estable que se quiera alcanzar y del aclaramiento:

$$Q = C_pE \cdot Cl$$

Debe destacarse de nuevo que la dosis inicial depende exclusivamente del volumen de distribución y no del aclaramiento, mientras que la dosis de mantenimiento depende del aclaramiento y no del volumen de distribución. Por ello, los factores que modifiquen el volumen de distribución requerirán modificar la dosis inicial, mientras que los factores que alteren el aclaramiento requerirán modificar la dosis de mantenimiento.

Habitualmente, la concentración máxima que se quiere alcanzar con la dosis inicial es la misma que se mantiene después con la dosis de mantenimiento, es decir, que $C_{máx}$ sea igual que C_pE. Sin embargo, hay casos graves en que se quiere alcanzar concentraciones iniciales más elevadas. Estas concentraciones se aproximarán al nivel estable de forma exponencial en cinco semividas (v. fig. 6-8).

Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico pequeño, se prefiere administrar la dosis inicial de forma fraccionada (p. ej., la digoxina), y cuando es irritante o la inyección intravenosa rápida puede producir efectos tóxicos (p. ej., fenitoína o teofilina), se utiliza *una infusión corta* (v. fig. 6-8 C), cuya velocidad de infusión se calcula para obtener el efecto deseado.

5. Dosis múltiples intravasculares y extravasculares

Es la forma más utilizada para instaurar y mantener un tratamiento crónico. La diferencia entre dosis únicas repetidas y dosis múltiples depende del intervalo entre las dosis: cuando es mayor de cinco semividas, se habrá eliminado la totalidad de la dosis anterior y el curso temporal de la concentración plasmática será el mismo que el de la primera dosis (fig. 6-9 A). Por ejemplo, esto sucede cuando se administran ciclos de metotrexato o cuando se administran los aminoglucósidos una vez al día. Cuando el intervalo es menor de cinco semividas, se produce acumulación, que eleva la concentración plasmática (fig. 6-9 B).

El objetivo de las dosis múltiples es mantener la concentración plasmática dentro del intervalo óptimo. Si se administra una sola dosis, el efecto desaparecería al bajar la concentración plasmática por debajo de la concentración mínima eficaz. Por ello, deben administrarse dosis de mantenimiento que repongan lo que se ha perdido en ese tiempo y mantengan las concentraciones por encima. Por otra parte, la dosis que se administra en cada toma no puede ser tan alta que supere la concentración mínima tóxica (v. fig. 6-9 B). Por eso se utiliza una dosis y un intervalo de administración que mantengan las concentraciones entre la mínima eficaz y la mínima tóxica.

Cuando el tratamiento con dosis múltiples se instaura sin dosis inicial, el curso temporal de las concentraciones se asemeja a lo descrito para la infusión intravenosa continua: la entrada es constante

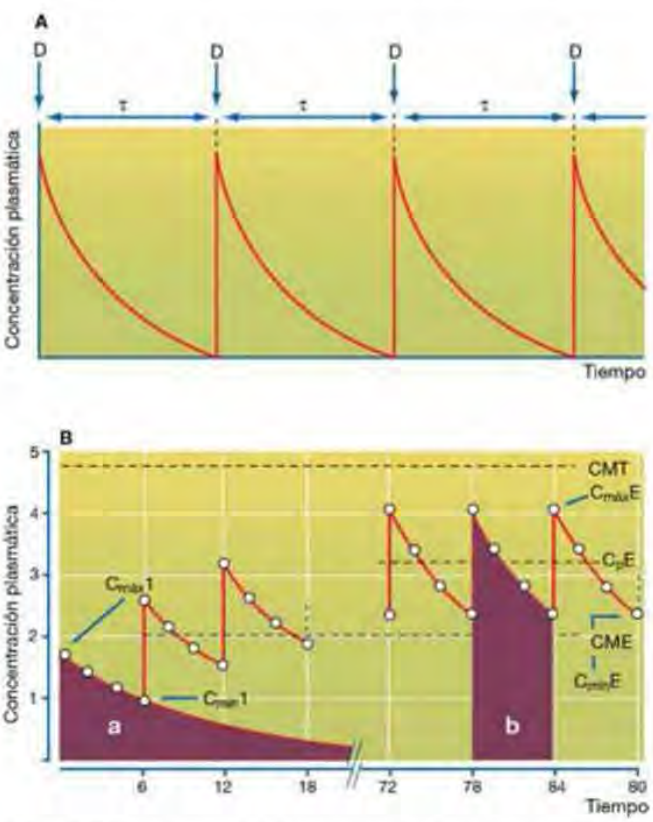


Figura 6-9 Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco cuando se administran dosis repetidas del fármaco separadas por un intervalo mayor de cinco semividas **(A)** o menor de cinco semividas **(B).** El área bajo la curva (AUC) tras la primera dosis *(a)* es igual al AUC tras cualquier dosis en la fase de nivel estable *(b)*.

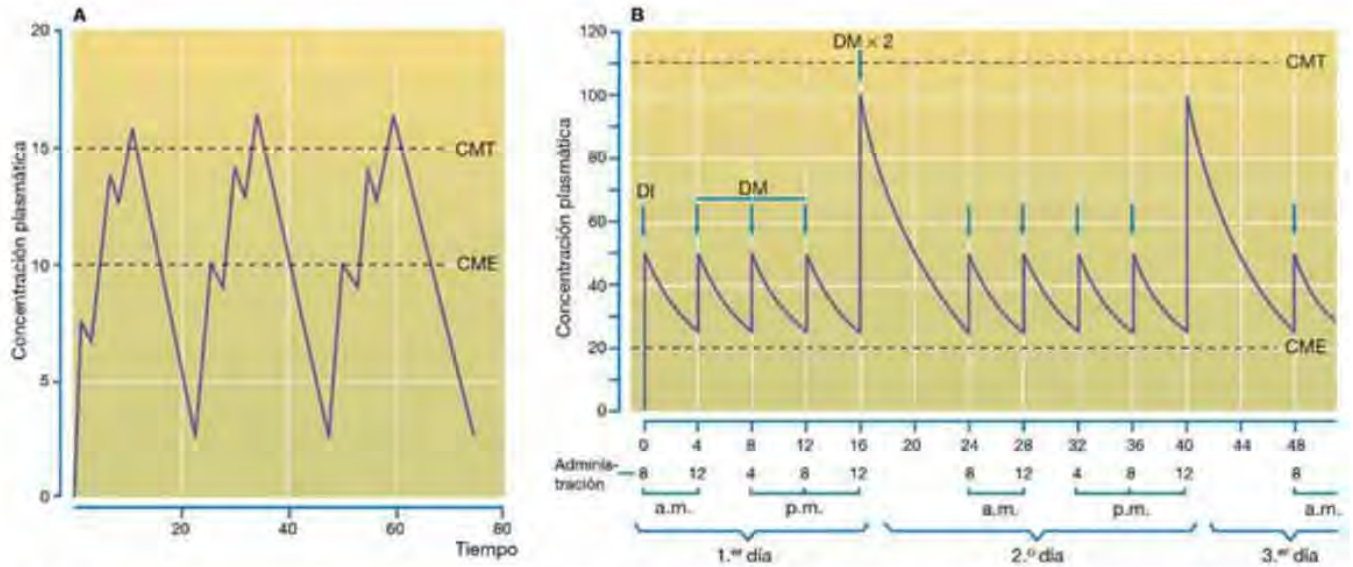


Figura 6-10 Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco de semivida corta a lo largo del día cuando, en lugar de administrarlo a las 8, 16 y 24 h, se administra a las 9, 15 y 21 h **(A).** Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco que se debe administrar cada 4 h, cuando se duplica la dosis de la noche para permitir un intervalo nocturno de 8 h **(B).**

(D · f en cada intervalo de administración, τ), y la salida aumenta conforme sube la concentración; cuando la cantidad eliminada en cada intervalo iguala a la dosis administrada, se alcanza el equilibrio. La tasa de administración (D · f/τ) equivale a la velocidad de infusión (Q). La principal diferencia con la infusión continua es que, en cada intervalo, la concentración fluctúa entre un máximo ($C_{máx}E$) y un mínimo ($C_{mín}E$), y esta fluctuación (*f*) puede expresarse como:

$$f = \frac{C_{máx}E - C_{mín}E}{C_{ss}E}$$

El factor de acumulación (R) es la relación entre la concentración alcanzada en la fase de nivel estable y la observada tras la primera dosis (v. fig. 6-9 B):

$$R = \frac{C_{ss\,máx}E}{C_{ss\,máx(1)}} = \frac{C_{ss\,mín}E}{C_{ss\,mín(1)}} = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

El factor de acumulación depende inversamente de la constante de eliminación; por ello, cuanto más lenta sea la eliminación del fármaco, mayor será su acumulación.

5.1. Dosis múltiples intravasculares

Por vía intravenosa (f = 1), y a semejanza de la infusión continua, el nivel estable medio (C_pE) es igual a:

$$C_pE = \frac{DM/\tau}{Cl}$$

El ajuste de la dosis se hará mediante una regla de tres: para aumentar (disminuir) CpE en una proporción, habrá que aumentar (disminuir) D/τ en esa misma proporción. Siguiendo el esquema temporal de la infusión continua, en cinco semividas se alcanza la fase estable; en ella el nivel medio estable puede calcularse dividiendo el AUC por el intervalo de administración (v. fig. 6-9 B):

$$CpE = AUC/\tau$$

Los niveles máximo y mínimo se relacionan mediante la ecuación:

$$C_{ss,mín}E = C_{ss,máx}E \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

y la fluctuación de la concentración plasmática (*f*) depende exclusivamente de la constante de eliminación y del intervalo de administración:

$$\ln(1-f) = -K_e \cdot \tau = -\frac{0{,}693 \cdot \tau}{t_{½e}}$$

Así pues, la fluctuación será tanto mayor cuanto mayores sean la constante de eliminación y el intervalo de administración. Si se necesita reducir la fluctuación, se deben utilizar fármacos con semivida larga o acortar el intervalo de administración. El acortamiento del intervalo sin variar el cociente D/τ (p. ej., al pasar de 1.000 mg de vancomicina cada 24 h a 500 mg cada 12 h) reduce la fluctuación sin modificar el nivel estable. Un intervalo de administración de una semivida producirá una fluctuación del 50%; intervalos mayores producirán fluctuaciones mayores (no siempre bien toleradas), mientras que intervalos menores de una semivida pueden mejorar la tolerabilidad.

En la práctica clínica puede ser difícil utilizar intervalos de administración demasiado cortos o distintos de los habituales de 6, 8, 12 y 24 h. En otros casos puede haber dificultad para fraccionar el preparado con el fin de administrar dosis iguales en cada toma, o no es posible mantener intervalos de administración homogéneos, por ejemplo, para respetar el descanso nocturno (fig. 6-10). Por otra parte, en los tratamientos crónicos se desea reducir a una o dos el número de tomas al día, por lo que se prefieren fármacos con una semivida mayor de 12 h, o se suelen desarrollar preparados de liberación mantenida en los que tienen una semivida más corta.

Influencia del cambio en los parámetros farmacocinéticos. Cuando se disminuye el intervalo de administración sin variar el cociente DM/τ, disminuyen las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas sin variar el nivel estable ni el tiempo en que se alcanza (fig. 6-11 A). Cuando disminuye el aclaramiento sin cambios en el volumen de distribución, hay un aumento del nivel estable; además, indirectamente aumenta la semivida, observándose

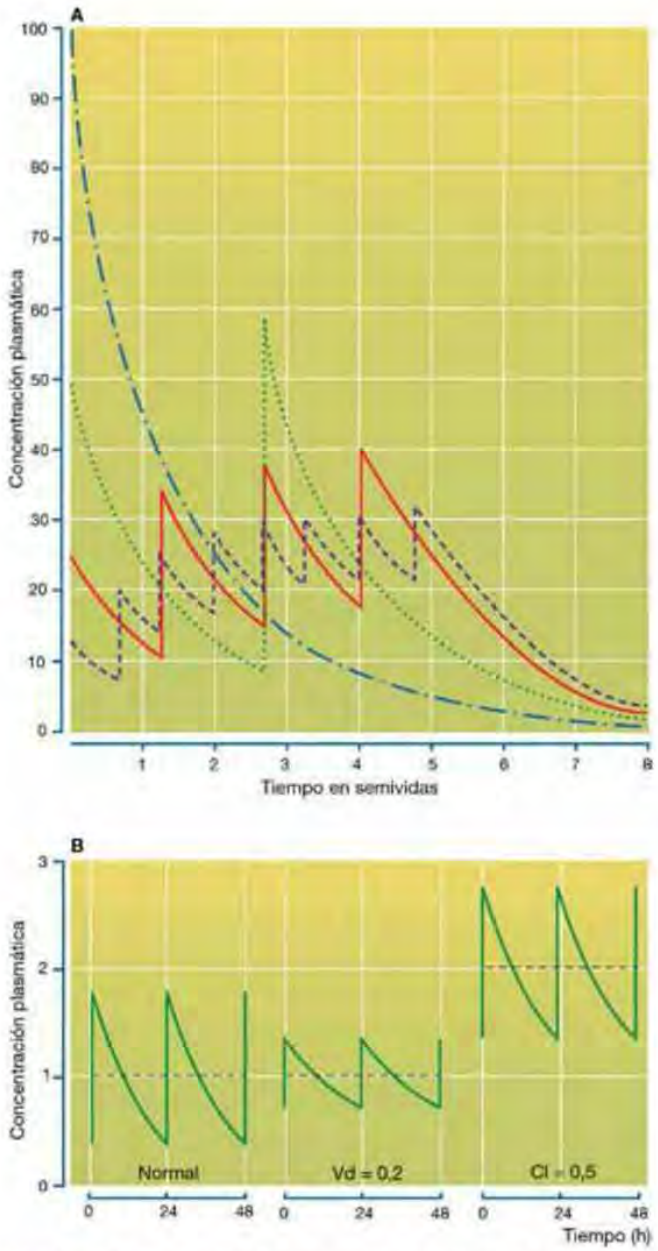


Figura 6-11 Dosis múltiples intravasculares: influencia de las variaciones en el intervalo de administración **(A)** y de un aumento del volumen de distribución al doble o una disminución en el aclaramiento a la mitad **(B)** sobre el nivel estable y la fluctuación de la concentración plasmática.

un aumento del tiempo que tarda en alcanzarse y una disminución de la fluctuación plasmática. Cuando aumenta el volumen de distribución sin cambiar el aclaramiento, no cambia el nivel estable, pero también aumenta la semivida, observándose un aumento del tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable y una disminución de la fluctuación (fig. 6-11 B). Por último, cuando el aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen de forma simultánea, se producirá un aumento del nivel estable, pero es posible que no cambie la semivida y, por lo tanto, es posible que no cambie el tiempo en que se alcanza ni la fluctuación.

5.2. Dosis múltiples extravasculares

Cuando la administración es extravascular, es posible que la fracción de absorción sea inferior a 1, por lo que debe tenerse en cuenta en el cálculo del nivel estable:

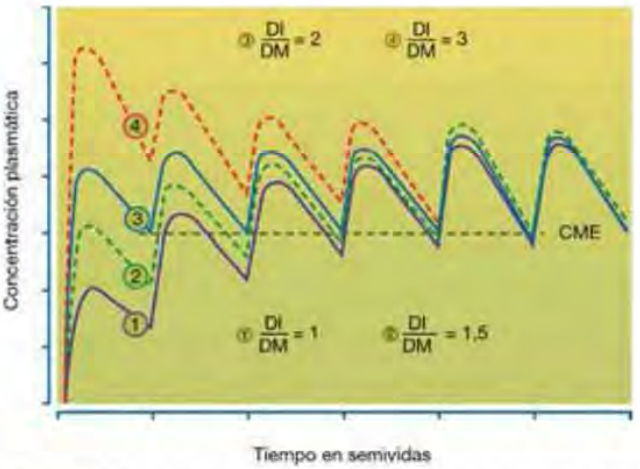


Figura 6-12 Dosis múltiples extravasculares con dosis inicial y sin ella. Obsérvese la influencia del cociente dosis inicial/dosis de mantenimiento (DI/DM) cuando el intervalo de administración es igual a una semivida de eliminación.

$$C_pE = \frac{DMf}{\tau Cl}$$

Por otra parte, el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable depende no solo de la constante de eliminación, sino también de la de absorción: cuando la absorción es rápida (más de 10 veces mayor que la eliminación), continúa considerándose que el nivel estable se alcanza en cinco semividas, pero, cuando es lenta, alarga el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable con respecto a la administración intravenosa. Igualmente, los fármacos con absorción lenta y preparados de liberación mantenida tendrán fluctuaciones menores respecto a la administración intravascular.

5.3. Dosis múltiples con dosis inicial

Tanto por vía intravascular como extravascular puede administrarse una dosis inicial para alcanzar una concentración terapéutica con mayor rapidez. Como regla general, cuando la dosis de mantenimiento se administra con un intervalo igual a una semivida de eliminación, se necesita una dosis inicial doble de la de mantenimiento para alcanzar una concentración máxima inicial equivalente al nivel estable (fig. 6-12).

Cuando el intervalo es menor que la semivida, se requiere una dosis inicial mayor que la de mantenimiento (p. ej., la dosis inicial de digoxina que tiene una semivida de 36 h y se administra cada 24 h es tres veces mayor que la de mantenimiento), mientras que, cuando el intervalo es mayor, no suele ser necesario administrar una dosis inicial (tabla 6-1).

Si el paciente ya estaba recibiendo el fármaco, la dosis inicial se sumará al nivel preexistente, por lo que la dosis inicial debe ser menor y debe calcularse a partir de la diferencia entre la concentración que se quiere alcanzar menos la existente. Cuando se utilizan fármacos con un índice terapéutico pequeño, en situaciones menos urgentes es preferible evitar las dosis iniciales, ya que pueden acompañarse de efectos secundarios. Incluso suele ser recomendable empezar el tratamiento con dosis de mantenimiento más bajas de lo habitual e incrementarlas de forma paulatina.

6. Cinética no lineal

6.1. Concepto de cinética no lineal

Todos los principios farmacocinéticos que se han descrito son aplicables a los fármacos con *cinética lineal*, es decir, aquellos en que los parámetros de absorción, distribución y eliminación permanecen

Tabla 6-1 Relación entre la dosis inicial y la dosis de mantenimiento para diferentes intervalos de administración en el modelo monocompartimental

Valor de τ	Relación DI/DM	
	Intravascular	Extravascular
0,5 $t_{1/2e}$	3,45	4,16
0,75 $t_{1/2e}$	2,46	2,65
1 $t_{1/2e}$	2	2,05
2 $t_{1/2e}$	1,33	1,33
3 $t_{1/2e}$	1,14	1,14
4 $t_{1/2e}$	1,07	1,07
5 $t_{1/2e}$	1,03	1,03
10 $t_{1/2e}$	1	1

Los valores extravasculares son aplicables cuando $K_a > 5\ K_e$

constantes y no varían en función de la dosis o la duración del tratamiento. En estas condiciones pueden utilizarse los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras una dosis única para diseñar una pauta de administración mediante infusión continua o dosis múltiples. En la cinética lineal, el cociente entre el nivel estable y la dosis de mantenimiento con la que se alcanza permanece constante, independientemente de la magnitud de la dosis o de la duración del tratamiento (fig. 6-13).

Cuando un fármaco tiene cinética no lineal, alguno de sus parámetros de absorción, distribución o eliminación varía con la dosis o con la duración del tratamiento, por lo que no se pueden extrapolar los parámetros obtenidos tras una dosis a la administración de dosis múltiples. La cinética no lineal puede ser:

a) *Cinética dosis-dependiente creciente:* el cociente nivel/dosis es mayor cuando se emplean dosis altas que con dosis más bajas (v. fig. 6-13 A).

b) *Cinética dosis-dependiente decreciente:* el cociente nivel/dosis es menor cuando se emplean dosis altas que con dosis más bajas (v. fig. 6-13 A).

c) *Cinética tiempo-dependiente:* el cociente nivel/dosis es diferente al inicio del tratamiento que cuando este lleva más tiempo (v. fig. 6-13 B).

En la tabla 6-2 se resumen los mecanismos que pueden producir una cinética no lineal y el tipo de cinética no lineal a que dan lugar.

6.2. Cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten

La cinética no lineal dependiente de la dosis de mayor riesgo es la de tipo Michaelis-Menten, que se produce cuando la concentración plasmática de un fármaco alcanza un valor que satura su metabolismo. En esta cinética, con concentraciones bajas, la eliminación es de orden 1, esto es, la cantidad eliminada por unidad de tiempo es proporcional a la concentración plasmática; cuando esta aumenta, se produce la saturación enzimática, y la eliminación pasa a ser de orden 0, esto es, la cantidad eliminada es constante, aunque la concentración aumente; en estos casos, el fármaco se elimina inicialmente de forma muy lenta, y, cuando la concentración desciende por debajo de la de saturación, vuelve a mostrar una cinética de orden 1 (fig. 6-14 A).

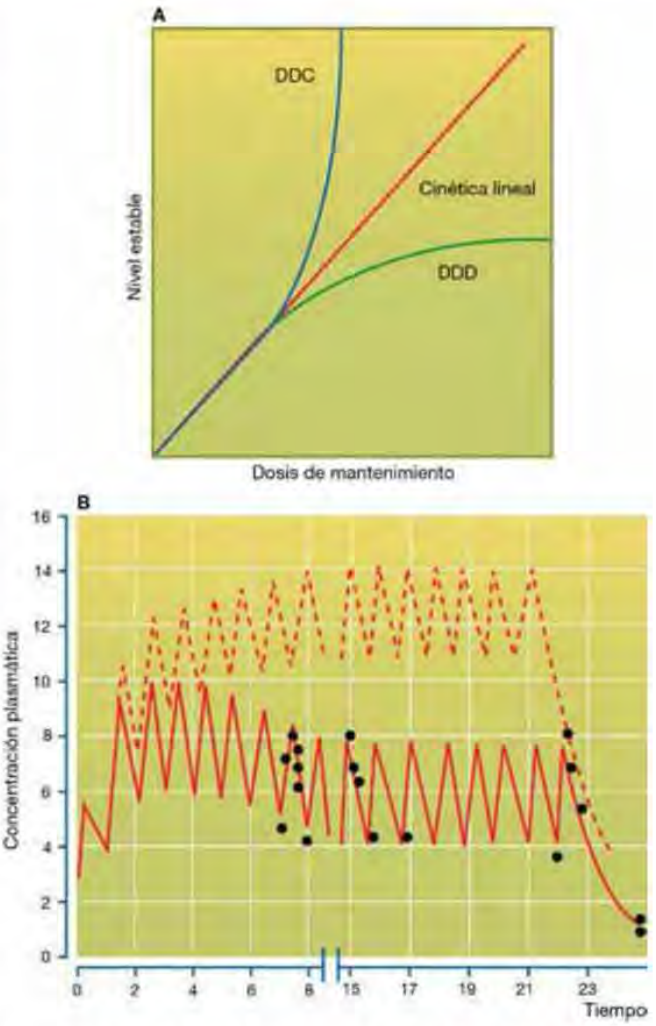


Figura 6-13 **A.** Cinética lineal, cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo creciente (DDC) y decreciente (DDD). **B.** Cinética no lineal dependiente del tiempo por autoinducción; obsérvese que el nivel estable alcanzado *(trazo continuo)*, es inferior al esperado en función de la primera dosis *(trazo discontinuo)*.

Esta velocidad de eliminación, que se corresponde con la dosis de mantenimiento (DM/t), depende de la dosis máxima del proceso ($D_{máx}$ o $V_{máx}$, que es la máxima cantidad que puede eliminarse) y de la constante de metabolismo (K_m corresponde a la concentración plasmática que se alcanza con la mitad de $D_{máx}$ [fig. 6-15 D]):

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{DM}{\tau} = \frac{D_{máx}}{K_m + C_p} \cdot C_p$$

Cuando la concentración es mucho menor que K_m, el denominador se asemeja a K_m y el conjunto $D_{máx}/K_m$ pasa a ser una constante que corresponde al aclaramiento; la velocidad de eliminación dependerá de esa constante y de C_p, pasando a ser una cinética de orden 1. Cuando la concentración es mucho más alta que K_m, el denominador se asemeja a C_p, por lo que la velocidad de eliminación será constante ($D_{máx}$ o $V_{máx}$), pasando a ser una cinética de orden 0. Teóricamente, todos los fármacos que se eliminan por metabolismo pueden presentar esta cinética de Michaelis-Menten, pero las concentraciones que se utilizan en terapéutica son mucho más bajas que las de saturación y solo se observa la cinética lineal de orden 1. Por ello, solo en algunos casos, como

Tabla 6-2 Mecanismos, consecuencias y ejemplos de cinética no lineal

1. Absorción
Saturación del transporte activo en la pared intestinal (DDD): riboflavina, ácido ascórbico, β-lactámicos, levodopa y ¿metotrexato?
Baja solubilidad (DDD): fenitoína y griseofulvina
Inducción de glucoproteína P (DDD, TD): tripanavir
Saturación del metabolismo intestinal (DDC): salicilamidas
Saturación del primer paso hepático (DDC): alprenolol, 5-fluorouracilo, hidralazina, nicardipino, propoxifeno, propranolol, salicilamida y verapamilo
Alteraciones del pH, flujo sanguíneo y vaciado gástricos
2. Distribución
Saturación de la unión a las proteínas plasmáticas (DDD): disopiramida, lidocaína, naproxeno, salicilatos y valproato
Saturación de la unión a los tejidos (DDC): azul de metileno
Saturación de la recaptación hepática (DDC): verde de indocianina
Saturación del transporte al LCR: benzilpenicilina
3. Eliminación
Saturación del metabolismo (DDC): alcohol, fenitoína, salicilatos, dicumarol, voriconazol, ¿teofilina?, ¿tiopental? y ¿ciclosporina?
Depleción de cofactor: paracetamol
Metabolitos inhibidores (DDC): dicumarol y lidocaína
Saturación de la secreción activa renal (DDC): mezlocilina y penicilina
Saturación de la reabsorción activa renal (DDD): riboflavina, cefapirina y ácido ascórbico
Saturación de la secreción biliar (DDC): yodipamida y bromosulftaleína
Saturación de la circulación enterohepática: cimetidina e isotretinoína
Autoinducción enzimática (TD): carbamazepina, salicilatos, clorpromazina, ¿fenitoína? y ¿rifampicina?
Autoinhibición (TD, DDC): claritromicina, clopidogrel

DDC: dependiente de la dosis de tipo creciente; DDD: dependiente de la dosis de tipo decreciente; TD: tiempo dependiente.

el de la fenitoína, los salicilatos y algunos anticoagulantes orales en los que las concentraciones terapéuticas están próximas a las de saturación, y en algunos casos de importantes intoxicaciones, se observa la cinética no lineal. En los casos en que el fármaco se elimina por diversos mecanismos, unos saturables y otros no (p. ej., los salicilatos), el aumento de la concentración plasmática por encima de la de saturación produce un cambio en la velocidad de eliminación, sin llegar a saturarse (fig. 6-14 B).

El aclaramiento del fármaco no permanece constante, ya que disminuye al aumentar la concentración plasmática (fig. 6-15 C) en función de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

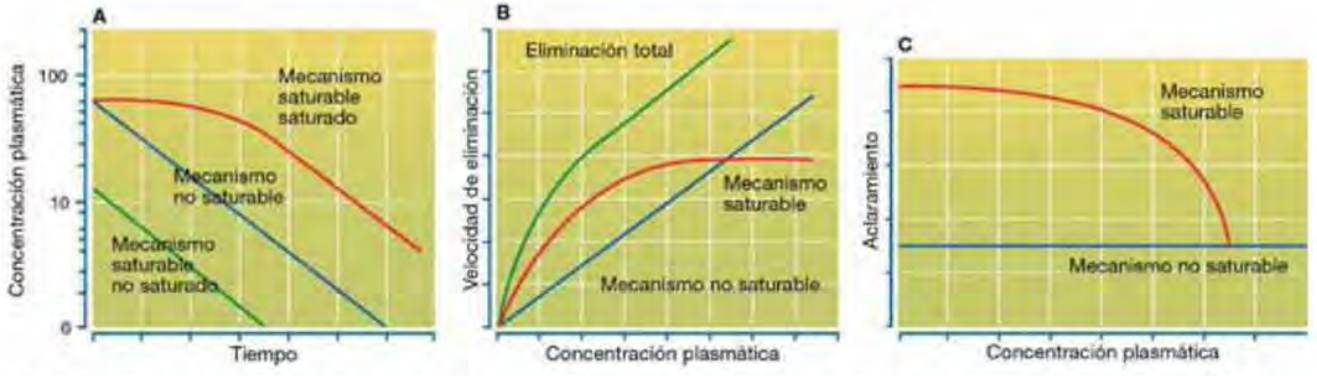


Figura 6-14 Consecuencias de la cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten sobre el curso temporal de la concentración plasmática **(A),** el número de moléculas eliminadas en la unidad de tiempo **(B)** y el aclaramiento **(C).**

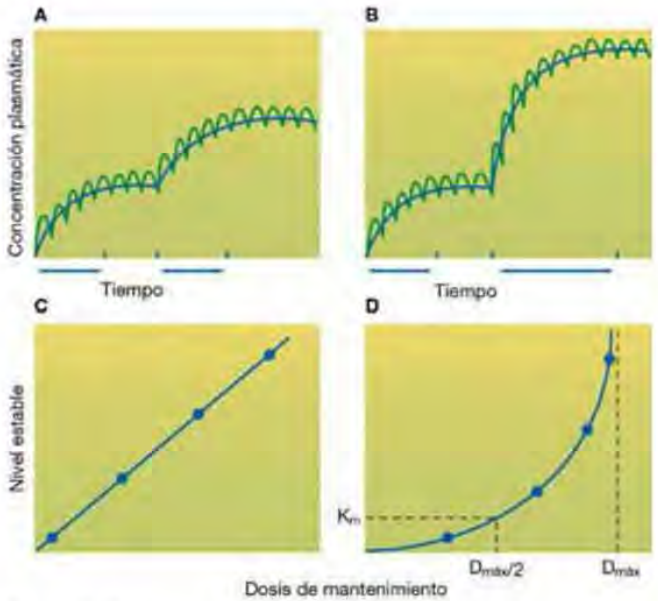


Figura 6-15 Consecuencias de la cinética lineal (**A** y **C**) y no lineal de tipo Michaelis-Menten (**B** y **D**) sobre el nivel estable y el tiempo en que se alcanza. Obsérvese que, al aumentar la dosis en la cinética no lineal, el nivel estable aumenta más de lo esperado y tarda más tiempo en alcanzarse.

$$D = \frac{D_{máx}}{K_m + C_F}$$

Como consecuencia, el nivel estable aumenta más de lo esperado si la cinética fuera lineal, es decir, que pequeños aumentos de la dosis se acompañan de un aumento desproporcionado del nivel estable (v. fig. 6-15), que puede producir efectos tóxicos. En sentido inverso, una ligera reducción de la dosis puede reducir excesivamente las concentraciones con riesgo de ineficacia. Esto origina una relación entre dosis y nivel de tipo curvilíneo (v. fig. 6-15 D), en la que el nivel estable depende de la dosis máxima y de la constante de metabolismo:

$$C_F = \frac{D \cdot K_m}{D_{máx} - D}$$

Por lo tanto, no se puede ajustar la dosis con una simple regla de tres como en la cinética lineal, sino que deben utilizarse nomogramas más complejos basados en la dosis máxima y en la constante de metabolismo, como el nomograma de Rambeck para el ajuste de la dosis de la fenitoína (v. fig. 29-5).

La disminución del aclaramiento produce también un alargamiento de la semivida de eliminación que hará que el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable cuando se utilizan dosis altas sea mayor que cuando se emplean dosis bajas (como sucede con la fenitoína) (v. fig. 6-15 B) y que, en caso de intoxicación, la concentración plasmática disminuya muy lentamente mientras se mantenga por encima de la de saturación, provocando que la desaparición de los efectos tóxicos sea muy lenta.

II. Curso temporal de los efectos: modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos

1. Relación entre concentración plasmática y efecto

Como se describió anteriormente, la variabilidad en la respuesta a los fármacos se debe a numerosos factores relacionados con el paciente, su enfermedad y tratamiento, que pueden alterar la relación entre dosis y concentración plasmática o la relación entre concentración plasmática y efecto (fig. 6-16). Los factores que alteran la

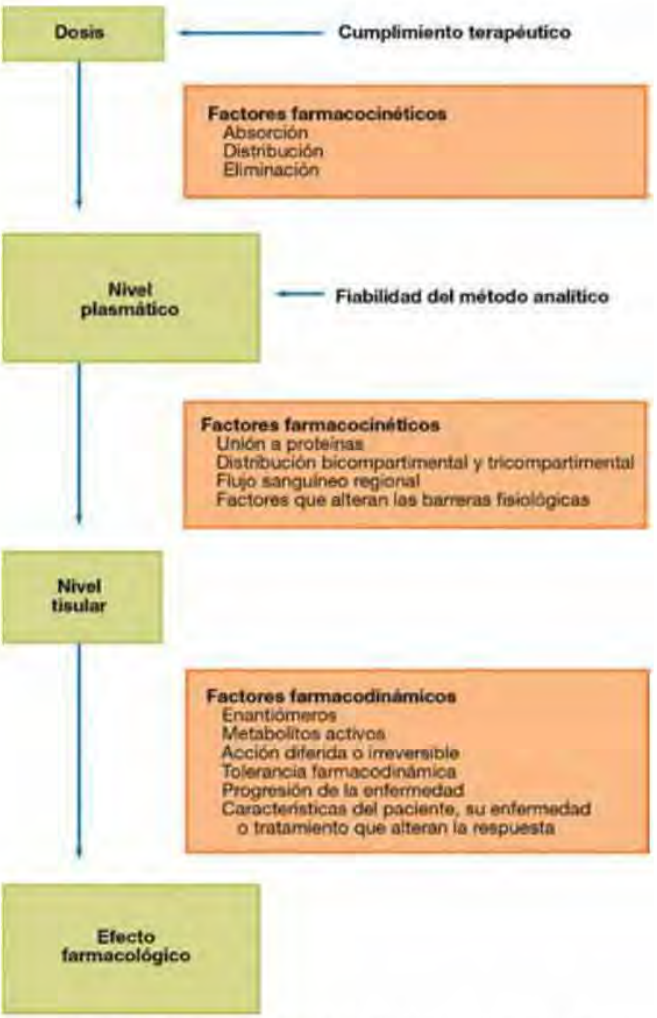


Figura 6-16 Relación entre la dosis de un fármaco y sus efectos, y factores que la alteran. La determinación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos puede ser útil para individualizar el tratamiento cuando los factores que alteran la relación entre la dosis y el nivel plasmático son más importantes que los que alteran la relación entre el nivel plasmático y el efecto.

relación entre dosis y concentración plasmática influyen sobre la absorción, distribución y eliminación de los fármacos, analizadas en el capítulo 4; influyen en el curso temporal de la concentración plasmática y son los que con más frecuencia modifican la respuesta a los fármacos. Su influencia puede ser prevista mediante estudios poblacionales que la cuantifican en subgrupos concretos y la incluyen en los modelos farmacocinéticos, y ser controlada de forma más directa mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco en un paciente concreto.

Pero, además, la respuesta a los fármacos depende de la presencia de factores farmacocinéticos que alteran la relación entre las concentraciones plasmáticas y tisulares, y de factores farmacodinámicos que alteran la relación entre las concentraciones tisulares y los efectos. La influencia de estos factores es más difícil de prever y controlar, y su existencia puede hacer que una misma concentración plasmática no produzca el mismo efecto y que el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco no se corresponda con el de sus efectos.

La disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y de la concentración tisular sucede en la distribución

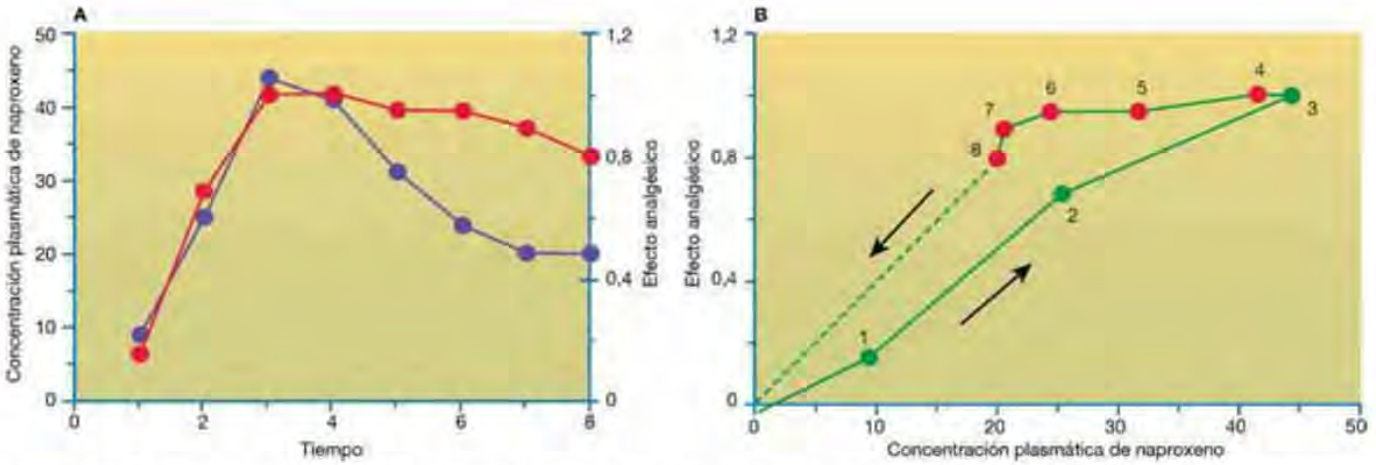


Figura 6-17 **A.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de naproxeno *(azul)* y de su efecto analgésico *(rojo)*. Nótese el retraso que se produce en el efecto respecto a las concentraciones plasmáticas, debido a que el efecto tiene lugar en el compartimento periférico. **B.** Histéresis: la relación entre la concentración plasmática y el efecto es oblonga y antihoraria. Nótese que la misma concentración produce diferentes efectos a distintos tiempos. Los números en **B** indican las horas de extracción. *(Tomado de Tozer y Rowland, 2006.)*

bicompartimental y tricompartimental, o en la acumulación de metabolitos activos. También producen disociación entre el curso temporal de las concentraciones y de los efectos otros factores farmacodinámicos, como el intervalo de la curva dosis-efecto que se maneje, la acción sobre mediadores fisiológicos, el desarrollo de tolerancia farmacodinámica o los efectos prolongados o irreversibles. En estos casos, el empleo de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos puede ayudarnos a controlar dichas disociaciones.

2. Factores que alteran la relación entre concentración plasmática y concentración tisular

Una determinada concentración plasmática puede producir mayor o menor concentración en el lugar de acción del fármaco, dependiendo de la presencia de factores farmacocinéticos que influyan en el acceso del fármaco a los tejidos. Estos factores son:

a) *Alteraciones en la unión a las proteínas del plasma.* Del fármaco que circula en sangre, es la forma libre la que alcanza los tejidos efectores. En los casos en que el fármaco se encuentra muy unido a proteínas del plasma, aquellos factores que disminuyan dicha unión, sobre todo si su efecto puede ser variable y/o impredecible (insuficiencia renal, agentes desplazantes), harán que, al haber mayor proporción de fármaco libre, aumente la concentración tisular y, por tanto, los efectos sean más intensos de lo esperado para esa concentración plasmática. Una forma de evitar esta interferencia es medir la concentración libre del fármaco en plasma o, en su defecto, la concentración salival que suele reflejarla (v. cap. 4).

b) *Cambios del flujo sanguíneo regional.* La insuficiencia cardíaca reduce la perfusión de algunos tejidos, lo que produce elevadas concentraciones plasmáticas que pueden originar efectos tóxicos en órganos con circulación preservada, como el cerebro o el corazón, acompañados de bajas concentraciones tisulares y efectos en otros tejidos cuya irrigación esté reducida.

c) *Cambios en la permeabilidad de barreras fisiológicas.* La inflamación de las meninges aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) a algunos fármacos. Asimismo, la acidosis reduce el grado de ionización de fármacos ácidos, como los barbitúricos o los salicilatos, favoreciendo su acceso al sistema nervioso central (SNC). De igual forma, el acceso al SNC o a las neuronas mediante procesos de transporte activo puede alterarse si hay competidores.

2.1. Distribución bicompartimental y tricompartimental de los fármacos

Como se ha descrito en el capítulo 4, cuando se administra una dosis única de un fármaco con distribución *bicompartimental* por vía intravenosa, y el efecto se produce en el compartimento periférico, hay una disociación entre las concentraciones plasmáticas elevadas y las bajas concentraciones tisulares que se observan al comienzo de la fase distributiva, mientras que en la fase posdistributiva el curso temporal de la concentración plasmática y tisular es paralelo (v. fig. 4-12 A). Si el fármaco actúa en el compartimento periférico, la monitorización de la concentración plasmática en la fase posdistributiva (con los compartimentos en equilibrio) permite evitar la disociación entre la concentración plasmática y el efecto.

Cuando se representa gráficamente la relación entre la concentración plasmática de un fármaco con retraso en su acceso a su lugar de acción y el efecto, puede observarse, en lugar de una relación lineal, una relación circular en sentido contrario a las agujas de un reloj que se denomina *histéresis*. Dado que el efecto continúa aumentando o se mantiene mientras la concentración del fármaco disminuye, se observa que la misma concentración produce un efecto menor cuando está aumentando que cuando está disminuyendo (fig. 6-17). Para predecir el curso temporal del efecto se utiliza el modelo farmacocinético denominado *modelo del compartimento efecto*, en el que se calcula el curso temporal de la concentración del fármaco en la biofase.

El modelo del compartimento efecto se ha utilizado para explicar el retraso en el efecto analgésico del naproxeno, el efecto hipertensor de la noradrenalina, el efecto de los bloqueadores de la placa motriz y el efecto anestésico de barbitúricos, benzodiazepinas y opiáceos respecto a sus concentraciones plasmáticas. El modelo farmacocinético del compartimento efecto asociado al modelo farmacodinámico sigmoide ha sido especialmente útil para dosificar el midazolam, al demostrar que su potencia era 5,5 veces mayor que la del diazepam y que la semivida del curso temporal de los efectos era tres veces mayor que la del diazepam, lo que sugiere que, cuando se administren dosis múltiples de midazolam, deben espaciarse más que las del diazepam.

Cuando se administran dosis múltiples de un fármaco con distribución *tricompartimental* y el efecto se produce en el compartimento periférico profundo, hay una disociación entre el momento en que se alcanza la máxima concentración plasmática y el momento en que se observa la máxima

concentración tisular y el máximo efecto; de igual forma, cuando se suspende la administración del fármaco, desaparece antes la concentración plasmática que los efectos (v. fig. 4-12 B). Por ejemplo, la acción antineoplásica del metotrexato se prolonga, aunque sus concentraciones plasmáticas sean indetectables.

3. Factores que alteran la relación entre concentración tisular y efecto

Una determinada concentración del fármaco en la biofase puede producir un efecto mayor o menor, dependiendo de la presencia de factores farmacodinámicos que alteren la respuesta (v. fig. 6-16):

a) *Enantiómeros.* Algunos fármacos tienen enantiómeros con características farmacodinámicas distintas (p. ej., isómeros R y S de diversos fármacos) y tienen actividades diferentes. Además, pueden tener características farmacocinéticas distintas, por lo que los factores que afecten más a un enantiómero que al otro cambiarán la proporción entre ambos. Puesto que habitualmente se administra una mezcla racémica y se determinan simultáneamente ambos enantiómeros, la existencia de esos factores producirá una relación deficiente entre la concentración conjunta de ambos y sus efectos.

b) *Metabolitos activos.* Cuando los metabolitos activos contribuyen significativamente al efecto farmacológico, los factores que cambien la proporción de metabolitos activos respecto al fármaco inalterado pueden modificar, de forma sustancial, la relación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco original y sus efectos.

c) *Acción diferida, prolongada o irreversible.* Produce una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos.

d) *Resistencia adquirida, tolerancia farmacodinámica e hipersensibilidad.* El desarrollo de resistencia a un antibiótico o a un antineoplásico hará que concentraciones que eran eficaces dejen de serlo. De igual forma, la tolerancia farmacodinámica hará que disminuya o desaparezca el efecto inicial y que se necesiten dosis mayores para conseguirlo (p. ej., la acción analgésica de un opiáceo). Por el contrario, la supresión brusca de los bloqueadores β produce una respuesta exagerada a los simpaticomiméticos como consecuencia del aumento en el número de receptores secundario al bloqueo mantenido.

e) *Progresión de la enfermedad.* Las enfermedades crónicas pueden tener un curso natural de agravamiento, pese a la presencia en los tejidos de concentraciones de fármaco, que dejan de ser eficaces; lo contrario sucede en las enfermedades agudas que tengan un curso temporal hacia la resolución.

f) *Características fisiológicas, patológicas y iatrogénicas.* Hay características del paciente, su enfermedad y tratamiento que alteran no solo las características farmacocinéticas de un fármaco, sino también la respuesta a este. Por ejemplo, la respuesta a una determinada concentración plasmática de digoxina no es igual en el recién nacido que en el adulto, en un paciente con insuficiencia cardíaca que en otro con fibrilación auricular, ni cuando se utiliza sola que cuando se asocia con amiodarona. Estos factores farmacodinámicos que alteran la respuesta a los fármacos se comentan con más detalle en los capítulos siguientes.

3.1. Cinética de los metabolitos

La mayor parte de los metabolitos tiene poco interés farmacocinético, pero hay metabolitos cuya farmacocinética tiene relevancia clínica, porque son metabolitos activos capaces de producir efectos terapéuticos o tóxicos, o por su capacidad de modificar la farmacocinética del fármaco original.

El curso temporal de los efectos dependerá de la suma del curso temporal de las concentraciones del fármaco original y de los metabolitos activos. La importancia clínica de estos depende de su actividad intrínseca y de la concentración plasmática que alcanzan en relación con el fármaco original.

La farmacocinética de los metabolitos puede ser más variable que la del fármaco original, ya que depende de la variabilidad en su formación (es decir, de los factores que alteran el metabolismo del fármaco original) y de la variabilidad en su propia eliminación. De hecho, la toxicidad de algunos fármacos es más frecuente cuando hay mayor formación del metabolito (p. ej., aumento de epoxi-carbamazepina al asociar inductores metabólicos a la carbamazepina) o disminución de su eliminación (acumulación de N-acetil procainamida o de norpetidina en pacientes con insuficiencia renal).

La constante de eliminación de los fármacos (K_e) incluye la constante de metabolismo (K_{met}) y la constante de excreción por otras vías (K_{ex}). De igual forma, la constante de eliminación de un metabolito activo ($K_{e[m]}$) incluye su eliminación por metabolismo ($K_{met[m]}$) y por otras vías ($K_{ex[m]}$).

Cuando se administra una inyección intravenosa rápida de un fármaco, el curso temporal de la concentración plasmática del metabolito aumentará al principio, en un proceso dependiente de la constante de formación de metabolito, y disminuirá después, con una velocidad regida por la constante de eliminación del metabolito, consecuencia de su aclaramiento y su volumen de distribución; el AUC del metabolito depende de la fracción del fármaco que se metaboliza y del aclaramiento. Lo más habitual es que el aclaramiento de los metabolitos sea mayor que el del fármaco original y que su volumen de distribución sea menor, por lo que la constante de eliminación de los metabolitos es alta; en estos casos, el AUC del metabolito es menor que el del fármaco original y el descenso de la concentración plasmática está limitado por la velocidad de formación, lo que hace que sea paralelo al descenso de la concentración plasmática del fármaco original (fig. 6-18 A). Cuando el aclaramiento del metabolito es menor que el del fármaco original, su AUC será mayor y el descenso de su concentración plasmática más lento que el del fármaco original (fig. 6-18 B). Cuando un fármaco con primer paso importante se administra por vía oral, aumenta la fracción de la dosis del fármaco que pasa a metabolitos y, por lo tanto, estará aumentada el AUC del metabolito y reducida la del fármaco original respecto a la vía intravenosa. Si el metabolito es inactivo, el efecto por vía oral será menor que por vía intravenosa; por el contrario, la administración oral de un profármaco, que requiere metabolizarse para volverse activo, puede conseguir efectos más rápidos e intensos que la administración intravenosa.

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco, el nivel estable de su metabolito dependerá de la fracción del fármaco que pase a dicho metabolito y de su aclaramiento. Cuando la constante de eliminación del metabolito es mayor que la del fármaco original, estará limitada por la velocidad de formación, por lo que tanto el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable como el descenso de las concentraciones tras finalizar la infusión serán los del fármaco original (fig. 6-18 C). Por el contrario, cuando la constante de eliminación del metabolito es menor, tardará más tiempo en alcanzar el nivel estable y más tiempo en eliminarse, como sucede con el fenobarbital, derivado de la primidona, o el nordiazepam, derivado del diazepam (fig. 6-18 D).

La existencia de metabolitos activos puede alterar la relación entre la concentración en la biofase y el efecto. Por ejemplo, cuando se analizó la relación entre las concentraciones en la biofase de quinidina y sus efectos sobre el espacio QT mediante el modelo farmacocinético del compartimento efecto y un modelo farmacodinámico lineal, se observó que, para cualquier concentración de quinidina, el efecto era mayor por vía oral que por vía intravenosa, debido a los metabolitos activos formados en el primer paso hepático.

3.2. Influencia de la curva dosis-efecto sobre el curso temporal de los efectos

El efecto de la mayor parte de los fármacos es reversible y depende del número de receptores ocupados por el fármaco y de su actividad intrínseca (v. cap. 2). En este modelo, la ocupación de receptores

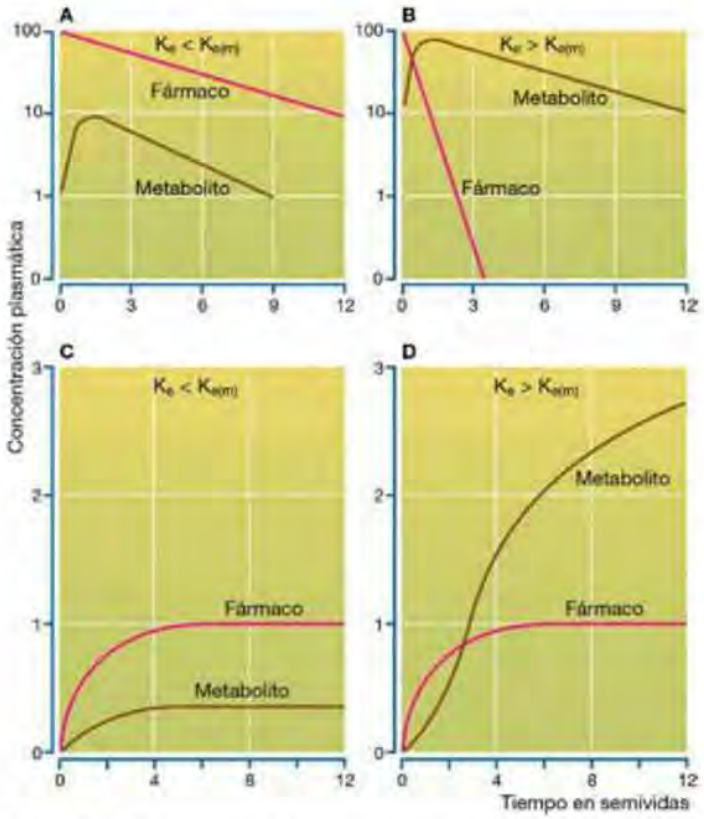


Figura 6-18 Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y de su metabolito tras la administración de una dosis en inyección intravenosa rápida (**A** y **B**) y tras una infusión continua (**C** y **D**), cuando el metabolito se elimina más deprisa (**A** y **C**) y más despacio (**B** y **D**) que el fármaco.

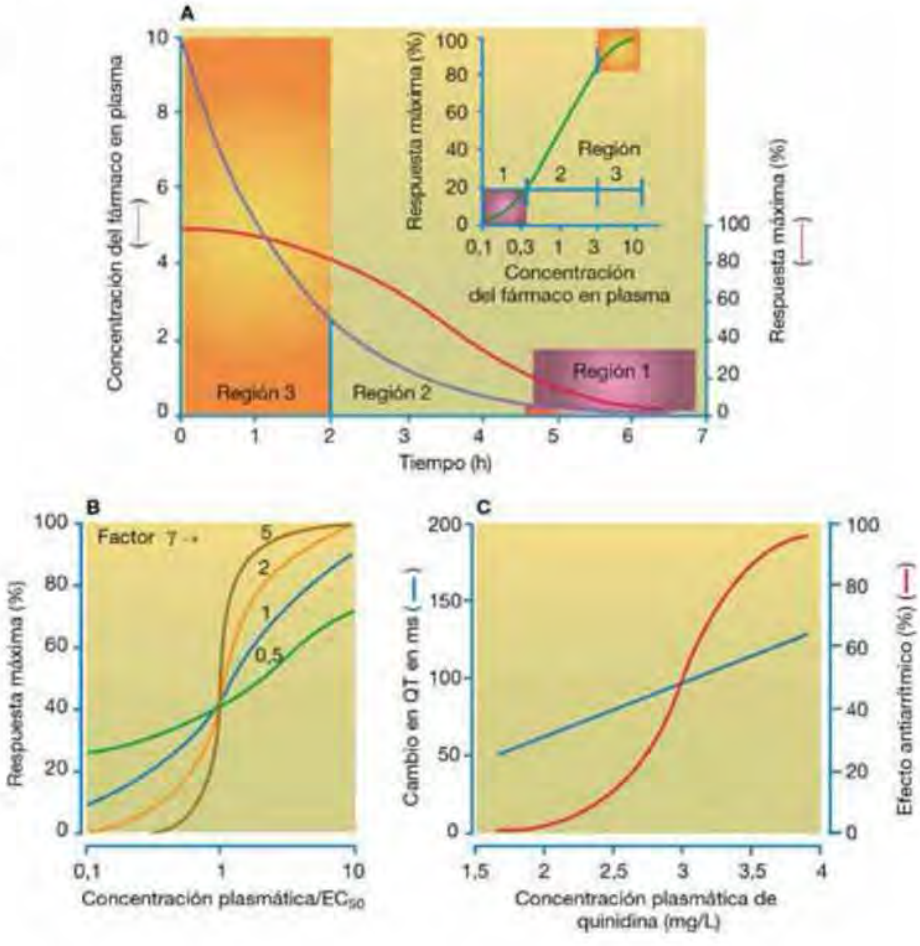
depende de la concentración de fármaco, y el efecto de un fármaco es proporcional a su unión a los receptores (como sucede en la mayor parte de los fármacos); el efecto puede expresarse en función del efecto máximo ($E_{máx}$) y de la concentración eficaz 50 (EC_{50}) mediante la ecuación de Hill:

$$\text{Efecto} = \frac{E_{máx} \cdot [F]^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + [F]^{\gamma}}$$

El exponente γ es un parámetro empírico que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto (fig. 6-19 B). Esta ecuación se ha utilizado tanto para relacionar la concentración plasmática en la fase de equilibrio como en la biofase (estimada mediante el modelo del compartimento efecto descrito en el apartado de la distribución bicompartimental) con el efecto del fármaco.

En la figura 6-19 A se representa la relación entre el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco y el curso temporal de sus efectos expresado como porcentaje del efecto máximo. Puede verse que, mientras la concentración plasmática disminuye a la mitad en cada semivida, los efectos disminuyen mucho más lentamente: el descenso es mínimo entre el 100 y el 80% del efecto máximo; disminuyen linealmente entre el 80 y el 20% (el 15% en cada semivida) y solo disminuyen de forma exponencial (en paralelo a las concentraciones plasmáticas) cuando están por debajo del 20% del efecto máximo. Así pues, se producirá una disociación entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos cuando se alcance una concentración que produzca un efecto mayor del 20% del máximo. Por ejemplo, la EC_{50} del propranolol (que tiene una semivida de 4 h) es de 10 μg/L, y la concentración que se alcanza tras una dosis única es de 320 μg/L, es decir, 32 veces su EC_{50}; en 24 h, la concentración de propranolol disminuye más de 60 veces, mientras que su efecto solo disminuye tres veces (del 97 al 33%). También puede verse en la figura 6-19 por qué, cuando se alcanza más del 80% del efecto máximo, el aumento en la dosis del fármaco no consigue un efecto más intenso, sino más prolongado.

Figura 6-19 A. Curso temporal de la concentración plasmática y de los efectos de un fármaco para un fármaco con un factor γ de 1: en la región 3 (por encima del 80% del efecto máximo), la concentración plasmática baja de forma importante con mínimos cambios en los efectos; en la región 2 (entre el 20 y el 80% del efecto máximo), la concentración plasmática disminuye de forma exponencial y los efectos linealmente; en la región 1 (por debajo del 20% del efecto), tanto la concentración plasmática como los efectos disminuyen de forma exponencial. **B.** El factor γ refleja la pendiente de la curva dosis-efecto. **C.** La curva dosis-efecto de la quinidina sobre el espacio QT tiene una pendiente menor que la de su efecto antiarrítmico, ya que las arritmias de reentrada se eliminan con un cambio crítico del espacio QT.



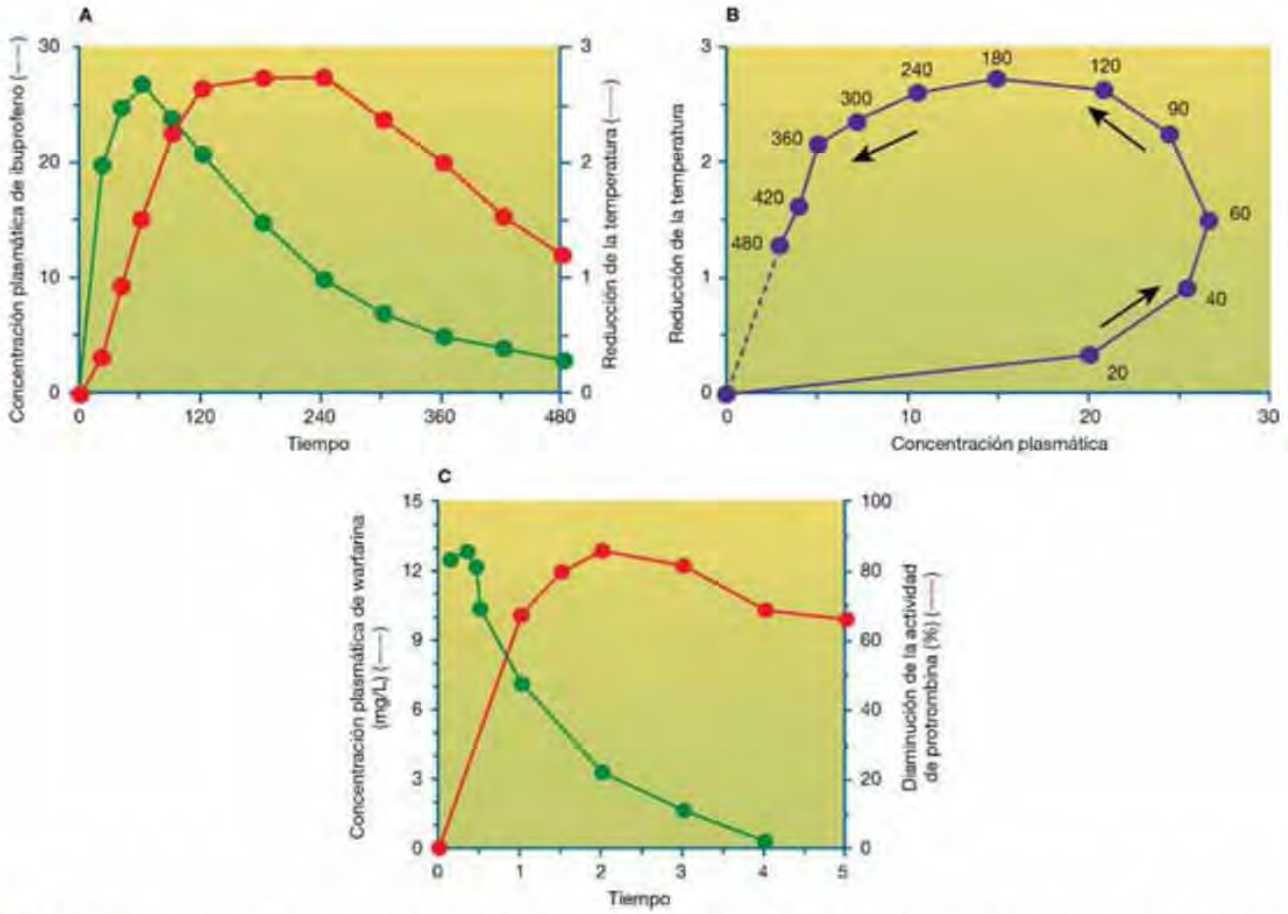


Figura 6-20 Disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática de ibuprofeno y de su efecto sobre la temperatura **(A)** y relación circular antihoraria de la concentración plasmática de ibuprofeno con el efecto sobre la temperatura (**B:** los números indican los minutos de la extracción); y disociación entre las concentraciones plasmáticas de warfarina y sus efectos sobre la actividad de protrombina tras una dosis **(C).** *(Tomado de Tozer y Rowland, 2006.)*

El exponente γ que refleja la pendiente de la curva dosis-efecto es habitualmente de 1 a 3. Cuando el exponente γ es igual a 1, el modelo descrito previamente asume que para conseguir un cambio en el efecto del 20 al 80% del efecto máximo se necesita aumentar la concentración plasmática 16 veces (de 0,25 a cuatro veces la EC_{50}). Sin embargo, cuando γ es igual a 10, la pendiente es mucho más pronunciada, bastando doblar la concentración plasmática para conseguir un cambio espectacular en el efecto (p. ej., con algunos antiarrítmicos). En la figura 6-19 B puede verse la influencia de γ sobre la pendiente de la curva dosis-efecto y, en la figura 6-19 C, la diferencia entre la pendiente del efecto de la quinidina sobre el espacio QT y sobre el efecto antiarrítmico.

3.3. Efectos sobre mediadores fisiológicos

La unión del fármaco al receptor da lugar a una cadena de procesos que produce el efecto farmacológico. Habitualmente, estos procesos son tan rápidos que el efecto se produce inmediatamente después de la fijación del fármaco al receptor, por lo que el efecto sigue de forma inmediata a los cambios de concentración del fármaco junto al receptor. Pero hay muchos fármacos cuya acción se debe a que influyen en la formación o degradación de un mediador fisiológico al que realmente se debe el efecto, por lo que el curso temporal del efecto dependerá de la cinética del mediador. Un ejemplo es el retraso del efecto antitérmico del ibuprofeno respecto a sus concentraciones plasmáticas (fig. 6-20 A). Cuando se representa la relación entre la concentración plasmática de ibuprofeno y la reducción de la temperatura, se observa un círculo antihorario (fig. 6-20 B), que no es de origen farmacocinético (como lo era en la distribución multicompartimental), sino farmacodinámico (retraso en la respuesta debido a los mecanismos que regulan la temperatura). Otro ejemplo característico es el de los anticoagulantes orales, que inhiben la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K. Aunque la inhibición de la síntesis es inmediata, no se verá el efecto anticoagulante mientras no desaparezcan los factores existentes en función de sus propias $t_{1/2}$ de eliminación de unas 14 h, es decir, unos 2 días (fig. 6-20 C). Por lo tanto, el comienzo del efecto dependerá de la $t_{1/2}$ de eliminación del mediador, y la desaparición del efecto, de su velocidad de síntesis.

Este modelo de efectos indirectos puede explicar el retraso en observar el efecto máximo de algunos fármacos mejor que el modelo del compartimento efecto, especialmente cuando este retraso es mayor que unos pocos minutos.

3.4. Otras causas de disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y el efecto

Cuando se administra una infusión continua o dosis múltiples de un fármaco para el que se desarrolla *tolerancia farmacodinámica aguda,* sea por acumulación de un metabolito que inhiba el efecto del fármaco o por la puesta en marcha de un mecanismo fisiológico de compensación, puede verse el efecto máximo antes de que se haya alcanzado el nivel estable. Los mecanismos compensadores pueden afectar más a unos efectos que a otros.

Los fármacos con *acción prolongada o irreversible* producen también una disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos. Por ejemplo, el efecto postantibiótico prolonga el efecto de algunos antibióticos sobre algunos gérmenes más allá de su concentración plasmática, lo que permite que, en algunas infecciones, puedan administrarse aminoglucósidos cada 24 h, a pesar de tener una semivida de 2 a

3 h. De igual forma, el efecto inhibidor de la secreción ácida del omeprazol se prolonga más allá de sus concentraciones, el efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico se prolonga durante días y la inhibición irreversible de un organofosforado sobre la acetil colinesterasa se prolongará, más allá de su concentración plasmática, hasta que se sintetice una nueva enzima.

En otros casos, el efecto depende de la acumulación de un balance positivo o negativo diario, como sucede con la pérdida de sodio de los diuréticos. Asimismo, algunos efectos terapéuticos y tóxicos se relacionan más con una prolongada exposición al fármaco que con el curso temporal de su concentración plasmática, como sucede con la eficacia del oro en la artritis reumatoide o con la mielosupresión producida por algunos antineoplásicos, como el metotrexato.

De forma indirecta, pueden incluirse también en este apartado los fármacos que son eficaces con una sola dosis. Por ejemplo, el descenso de la concentración plasmática de ácido acetilsalicílico tras administrar una dosis única en una cefalea, de un β-adrenérgico en una crisis de asma, de un AINE en una crisis gotosa, de nitroglicerina en una crisis anginosa o de una benzodiazepina en una crisis convulsiva no se acompaña necesariamente de la reaparición de los síntomas.

III. Monitorización de las concentraciones de fármacos en terapéutica

La *monitorización de fármacos* en terapéutica o control del tratamiento farmacológico es la evaluación de la respuesta (eficacia y toxicidad) al tratamiento en la práctica clínica. Solo los fármacos con índice terapéutico alto (p. ej., penicilinas) permiten utilizar dosis altas (eficaces en todos los pacientes) sin efectos tóxicos (fig. 6-21 A); en los demás casos se necesita individualizar el tratamiento farmacológico y adaptarlo a las necesidades de cada paciente. Habitualmente se utilizan criterios clínicos, aumentando la dosis hasta que se consigue la eficacia deseada o aparece toxicidad. Este método es el más indicado en situaciones en las que se pueden valorar fácilmente los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos, como sucede con los analgésicos. En algunas ocasiones, la utilización de criterios clínicos no es fácil o posible y, en su lugar, se controlan constantes vitales (como la presión arterial en el tratamiento antihipertensor) o parámetros bioquímicos (como la actividad de protrombina en el tratamiento con anticoagulantes orales o la glucemia en el tratamiento antidiabético). Cuando no es posible emplear estos criterios, pueden utilizarse las concentraciones plasmáticas de los fármacos para individualizar el tratamiento como un aspecto más del control del tratamiento farmacológico.

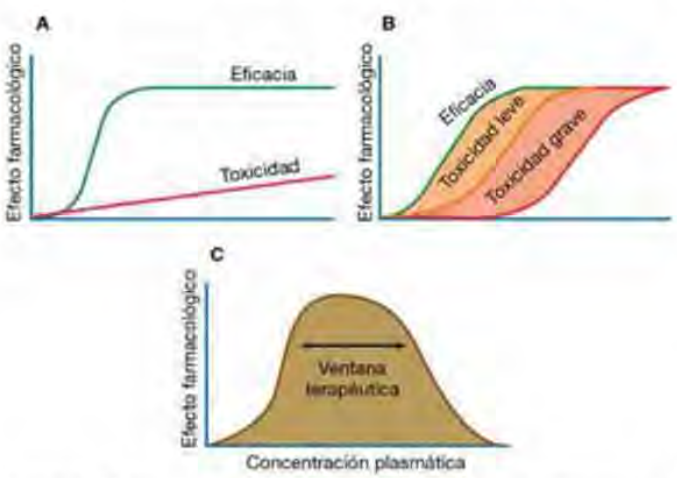


Figura 6-21 Relación nivel-efecto y conveniencia de la monitorización. Las penicilinas alcanzan su máxima eficacia con escasa toxicidad y no requieren monitorización **(A).** Con digoxina, teofilina, aminoglucósidos o antiepilépticos empieza a observarse toxicidad leve o grave antes de alcanzar la máxima eficacia, pero hay un intervalo óptimo en el que se consigue una buena eficacia con escasa toxicidad **(B).** Con antidepresivos y neurolépticos puede disminuir la eficacia al aumentar la dosis **(C).**

Con frecuencia se utiliza indistintamente el término de concentración y nivel. Sin embargo, el término «nivel» se utiliza en monitorización de fármacos para referirse no a cualquier concentración, sino a la concentración de las muestras extraídas en las condiciones concretas en las que se estableció el intervalo óptimo, que suele ser en la fase del nivel estable y antes de la primera dosis de la mañana (nivel mínimo o valle). También se utiliza frecuentemente el término de nivel plasmático, pero, con frecuencia, se determinan los niveles séricos y, en algunos inmunosupresores, los niveles sanguíneos.

La *monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos* no está justificada para todos los fármacos ni en todos los pacientes o circunstancias, sino solo en aquellos casos en que el beneficio de la determinación supera su coste. Para que la monitorización de un fármaco esté justificada, debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles, unos requisitos que hagan pensar que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente (tabla 6-3).

1. Requisitos para que la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos sea útil

1.1. Que sea necesaria

Debe haber un objetivo clínico que no pueda atenderse con procedimientos más adecuados.

a) *Necesidad de asegurar la eficacia.* Cuando el éxito o el fracaso de un tratamiento es vital (infecciones graves, arritmias, etc.), no es posible aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta clínica. Por ejemplo, en un paciente inmunodeprimido con una infección grave no se puede administrar una dosis baja de un antibiótico para aumentarla posteriormente si no es suficiente, y, en el caso de un trasplante, lo que se pretende es prevenir su rechazo.

b) *Necesidad de prevenir la toxicidad.* En general, no parece razonable tener que llegar a producir efectos tóxicos para saber que se ha alcanzado el techo terapéutico de un fármaco, pero debe evitarse especialmente cuando la toxicidad puede ser grave (arritmias por procainamida, mielosupresión por metotrexato) o irreversible (ototoxicidad por aminoglucósidos).

c) *Dificultad para valorar clínicamente la eficacia.* Un ejemplo de esta dificultad es la utilización profiláctica de los fármacos, como sucede con los antiarrítmicos en la prevención de arritmias graves, o del litio en la profilaxis de la enfermedad maniacodepresiva. Otras veces, la valoración clínica es excesivamente lenta (p. ej., una epilepsia con pocas crisis al año) o compleja (como la valoración de muchos cuadros psicóticos). Por último, hay fármacos que a dosis altas pueden empeorar el estado del paciente (fig. 6-21 C) (a dosis altas, la procainamida puede producir extrasístoles y taquicardia ventricular; la fenitoína o el clonazepam provocan crisis epilépticas; la digoxina es responsable de arritmias), por lo que resulta difícil saber si se debe aumentar o reducir la dosis.

d) *Dificultad para valorar clínicamente la toxicidad.* Hay signos y síntomas que pueden deberse a la enfermedad o a la toxicidad de los fármacos. Por ejemplo, el nerviosismo y la excitación en un paciente con infarto de miocardio pueden ser psicológicos o deberse a una intoxicación por lidocaína; las náuseas y los vómitos pueden deberse a una gastritis o a intoxicación por fármacos, y los efectos secundarios por antidepresivos pueden parecer síntomas de depresión. Otras veces, los efectos tóxicos pueden pasar desapercibidos o ser atribuidos a causa orgánica.

e) *Necesidad de asegurar el cumplimiento.* El incumplimiento terapéutico hace fracasar el tratamiento. Esto puede ser especialmente grave en el caso de fármacos antineoplásicos y de los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el trasplante, pero también es importante en tratamientos con otros fármacos, como antiepilépticos.

f) *Fármacos con un índice terapéutico pequeño.* En estos fármacos es frecuente que la dosis «habitual» pueda producir intoxicaciones (fig. 6-21 B),

Tabla 6-3 Requisitos para que la determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco sea útil en la práctica clínica

A. Que sea necesaria porque:
Se deba asegurar la eficacia o la toxicidad
Sea difícil valorar clínicamente la eficacia o la toxicidad
Sea importante controlar el cumplimiento
El fármaco tenga un índice terapéutico pequeño
Sea difícil ajustar la dosis (cinética no lineal o factores con influencia no predecible)
B. Que sea posible porque:
Haya una gran variabilidad inter- e intraindividual en la relación entre la dosis y el nivel plasmático
Haya una buena relación entre niveles plasmáticos del fármaco y su eficacia y/o toxicidad con un intervalo óptimo establecido
Se conozcan los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyan en el significado del nivel plasmático
Exista un método analítico asequible y fiable
Haya demostrado ser útil en la práctica clínica
C. Que se realice correctamente, es decir, que:
La muestra se extraiga correctamente
Se disponga del resultado de forma rápida y fiable
El resultado se interprete farmacocinética y farmacodinámicamente de forma correcta
El nivel plasmático del fármaco se utilice en su contexto clínico como una ayuda, no como una guía única de tratamiento.

especialmente en presencia de factores que reducen la eliminación, como sucede con los aminoglucósidos en los enfermos renales. El miedo a provocar efectos tóxicos graves determina que, en la práctica, se establezca un techo de dosis que no suele superarse, aunque estas dosis puedan ser insuficientes. En tales casos, la determinación de las concentraciones plasmáticas demuestra que los niveles son insuficientes y da seguridad para aumentar la dosis cuando la respuesta no es buena.

g) *Dificultad para ajustar la dosis.* En los fármacos con cinética no lineal es difícil ajustar la dosis, ya que pequeños aumentos de esta pueden provocar grandes aumentos del nivel, pasando de una dosis ineficaz a una tóxica. La fenitoína y los anticoagulantes orales presentan esta dificultad en el ajuste de la dosis. Además, hay factores cuya influencia es irregular, cambiante o difícilmente valorable (como la influencia de la enfermedad renal sobre la eliminación de los fármacos o las interacciones de los antiepilépticos). En estos casos no es posible predecir con qué intensidad, y en ocasiones ni siquiera en qué sentido, se ejerce esta influencia. Por ejemplo, aunque en la insuficiencia renal pueden utilizarse nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de los aminoglucósidos, el 50% de los pacientes queda fuera de los intervalos óptimos.

1.2. Que sea posible

Para que la monitorización farmacocinética pueda cubrir su objetivo, no sea superflua y pueda llevarse a cabo, deben darse estas dos condiciones: gran variabilidad interindividual y/o intraindividual, y buena relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos.

a) *Gran variabilidad interindividual y/o intraindividual.* La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción, y que esta, a su vez, guarda mejor relación con las concentraciones séricas que con la dosis. Esto es así cuando hay una gran variabilidad individual en las características farmacocinéticas debido a polimorfismo genético en su metabolismo o porque la influencia de factores fisiológicos, como la edad o el embarazo, de factores patológicos, como la enfermedad renal o hepática, o de las interacciones sea muy acusada y variable, haciendo que las diferencias en las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la misma dosis en distintos pacientes puedan ser muy elevadas, como sucede, por ejemplo, con la fenitoína o la nortriptilina. Cuando la relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas es buena, puede calcularse fácilmente la dosis necesaria para alcanzar un nivel o predecir el nivel que se alcanzará con una dosis. En estos casos, la determinación de las concentraciones plasmáticas es poco útil para ajustar la dosis, pero tiene utilidad para el control del cumplimiento terapéutico.

b) *Buena relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos.* La relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos es, habitualmente, mejor que la existente entre la dosis y las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, hay factores que hacen que un nivel plasmático determinado origine diferentes efectos. Cuando se conoce la influencia de un factor, puede tenerse en cuenta al interpretar el nivel; por ejemplo, un nivel de digoxina de 1,5 µg/L puede ser eficaz y bien tolerado en unos pacientes, pero producir arritmias cuando hay hipopotasemia y ser insuficiente en un paciente con fibrilación auricular. Cuando la influencia de los factores que alteran la relación entre nivel y efecto es importante, o si estos factores no se conocen bien, la determinación de las concentraciones plasmáticas tendrá poca utilidad.

1.3. Que se realice correctamente

Para que la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos esté justificada, se requiere que el beneficio que aportan en la práctica clínica compense su riesgo y coste.

Para que una determinación aporte un beneficio debe realizarse correctamente: deben extraer las muestras en el momento adecuado, se debe disponer del resultado con la rapidez necesaria, se debe interpretar el resultado en función de las circunstancias del paciente y se debe tener en cuenta que el nivel plasmático no es, por sí mismo, una guía única de tratamiento, sino un elemento más de valoración del paciente en su contexto clínico. Cuando las determinaciones se realizan de forma incorrecta (por inadecuada obtención de las muestras), o cuando no se adopta la actitud terapéutica adecuada (por interpretación incorrecta de los resultados), no solo no aportan un beneficio, sino que pueden ser incluso perjudiciales. La conclusión es que solo están justificadas las determinaciones de concentraciones plasmáticas de fármacos cuando se puede garantizar su uso adecuado. Solo en estas condiciones, el beneficio obtenido justifica los costes del procedimiento (tabla 6-4).

2. Conceptos de intervalo óptimo y de nivel diana

La relación entre concentraciones plasmáticas y efectos terapéuticos o tóxicos son curvas sigmoideas: a partir de un determinado nivel comienzan a observarse los efectos, aumentando con los niveles hasta llegar a un límite por encima del cual no se incrementan más (fig. 6-22). El *intervalo óptimo* es el intervalo de concentraciones plasmáticas en el que la mayoría de los pacientes tiene una buena respuesta sin toxicidad; se trata, por tanto, de un parámetro poblacional, estadístico. La eficacia aumenta dentro del intervalo, por lo que pacientes que no han respondido con niveles bajos pueden responder con niveles más altos. Por debajo del intervalo es frecuente que el tratamiento sea ineficaz, y por encima es frecuente que se observen efectos tóxicos. Por ello, este intervalo se utiliza como

Tabla 6-4 Utilidad de la monitorización de los niveles séricos de fármacos: relación coste-beneficio

1. Beneficios
a) Directos
Menor mortalidad
Menores reacciones adversas
Mejor calidad de vida
Menor duración del tratamiento, de la hospitalización y de la baja laboral
b) Indirectos
Mejor conocimiento de la farmacocinética, de las interacciones y de los factores que motivan ineficacia o toxicidad
Mejoría de los hábitos terapéuticos del médico
Mejor cumplimiento terapéutico del paciente
2. Costes
a) Directos
Molestias y riesgo de la extracción
Coste de las determinaciones
Coste de los servicios que realizan e informan las determinaciones
b) Indirectos
Tiempo de los médicos y las enfermeras en rellenar las hojas de petición
Riesgo de ineficacia y toxicidad por uso inadecuado de las determinaciones

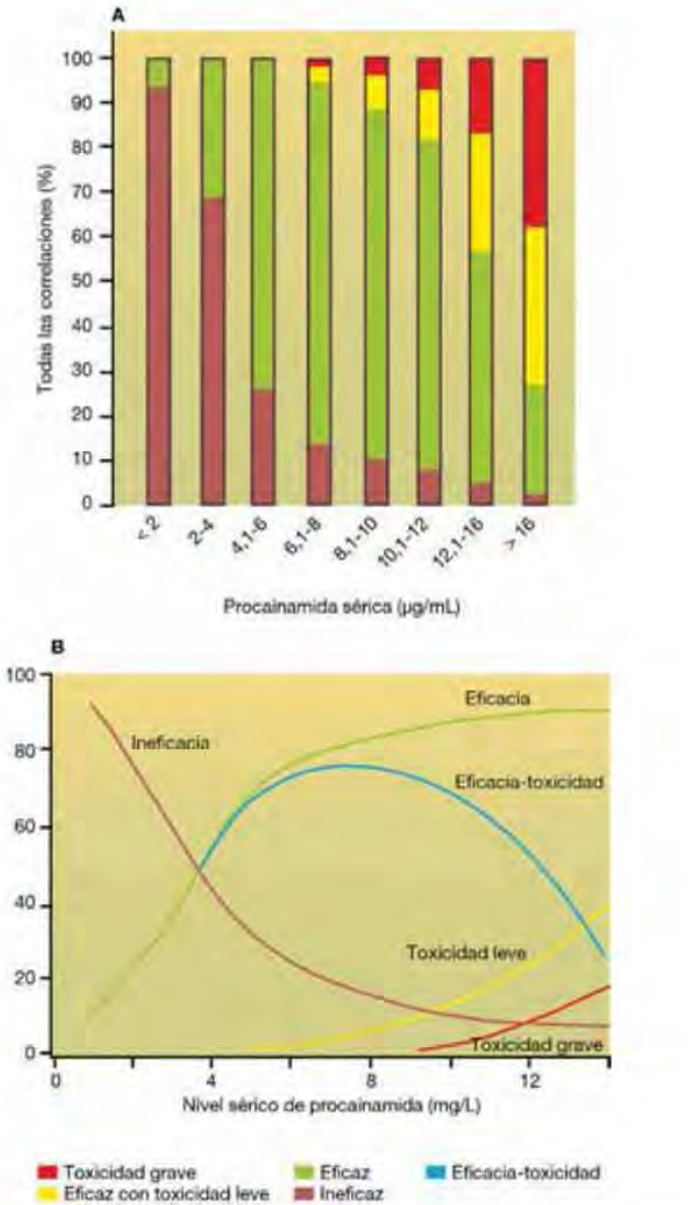


Figura 6-22 Intervalo óptimo. Se establece mediante estudios en los que se valora el porcentaje de pacientes con un determinado intervalo de concentraciones que presentan ineficacia, eficacia sin toxicidad o toxicidad **(A).** Con estos datos se elaboran curvas como las de **B,** siendo el intervalo óptimo el intervalo de niveles en el que la mayor parte de los pacientes presentan eficacia sin toxicidad. Este intervalo es flexible, con un porcentaje de pacientes que presentan ineficacia o toxicidad dentro del intervalo óptimo, debido a los factores que alteran la relación entre nivel y efecto.

punto de referencia para ajustar la dosis cuando no se dispone o antes de disponer de criterios clínicos.

El intervalo óptimo no debe confundirse con un intervalo de normalidad como el utilizado con muchos parámetros bioquímicos. Este equívoco puede hacer pensar que un nivel por debajo del intervalo es infraterapéutico y llevar a aumentar la dosis, aunque esté siendo eficaz, y también que un nivel por encima del intervalo se considere tóxico y se disminuya a pesar de que haya podido ser necesario para conseguir la eficacia y ser bien tolerado. Por tanto, debe interpretarse de forma flexible para ajustar el tratamiento a las necesidades individuales del paciente; de esta forma se llega al concepto de *nivel diana,* que es un parámetro individual.

La *estrategia del nivel diana* consiste en elegir un nivel diana en función de las características del paciente y estimar la dosis inicial y la dosis de mantenimiento que se deben administrar para alcanzarla.

Por ejemplo, en una situación aguda y grave podemos querer alcanzar el límite superior del intervalo óptimo para asegurar la eficacia, aunque sea a costa de cierta toxicidad. Por el contrario, en un tratamiento crónico puede preferirse mantener el límite inferior del intervalo óptimo (siempre que sea eficaz) para evitar la toxicidad crónica. Una vez iniciado el tratamiento y alcanzado el nivel estable, se evalúa la eficacia, la toxicidad y el nivel estable alcanzado. Si no se ha alcanzado el nivel diana, se ajusta la dosis para conseguirlo. Si se ha alcanzado el nivel diana, pero no se ha conseguido el efecto deseado, se replantea el nivel diana y se ajusta de nuevo la dosis (fig. 6-23). Por ejemplo, si el nivel diana inicial era el límite inferior del intervalo óptimo y hay ineficacia, se puede aumentar la dosis hasta alcanzar el límite superior de este. Si no es suficiente, se sigue aumentando la dosis hasta el límite superior. Si el objetivo era el límite superior del intervalo óptimo y se sospecha toxicidad, se puede reducir la dosis hasta alcanzar la parte media y, si es necesario, la parte baja del intervalo óptimo.

3. Indicaciones de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos tiene indicaciones al comienzo y durante el tratamiento. Las indicaciones



Figura 6-23 Individualización del tratamiento mediante la estrategia del nivel diana.

al *comienzo del tratamiento* son individualizar la dosis cuando no se dispone de un criterio clínico, por falta de respuesta a dosis adecuadas, por sospecha de toxicidad y para establecer un nivel de referencia. Las indicaciones *durante el tratamiento* son valorar el cumplimiento terapéutico y la influencia de factores no predecibles.

a) Para *individualizar la dosis* de los fármacos con un índice terapéutico pequeño y amplia variabilidad individual cuando hay dificultad para hacerlo mediante criterios clínicos. Cuando no se dispone de un criterio clínico para individualizar la dosis, se ajusta para que las concentraciones plasmáticas queden dentro del intervalo óptimo. Este método se necesita cuando el fármaco se utiliza profilácticamente, en los casos en los que la gravedad de la ineficacia o de la toxicidad no permite utilizar el método ensayo-error y cuando la valoración del efecto es tan lenta que llevaría años ajustar la dosis mediante este método.
b) *Por falta de respuesta a dosis adecuadas*. En los casos en los que, tras alcanzar de forma gradual la dosis estándar, no se observa la respuesta esperada, la monitorización del nivel plasmático puede aclarar el motivo. Un bajo nivel plasmático indicará que debe seguir aumentándose la dosis hasta conseguir la eficacia esperada o alcanzar el límite superior del intervalo óptimo. Si el nivel es alto, indicará que el paciente es resistente al fármaco y deberá probarse otro. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos fármacos pueden empeorar la clínica cuando se alcanzan concentraciones elevadas, como sucede con los antidepresivos, algunos antiarrítmicos o la fenitoína (v. fig. 6-21 C); por ello, si las concentraciones son elevadas, debería probarse a reducir la dosis.
c) *Por sospecha de toxicidad*. Hay manifestaciones de toxicidad que pueden pasar desapercibidas o atribuirse a una causa orgánica y, en otros casos, resulta difícil valorar si existe o no toxicidad. La monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a resolver la duda: si el nivel es alto, confirmará la sospecha de toxicidad y deberá reducirse la dosis de forma gradual hasta que desaparezca la toxicidad. En situaciones graves puede suspenderse la medicación una o dos semividas, vigilando la evolución de los niveles para evitar que un descenso excesivo pueda provocar una descompensación. Si la reducción de la dosis mejora los efectos secundarios, pero a costa de una pérdida de eficacia, deberá cambiarse de medicación. Si el nivel es bajo, será poco probable que se trate de un efecto tóxico dependiente de la dosis, pero no descarta que pueda ser un efecto idiosincrásico. Por ello, debe conocerse cuál es la reacción adversa concreta y su curso temporal en relación con la administración del fármaco. Cuándo la toxicidad aparece en un contexto de politerapia, la medición de las concentraciones nos ayudará a determinar el fármaco responsable y actuar de forma más selectiva.
d) *Para establecer un nivel de referencia*. Cuando se utilicen fármacos como los antiepilépticos que planteen especiales problemas farmacocinéticos o de interacciones, es conveniente conocer el nivel plasmático que produce eficacia sin toxicidad. Este nivel puede servirnos posteriormente de referencia en presencia de factores que alteren la farmacocinética para reajustar la dosis y volver de nuevo a esos niveles de referencia.
e) *Para controlar el cumplimiento terapéutico*. Se plantea en los pacientes en los que, tras haber conseguido una buena eficacia inicial, se observa una recidiva; también en el seguimiento de tratamientos crónicos en enfermedades que no tienen manifestaciones sintomáticas. Si se observa un nivel más bajo de lo que corresponde a la dosis y no se identifica ninguna causa que lo haya podido provocar, puede pensarse que el paciente toma mal la medicación. En estos casos debe explicarse bien al paciente la naturaleza de su enfermedad y las consecuencias de tomar mal la medicación, así como reducir, si es posible, el número de medicamentos y de tomas al día (recurriendo, si es preciso, a un preparado de absorción mantenida) o cambiar a otro fármaco más cómodo de tomar.
f) *Para controlar cambios fisiológicos o patológicos e interacciones*. Además de aumentar de edad, el paciente puede aumentar de peso, requerir la asociación de otros fármacos, presentar otras enfermedades que alteren la farmacocinética de los antiepilépticos y que, a su vez, pueden requerir otros fármacos que la alteren igualmente. La influencia de estos factores no siempre es predecible y, por lo tanto, no es fácil reajustar la dosis para adaptarla a la nueva situación. Si se dispone de un nivel de referencia de ese paciente antes de la situación, puede estimarse la dosis que deberá darse para alcanzar de nuevo ese nivel de referencia.

Además de estas indicaciones, la monitorización permite estudiar las características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas, patológicas y iatrogénicas que pueden alterarlas, identificar los factores que originan niveles excesivamente bajos o altos, y diseñar pautas específicas de administración que eviten el riesgo de ineficacia o toxicidad.

4. Fármacos que suelen monitorizarse

Los fármacos cuyas concentraciones plasmáticas suelen monitorizarse en la práctica clínica pueden dividirse en varios grupos (tabla 6-5).

En primer lugar, hallamos fármacos de uso común aunque en la actualidad ha decaído notablemente, como la digoxina y la teofilina. Para ambos se han establecido pautas de utilización en poblaciones especiales, lo cual hace innecesario el seguimiento de todos los pacientes tratados con estos fármacos. A continuación hay fármacos con indicaciones preferentemente hospitalarias, como antibacterianos y antifúngicos, empleados en infecciones graves. Después se enumeran algunos fármacos de utilización especializada, como los antiepilépticos, los psicofármacos (antidepresivos, litio y neurolépticos) y los antiarrítmicos. Entre ellos, los monitorizados con mayor frecuencia son los antiepilépticos y el litio, mientras que los antidepresivos, los neurolépticos y los antiarrítmicos se monitorizan en España con poca frecuencia. Por último, y con indicaciones muy específicas, se monitorizan el metotrexato y los inmunosupresores que se utilizan en la prevención del rechazo de un trasplante. Además, hay determinaciones de interés toxicológico (barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, paracetamol y salicilatos) que utilizan los servicios de urgencias o de cuidados intensivos para evaluar la gravedad de una intoxicación y las medidas que hay que adoptar.

En el recién nacido es particularmente importante la monitorización de aminoglucósidos, digoxina y teofilina o cafeína; en el niño, de antiepilépticos; en el anciano, de aminoglucósidos, digoxina, psicofármacos y teofilina, y en la embarazada, de aminoglucósidos, antiepilépticos y digoxina (y el litio en los raros casos en que sea necesario utilizarlo). En los pacientes con alteraciones renales es

Tabla 6-5 Intervalos óptimos de los fármacos habitualmente monitorizados

Digoxina	0,5-0,9 (2) µg/L
Teofilina	(5) 10-15 (20) mg/L
Antibióticos	
Amikacina	
Nivel valle y nivel pico cada 8 h	1-5 (10) y 15-30 mg/L
Nivel valle y nivel pico cada 24 h	<1 y 55-65 mg/L
Gentamicina, netilmicina y tobramicina	
Nivel valle y nivel pico cada 8 h	0,5-1 (2) y 4-10 mg/L
Nivel valle y nivel pico cada 24 h	<1 y 15-25 (30) mg/L
Teicoplanina (nivel valle y nivel pico)	10-20 y 40-50 mg/L
Vancomicina (nivel valle y nivel pico)	5-10 (15) y 20-40 (50) mg/L
Antifúngicos	
Voriconazol	1-5 mg/L
Antiepilépticos	
Clobazam	
Clonazepam	(10) 20-100 (150) µg/L
Carbamazepina[a]	(3) 4-8 (12) mg/L
Etosuximida	(20) 40-80 (150) mg/L
Felbamato	(25) 50-100 (125)
Fenitoína[b]	(5) 10-20 (25) mg/L
Fenobarbital	(10) 15-25 (40) mg/L
Gabapentina	(2) 5-10 (20) mg/L
Lamotrigina	(2) 5-10 (15) mg/L
Levetiracetam	8-26 mg/L
Oxcarbazepina (hidroxicarbazepina)	(3) 10-25 (40) mg/L
Pregabalina	3-8 mg/L
Primidona[c]	5-10 (15) mg/L
Rufinamida	15-30 mg/L
Tiagabina	(20) 40-100 µg/L
Topiramato	3-5 (15) mg/L
Valproato[b]	50-100 (150) mg/L
Zonisamida	10-30 (40) mg/L
Psicofármacos	
Amitriptilina + nortriptilina	(80) 150-250 (300) µg/L
Imipramina + desipramina	150-250 (300) µg/L
Nortriptilina	50-150 µg/L
Litio	0,5 (0,8-1,2 (1,5) mEq/L
Clorpromazina	(50) 100-200 (300) µg/L
Haloperidol	(6) 10-15 µg/L
Clozapina	(100) 250-500 (750) µg/L
Olanzapina	20-50 µg/L
Antiarrítmicos	
Lidocaína	(1) 2-5 µg/L
Procainamida[a]	(2) 4-8 (10) µg/L
Quinidina	(1,5) 3-5 (6) µg/L
Inmunosupresores	
Ciclosporina (nivel valle)[d]	(75) 150-300 (400) µg/L
Ciclosporina (nivel pico)[d]	(400) 800-1.200 (1.500) µg/L
Tacrolimus[d]	(5) 10-15 (20) µg/L
Sirolimus[d] (sin ciclosporina y con ciclosporina)	4-12 y 12-20 µg/L
Everolimus[d]	3-8 µg/L
Micofenólico	1-3,5 mg/L
Salicilatos (nivel pico)	150-300 (400) mg/L

Los niveles corresponden al valle, es decir, antes de la primera dosis de la mañana. El primer paréntesis indica los niveles que pueden ser eficaces en algunos pacientes especialmente sensibles. El segundo paréntesis indica los niveles que pueden ser necesarios en pacientes resistentes. Los niveles pico de aminoglucósidos se miden a los 30 min de finalizar la infusión, los de vancomicina a la hora y los de ciclosporina a las 2 h. El intervalo óptimo de los inmunosupresores corresponde a la fase aguda del trasplante renal. En el trasplante hepático y cardíaco se suelen utilizar niveles mayores, y en el tratamiento crónico se suelen utilizar niveles menores.

[a]Puede ser útil determinar la epoxicarbazepina y la *N*-acetilprocainamida.
[b]Puede ser útil determinar la concentración libre.
[c]Lo habitual es que se controle mediante los niveles de fenobarbital.
[d]En sangre total extraída con EDTA.

importante la monitorización de aminoglucósidos, digoxina, litio, teicoplanina y vancomicina; en los casos de insuficiencia cardíaca, aminoglucósidos, digoxina, teofilina y antiarrítmicos, y en la cirrosis, teofilina y lidocaína.

5. Procedimiento de la monitorización

Para que la determinación sea útil, debe asegurarse que la muestra se extrae en las condiciones establecidas y se acompaña de los datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento necesarios para interpretar adecuadamente el resultado (tabla 6-6). La determinación debe realizarse en un laboratorio que asegure que la determinación es fiable, que la haga con la rapidez necesaria y que acompañe un informe del resultado. El resultado se debe interpretar metodológicamente, farmacocinéticamente y farmacodinámicamente, y se debe acompañar de una orientación terapéutica sobre lo que debería hacerse (tabla 6-7).

a) *Momento de obtención de la muestra.* En los fármacos de semivida corta, las fluctuaciones de las concentraciones séricas durante un intervalo de administración son importantes, y cuando los intervalos no son uniformes, se produce una acumulación durante el día, con niveles máximos tras la toma de la noche y niveles mínimos a primera hora de la mañana (v. fig. 6-10). Para otros fármacos se han descrito variaciones de tipo circadiano a lo largo del día. También hay fármacos en los que tarda en alcanzarse el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y tisulares. Por ello, las extracciones de las muestras de sangre deben realizarse teniendo en cuenta los siguientes criterios:
   i) El nivel ha de ser estable, es decir, el paciente debe tomar la misma dosis durante más de cinco veces la semivida de eliminación del fármaco. Este nivel tardará más en alcanzarse y será más alto respecto al alcanzado tras una dosis cuanto más lenta sea la eliminación (fig. 6-24).
   ii) La concentración sérica debe estar equilibrada con la tisular, por lo que en algunos fármacos que se administran por vía intravenosa, como aminoglucósidos, digoxina, fenitoína o vancomicina, la extracción tiene que realizarse en la fase posdistributiva (v. cap. 4).
   iii) La extracción de las muestras debe efectuarse en el momento del día y del intervalo de administración para el que fue establecido el intervalo óptimo, que suele ser en el mínimo o valle antes de la primera dosis de la mañana. En algunos fármacos, como los antibióticos, es conveniente determinar, además, el nivel máximo o pico; en los fármacos con semivida corta, como los aminoglucósidos, las diferencias entre el mínimo y máximo son muy acusadas, por lo que debe extremarse el cuidado para evitar errores en la extracción de las muestras.
   iv) Debe efectuarse antes de tomar otras medidas, como dosis de choque en caso de ineficacia o supresión del fármaco en caso de toxicidad, que oculten los bajos o altos niveles que las han causado.

b) *Obtención de las* muestras. Suelen extraerse 3-5 mL de sangre sin ningún anticoagulante. Con frecuencia se habla indistintamente de concentraciones plasmáticas o séricas, ya que las concentraciones de los fármacos en ambos tipos de muestras son similares. Sin embargo, se han descrito casos de interferencias analíticas originadas por algunos anticoagulantes, por lo que se prefiere extraer las muestras de sangre sin ningún anticoagulante, determinándose la concentración sérica, aunque en caso necesario suele ser igualmente válida la concentración plasmática. La excepción son algunos inmunosupresores para los que se utiliza la concentración en sangre total extraída con EDTA. En neonatos pueden utilizarse muestras de sangre capilar obtenidas por punción de un dedo o del talón. La muestra no debe extraerse de una vía de perfusión para evitar su contaminación (si por ella se administra el fármaco) o dilución (si por ella pasan sueros). Las muestras deben conservarse en nevera a 4 °C cuando se vaya a tardar más de 4 h en analizarlas. No se deben congelar para evitar que la ruptura de los hematíes cambie la concentración.

Tabla 6-6 Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos que se recogen en la hoja de petición

Características del paciente
Edad
Peso
Superficie corporal (metotrexato)
Edad gestacional (neonatos)
Características de su enfermedad
Enfermedad de base
Motivo concreto por el que se administra el fármaco
Estado clínico del paciente
Respuesta al tratamiento
Características del tratamiento
Preparado comercial
Dosis e intervalo de administración
Vía de administración
Duración del tratamiento
Fecha de ingreso (en pacientes que acaban de ingresar)
Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el nivel estable)
Factores que pueden alterar el significado farmacocinético o farmacodinámico del nivel sérico
Embarazo
Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente
Características de obtención de la muestra o las muestras
Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
Fecha y hora de obtención de las muestras
Lugar y método de obtención de las muestras
Motivo por el que se necesita la determinación
Para individualizar la dosis
Para controlar el cumplimiento terapéutico
Por ineficacia
Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

Tabla 6-7 Componentes de un informe sobre el nivel plasmático de un fármaco

A. ¿Es fiable el resultado analítico?
B. ¿Se ha extraído correctamente la muestra?
¿Se ha extraído la muestra en nivel estable? Si no es así, ¿puede calcularse el nivel o debe repetirse la extracción?
¿Se ha extraído antes de la toma de la dosis?
¿Ha habido problemas de contaminación o dilución por extracción de la vía?
C. ¿Corresponde el nivel al esperado para la dosis?
Si no es así, ¿ha habido problemas de incumplimiento terapéutico?
¿Hay factores de administración, fisiológicos, patológicos o interacciones con otros fármacos que puedan aumentar o reducir el nivel plasmático?
D. ¿Corresponde el efecto terapéutico o tóxico al esperado para el nivel?
¿Cuál es la indicación para la que se está administrando el fármaco?
¿Cómo se encuentra el paciente y cuál ha sido la respuesta al tratamiento?
¿Cuál es la toxicidad sospechada y cuándo ha aparecido?, ¿es dependiente de la dosis o idiosincrásica?
¿Hay factores fisiológicos, patológicos o interacciones con otros fármacos que puedan aumentar o reducir la sensibilidad al efecto del fármaco?
E. ¿Qué cambios del tratamiento son aconsejables teniendo en cuenta el resultado, su interpretación y las características del paciente?
¿Debe modificarse el intervalo de administración?
¿Debe aumentarse o reducirse la dosis?, ¿cuánto?, ¿cómo?, ¿qué nuevo nivel se espera conseguir?
¿Debe interrumpirse el fármaco hasta que desaparezca la toxicidad?, ¿durante cuánto tiempo?
En caso de ineficacia, ¿qué otros fármacos o asociaciones de fármacos pueden ser útiles?, ¿en qué dosis?, ¿cómo debe hacerse el cambio?
En caso de intoxicación, ¿qué medidas pueden ser útiles?

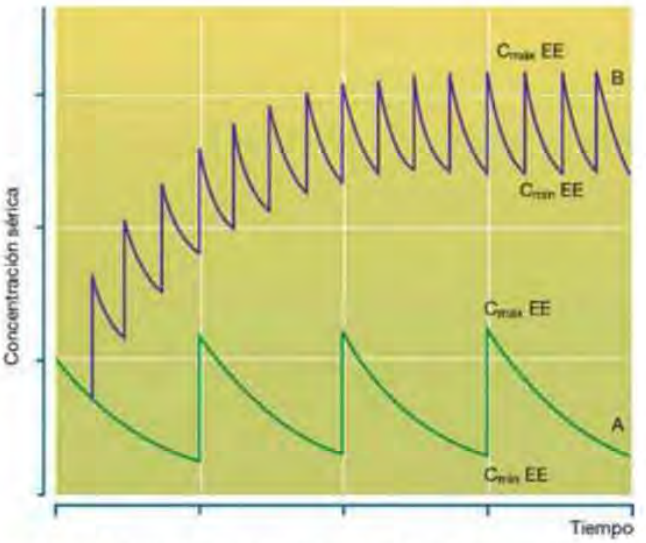


Figura 6-24 Momento de obtención de las muestras: para los aminoglucósidos, con una semivida de 2 h, es conveniente determinar el mínimo ($C_{mín}$ EE) y el máximo ($C_{máx}$ EE) en nivel estable, a las 12-24 h **(A).** Para el fenobarbital, con una semivida de 72 h, basta determinar el mínimo, siempre en nivel estable, y a los 15-20 días **(B).**

c) *Hojas de petición.* Para informar el resultado se necesitan datos sobre el paciente, su enfermedad y tratamiento, y la obtención de las muestras. Se utilizan hojas de petición específicas en las que se recogen los datos que se indican en la tabla 6-6. Los errores o las omisiones en los datos de estas hojas pueden dar lugar a informes incompletos e incluso erróneos.

d) *Informe.* En el informe se realiza una interpretación metodológica, farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico, teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y tratamiento, y se da una orientación terapéutica. En la evaluación metodológica se valora si el resultado es fiable y si las muestras se han extraído de forma correcta. En cuanto a la farmacocinética, se valora si el nivel obtenido corresponde a lo esperado y, si no es así, se identifican los factores que pueden explicarlo. En relación con la farmacodinámica, se valora si la ineficacia o la sospecha de toxicidad corresponden al nivel obtenido y, si no es así, se identifican los factores que pueden explicarlo. La orientación terapéutica puede implicar un cambio de dosis, la supresión de la medicación, la adopción de medidas de control o los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a tratamientos previos (v. tabla 6-7).

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, editores. Neurofarmacología fundamental y clínica. Pamplona: EUNSA; 1983. p. 63-108.

Armijo JA, Adín-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol 2002;35(Supl 1):116-34.

Atkinson AJ, Huang SM, Lertora JJL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.

Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. 2nd ed. New York: Springer; 2011.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Gabrielson J, Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. 4th ed. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Society; 2007.

Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: Marcel-Decker; 1982.

Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1991;20: 253-62.

Holford NHG. Target concentration intervention: beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol 2001;52(Suppl 1):55-9.

Jelliffe R, Schumitzky A, Guilder MV. Population pharmacokinetic/ pharmacodynamics modelling: parametric and nonparametric methods. Ther Drug Monit 2000;22:354-65.

Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. Ther Drug Monit 2002;24:15-22.

Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 1991;20:429-46.

MacLeod S. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: How do children differ? Ther Drug Monit 2010;32:253-6.

Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications. 7th ed. Washington: American Pharmacists Association; 2009.

Rosenbaum SE. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics (an integrated textbook and computer simulations). Hoboken: Wiley; 2011.

Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.

Schoenwald RD. Pharmacokinetic principles of dosing adjustments: understanding the basics. Lancaster: Technomic; 2001.

Schumacher GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs? Clin Pharmacokinet 2001;40:405-9.

Soldin OP, Soldin SJ, Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. Ther Drug Monit 2002;24:1-8.

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit 2005;27:10-7.

Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

Capítulo 7

Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacovigilancia

M.A. de Cos, M. González y J.A. Armijo

I. Reacciones adversas a los medicamentos

1. Conceptos generales y terminología

En el capítulo 1 se destacó que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, entendiendo como tal cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo o a la sociedad. Este hecho no debe conllevar una actitud de rechazo, pero sí una conducta vigilante y responsable, ya que el tipo de enfermedad producida por los fármacos es clínicamente indistinguible de la enfermedad no iatrogénica, lo que hace difícil su diagnóstico. Por ello, resulta útil mantener actualizada la historia farmacológica del paciente, con el fin de relacionar la introducción o retirada de un fármaco con la sintomatología que el paciente refiera.

La toxicidad de los fármacos es compleja y difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, estas pueden: *a)* aparecer inmediatamente después de haber iniciado el tratamiento, durante la administración o después de suspenderla; *b)* ser muy o poco frecuentes; *c)* evitarse mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; *d)* ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer solo por sobredosificación, y *e)* ser triviales, graves o incluso mortales. La importancia de las reacciones adversas está en función de la frecuencia con que un fármaco o familia de fármacos las producen y de su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten, sino porque no atraigan la atención del médico o del paciente; otras veces pueden estar sobrevaloradas, incluso un placebo puede originar reacciones adversas.

En estudios prospectivos se han obtenido cifras de prevalencia de reacciones adversas del orden del 6,5% de los pacientes que acuden al hospital; de ellos, el 80% requirió ingreso hospitalario, con una tasa de mortalidad del 0,15%, y se consideró que más del 70% eran reacciones evitables. De los pacientes ingresados en un hospital, el 10-20% presenta reacciones adversas y el 0,24-0,9% de las muertes que ocurren en los hospitales se deben a reacciones adversas. En el ámbito de la atención primaria, el 2,5% de las consultas se debe a una reacción adversa y el 41% de los pacientes tratados con fármacos desarrolla algún tipo de efecto adverso. En cualquier caso, el problema sanitario es real y exige afrontarlo con técnicas epidemiológicas (v. apartado II de este capítulo).

En cuanto a la gravedad, hay que entenderla tanto en términos absolutos como relativos. Una reacción grave por sí misma, como la depresión de la médula ósea, se valora de manera distinta si aparece como consecuencia del tratamiento de un catarro o en el tratamiento de un cáncer. Una reacción leve, como puede ser la inestabilidad o la somnolencia, resulta grave en un paciente que tiene que conducir un vehículo.

Existe cierta confusión o variedad en la terminología. Sin pretensiones de exclusividad, utilizamos la siguiente:

a) *Efecto colateral:* efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación (p. ej., la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos).

b) *Efecto secundario:* efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos).

c) *Reacción alérgica:* es una reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoca la clínica de la reacción alérgica.

d) *Reacción idiosincrásica:* es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta anómala, cualitativa o cuantitativa, que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, incluso administrado a dosis pequeñas. En sentido estricto, las reacciones inmunológicas pertenecen a este grupo, pero este término se utiliza para designar las reacciones provocadas por la singular dotación enzimática de un individuo. Si la enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico (p. ej., la colinesterasa que hidroliza a la succinilcolina: su déficit representará un incremento de la acción paralizante de la succinilcolina), pero si la enzima está relacionada con otro aspecto de la biología, su afectación provocará un efecto nuevo, independiente de la normal acción terapéutica (p. ej., el barbitúrico que induce la δ-ALA-sintetasa y provoca una crisis de porfiria) (v. apartado I, 5.2, *c*).

e) *Reacción adversa:* cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis utilizadas de forma habitual en la especie humana para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico de una enfermedad. Para algunos, este término debería reservarse solo para las reacciones peligrosas o muy molestas, que exigen reducir o suspender la administración. Desde la perspectiva clínica, este término engloba a los anteriores, y solo se excluyen las reacciones producidas por

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 7-1 Tipos de reacciones adversas: características más relevantes

	A (respuesta exagerada)	B (respuesta peculiar)
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dependiente de la dosis	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

sobredosificación absoluta o intoxicaciones. Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (tabla 7-1): las reacciones de tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p. ej., la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes), y las reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas y alérgicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano, fenitoína o diclofenaco).

f) *Índice terapéutico:* en términos estrictos, es la relación entre la DT_{50} y la DE_{50}. En términos operacionales, es la relación entre la dosis tóxica y la terapéutica. No es un término absoluto, porque varía en función del efecto que se considere, de los muchos que puede provocar un fármaco. Cuanto mayor sea el índice terapéutico de un fármaco, menor será su riesgo y mayor la tranquilidad con que se aumenta la dosis hasta conseguir el efecto terapéutico con la intensidad que se desea.

2. Mecanismos generales de producción

Aproximadamente, el 70-80% de las reacciones adversas que aparecen en la práctica clínica son del tipo A y reflejan las consecuencias exageradas de la interacción del fármaco con sus dianas específicas. Pero los fármacos por sí mismos, o a través de sus metabolitos activos dotados de alta reactividad (v. cap. 5), también pueden entrar en interacción covalente con macromoléculas endógenas y desencadenar una cascada de reacciones que termina en algún acontecimiento lesivo. Esta cascada se inicia cuando el producto reactivo alcanza una determinada concentración umbral. Lógicamente, los propios mecanismos endógenos desintoxicantes (nuevas metabolizaciones, procesos de conjugación) tratan de limitar su acumulación y consiguiente acción lesiva. El resultado final, si es tóxico, puede ser variado en su expresión: lesión con o sin muerte celular, reacciones alérgicas, procesos de carcinogénesis y de teratogenia (v. apartados I, 4, 8 y 9 de este capítulo).

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:

a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis.

b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general, se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas, en ocasiones de origen farmacogenético, o por interacción entre fármacos.

c) Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis.

d) No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los pacientes. Se trata, en ocasiones, de reacciones de carácter inmunológico que se manifiestan como respuestas de tipo alérgico (v. apartado I, 4). En otros casos, existe un factor farmacogenético (v. apartado I, 5), que origina un incremento en la respuesta normal o una modificación de la respuesta habitual.

e) Aparecen cuando la administración del fármaco coincide con la existencia de una infección vírica (v. apartado I, 6).

f) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas. Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular (v. apartado I, 7).

g) Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento. Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y la teratogénesis (v. apartado I, 8).

h) Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos. Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula (v. apartado I, 9).

3. Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Por lo general, son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan las que se exponen a continuación.

3.1. Modificaciones farmacocinéticas

Ya se han señalado los numerosos factores farmacocinéticos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos y que explican las variables respuestas interindividuales frente a una misma dosis. Algunos de estos factores son fisiológicos (p. ej., diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización) o se deben a la introducción de otros fármacos interactuantes; pero hay procesos patológicos que alteran los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello, se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en los siguientes tipos de pacientes:

a) *Enfermedad hepática.* En general, suele requerirse un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que presentan un índice elevado de extracción (v. cap. 9). También pueden influir las derivaciones *(shunts)* portosistémicas, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.

b) *Enfermedad renal.* Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción o de filtración, o de ambos. Pero, además, puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas (v. cap. 9).
c) *Enfermedad cardíaca.* La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, hepático o renal, y el volumen de distribución (v. cap. 9).
d) *Variaciones farmacogenéticas.* Pueden implicar cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos (v. cap. 8).

3.2. Modificaciones farmacodinámicas

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, originando reacciones adversas. En algunos casos se deben a modificaciones en el número de receptores, pero, en otros, intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de la coagulación o con determinada enfermedad vascular (úlceras y varices), habrá mayor riesgo de que los anticoagulantes produzcan hemorragias. Las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar la toxicidad de digitálicos y antiarrítmicos.

4. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos inmunológicos

Son las reacciones por hipersensibilidad que ocasionan alergia medicamentosa. Sus características son las siguientes: *a)* no guardan relación con los efectos farmacológicos; *b)* en general, existe un período de latencia entre la primera vez que el paciente se expone al fármaco y la aparición de la reacción; *c)* el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; *d)* la reacción desaparece al suspender la medicación, y *e)* la reacción presenta uno o varios de los síntomas característicos de una reacción inmunológica: fiebre; erupciones cutáneas (erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell); alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica); angioedema; *shock* anafiláctico; alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo o reacción asmática; a veces aparecen neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante); enfermedad del tejido conjuntivo (síndrome lúpico); enfermedad del suero.

4.1. Factores condicionantes

Hay que considerar los fármacos y al paciente. Las macromoléculas del tipo de los péptidos, las proteínas y los dextranos originan, con frecuencia, reacciones alérgicas, porque tienen capacidad antigénica *per se*. Hay moléculas pequeñas (haptenos), como muchos fármacos o sus metabolitos, que solo adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo. En cuanto a los pacientes, unos son más sensibles que otros; evidentemente, existen factores genéticos que influyen en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. En este sentido, la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética queda borrada en aspectos concretos.

Hay personas que desarrollan alergia a un solo fármaco o a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada), o a fármacos múltiples de estructura muy diferente. Son más propensos los pacientes con antecedentes de enfermedad atópica (asma, eccema, fiebre del heno), angioedema hereditario o con historia previa de alergia medicamentosa.

Existen, además, factores ambientales que pueden condicionar la expresión de una reacción inmunológica. La exposición al sol, por ejemplo, es necesaria para que aparezcan las manifestaciones cutáneas de una reacción fotoalérgica por tiazidas o clorpromazina.

4.2. Mecanismos y tipos

Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos se han explicado considerando la molécula del fármaco como un hapteno que, mediante la unión covalente con una proteína, adquiría el carácter antigénico y podía ser presentado a los linfocitos B y T gracias a la unión covalente con el complejo MHC-péptido. Además de esta vía de sensibilización, se han descubierto interacciones directas y reversibles del fármaco con receptores del sistema inmunitario, del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) o el receptor del linfocito T (TCR), que han desencadenado la activación de linfocitos T farmacoespecíficos, por ejemplo con lidocaína, sulfametoxazol, lamotrigina, carbamazepina, etc.

Clásicamente, se diferencian cuatro tipos:

a) *Reacciones de tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.* El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, cininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o *shock* anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas sin que exista un mecanismo inmunológico en su producción. Se trata de las reacciones denominadas «anafilactoides», que se producen merced a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos.
b) *Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico.* Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a esto se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombocitopenia o agranulocitosis.
c) *Reacciones de tipo III por inmunocomplejos.* El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares, y, al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular, glomerulonefritis y neuritis).
d) *Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida.* El hapteno farmacológico sensibiliza linfocitos que se infiltran en los tejidos. Los linfocitos T farmacoespecíficos CD4+ y CD8+ reconocen el fármaco a través del receptor TCR y desencadenan una reacción inflamatoria tisular, dando lugar a lesiones de carácter diferente según el patrón de citocinas liberadas: el exantema maculopapular puede aparecer por reacción de tipo TH1, con predominio de interferón γ y factor de necrosis tumoral α(TNF-α), o ser de naturaleza TH2 si predominan las interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13. Las reacciones de carácter bulloso, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell se caracterizan por el predominio de linfocitos T CD8 + , que da lugar a amplia apoptosis de los queratinocitos y a la citotoxicidad de Fas, perforina y granzima B. El exantema pustular secundario a fármacos se desencadena a partir de la liberación de IL-8 y GM-CSF por parte de los linfocitos T.

5. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos (v. cap. 8); esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. En el contexto de este capítulo solo interesa señalar las respuestas que se caractericen por su cualidad nociva o indeseable. La in-

fluencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

5.1. Alteraciones farmacocinéticas

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). Para la mayoría de los fármacos, su metabolismo en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes (v. caps. 5 y 8). Esta diferencia tan acusada se debe a la presencia o la ausencia de una enzima determinada, o a la presencia de formas enzimáticas distintas.

Casos muy conocidos son:

a) *Acetilación* por parte de la enzima *N*-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima da origen a los acetiladores rápidos y lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesiva. La relación entre acetiladores rápidos y lentos es de 40 a 60 en Europa, de 85 a 15 en Japón, y de 100 a 0 en los esquimales. Es más fácil que el acetilador lento presente toxicidad por acumulación del fármaco o por causar algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniazida, la hidralazina y la procainamida, que en los acetiladores lentos provocan mayor índice de reacciones de tipo lupus, o en la neuropatía propia de la isoniazida. Sin embargo, si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad ocurrirá en los acetiladores rápidos, como es el caso de la toxicidad hepática de la isoniazida.
b) *Hidrólisis* de la succinilcolina producida por la seudocolinesterasa; esta hidrólisis suele ser tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina (v. cap. 18) solo dura 3 o 4 min. Hay personas cuya seudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que este no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular que se prolonga varias horas. Esta anormalidad aparece con una frecuencia de 1:2.500 individuos y se transmite de forma autosómica recesiva. Los heterocigotos no corren el riesgo de presentar esta reacción adversa.
c) *Hidroxilación* de fármacos, como la fenitoína. La actividad hidroxilante de la enzima es menor, con el consiguiente aumento de la toxicidad.

5.2. Alteraciones farmacodinámicas

Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones de tipo B). El tipo de molécula afectada no tiene que ver con el metabolismo del fármaco, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco. Así, la mutación génica que altera las propiedades de los canales iónicos facilita el alargamiento del QT secundario a fármacos. Otros ejemplos característicos son:

a) *Fenómenos relacionados con la biología del hematíe.* Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficit en alguna de las enzimas siguientes: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión reductasa y metahemoglobina reductasa (fig. 7-1). La carencia o disminución de G-6-PD en hematíes impide la producción de NADPH, lo cual favorece la acumulación de glutatión oxidado; si, en estas condiciones, el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes (tabla 7-2), aparece la hemólisis. Esta deficiencia en G-6-PD, ligada al cromosoma X, varía según la raza: es rara en los caucásicos, elevada (el 50% o más) en los judíos sefarditas y del 10-20% en la raza negra. La enzima es heterogénea; en la variedad africana, la degradación de G-6-PD está acelerada; en la variedad mediterránea, la enzima es anormal y está afectada tanto en hematíes viejos como en jóvenes. La deficiencia en glutatión reductasa origina directamente la disminución de glutatión reducido, por lo que los fármacos oxidantes actúan como en el caso anterior. Este defecto se transmite con carácter autosómico dominante. La deficiencia en metahemoglobina reductasa impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. En este caso, la acción de los fármacos oxidantes (v. tabla 7-2) y de otros con propiedades metahemoglobinizantes (nitritos y nitratos) origina la acumulación de metahemoglobina, con la consiguiente hipoxemia tisular. La herencia es de carácter autosómico recesivo.

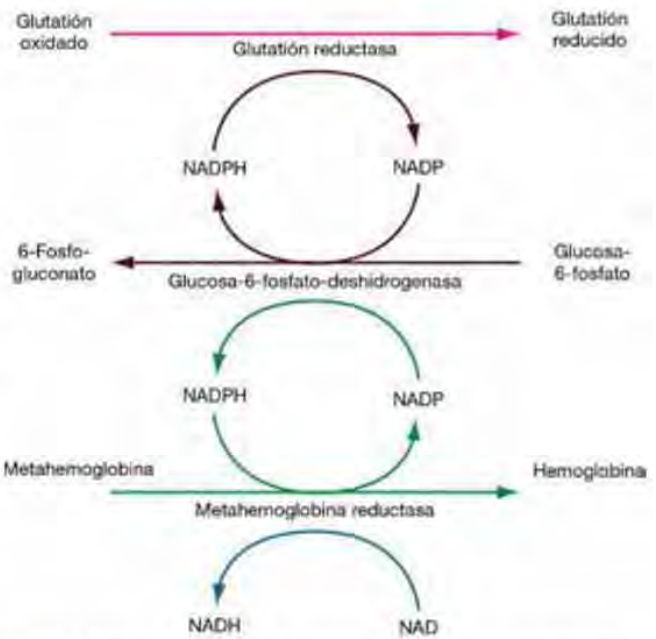


Figura 7-1 Interrelaciones metabólicas de las reacciones catalizadas por la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la metahemoglobina reductasa y la glutatión reductasa en el hematíe.

Tabla 7-2 Fármacos capaces de desencadenar hemólisis en personas con deficiencia de G-6-PD

Fármacos con efecto muy pronunciado
Nitrofurantoína
Primaquina
Probenecida
Sulfamidas:
– Sulfafurazol
– Sulfanilamida
– Sulfapiridina
Sulfasalazina
Otros fármacos de uso común
Analgésicos: salicilatos
Antimaláricos: cloroquina y mepacrina
Diversos: cloranfenicol, sulfonas, dimercaprol, quinidina y vitamina K

b) *Resistencias a los efectos farmacológicos.* Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, por la que se requieren dosis hasta 20 veces mayores que la habitual. Este tipo de resistencia es muy infrecuente y se transmite de forma autosómica dominante. También existe una forma de resistencia a la vitamina D que se transmite de forma dominante ligada al sexo; origina raquitismo, que exige dosis de vitamina D 1.000 veces mayores que las habituales.

c) *Porfiria.* En algunos pacientes, determinados fármacos inductores, entre los que destacan barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas y algunos antiepilépticos, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda. La porfiria es una enfermedad hereditaria en la que aparece un incremento en la actividad de la δ-ALA sintetasa, enzima necesaria para sintetizar el ácido δ-aminolevulínico (fig. 7-2). Esta reacción es la limitante en la síntesis de porfirinas, grupos hemo y citocromos. En las porfirias existen deficiencias en la síntesis de porfirinas y del hemo, lo que origina un estado de desrepresión e incremento de δ-ALA sintetasa. La aplicación de fármacos inductores enzimáticos provoca un aumento en la síntesis de citocromo P450 a partir del hemo, lo que significa mayor disminución en el nivel de hemo y mayor desrepresión sobre la síntesis de δ-ALA sintetasa y de los productos derivados (porfirinas).

d) *Otras reacciones.* Reacciones raras o atípicas, producidas por algunos fármacos, pueden ser de carácter idiosincrásico. La hipertermia maligna provocada por ciertos anestésicos volátiles (halotano y metoxiflurano) y por la succinilcolina tiene carácter hereditario autosómico dominante (v. cap. 28). En otras alteraciones, el carácter transmisible es más difícil de demostrar, pero es posible que intervengan factores genéticos que originen reacciones agudas o crónicas, más o menos imprevisibles. Dada la importancia de los metabolitos reactivos intermedios en la producción de la toxicidad celular (v. más adelante) y la influencia genética en las vías metabólicas, se comprende que determinados efectos tóxicos de fármacos u otros productos industriales puedan tener una base genética.



Figura 7-2 Biosíntesis del hemo y su influencia en el desencadenamiento de la porfiria.

6. Reacciones adversas causadas por la interacción fármaco-infección vírica

Se ha ido consolidando la hipótesis de que existe cierta interacción entre virus y fármaco como base para el desarrollo de determinadas manifestaciones patológicas. Probablemente ha sido la experiencia en enfermos con sida, con una incidencia de reacciones adversas por medicamentos claramente superior a la de otros grupos de población, el detonante que ha hecho plantear este nuevo mecanismo patogénico, que ya era conocido en el caso de reacciones adversas, como las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa o la asociación cofactorial de la infección viral y el ácido acetilsalicílico en el desarrollo del síndrome de Reye.

6.1. Alteraciones farmacodinámicas

La infección vírica puede alterar la biología celular incrementando la sensibilidad a la acción tóxica de los fármacos o de sus metabolitos. La infección vírica previa aumenta el riesgo de agranulocitosis por fármacos. Dentro del estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica, se seleccionó un grupo de pacientes con agranulocitosis y otro control, y se estudió la existencia de infección en el mes previo al ingreso. El riesgo relativo (RR) de infección vírica previa fue de 2,4 (1,5-3,9) para los pacientes con agranulocitosis. El antecedente de mononucleosis infecciosa (2-42 años antes) también se asoció con un mayor riesgo (RR = 6,2) de agranulocitosis por fármacos. La latencia tan prolongada entre la infección y el desarrollo de agranulocitosis se podría explicar por la incorporación del genoma del virus de Epstein-Barr en las células del organismo.

La infección vírica (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus e influenza) facilita el cuadro de erupción cutánea por ampicilina. Hasta el 95% de los pacientes en que coinciden la infección por el virus de Epstein-Barr y el tratamiento con ampicilina desarrolla una erupción cutánea maculopapular, pruriginosa, con frecuencia purpúrica, que habitualmente aparece a los 7-12 días de iniciar el tratamiento.

El síndrome de Reye es una enfermedad mitocondrial que cursa con encefalopatía y disfunción hepática. Según los estudios de casos y controles, aparece en niños con infección por el virus varicela zóster o el virus de la influenza B tratados con ácido acetilsalicílico (AAS). Aunque no se pudo estimar el riesgo añadido por estos factores, la incidencia del síndrome descendió al disminuir la utilización de AAS como antitérmico en niños y adolescentes.

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con cotrimoxazol experimentan reacciones adversas (fiebre, erupción cutánea, neutropenia, trombocitopenia y hepatitis) con una frecuencia del 57-83%, frecuencia que es mucho menor en pacientes con inmunodeficiencias debidas a otras causas cuando reciben el mismo tratamiento.

6.2. Alteraciones farmacocinéticas

Distintos tipos de virus se han asociado con modificaciones de tipo farmacocinético, básicamente en el metabolismo hepático. En niños asmáticos se ha encontrado un aumento de la semivida de la teofilina coincidiendo con infecciones víricas de las vías respiratorias altas, así como una disminución del aclaramiento en procesos por influenza B. Esta variación se ha atribuido al interferón que inhibe la actividad del citocromo P450, disminuyendo así el aclaramiento de la teofilina. En pacientes portadores del virus de la hepatitis B, asintomáticos, se ha encontrado cierto grado de inhibición del metabolismo oxidativo del metamizol en relación con individuos sanos. Según algunos autores, los pacientes infectados por el VIH, con enfermedad activa, presentan un fenotipo de acetilador lento en el 93% de los casos y, sin embargo, los pacientes VIH estables presentan la misma frecuencia que los individuos sanos. Esta alteración metabólica y otras halladas en la oxidación contribuyen a explicar la mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes con sida.

7. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada

Aparecen como consecuencia de la interacción mantenida de un fármaco con sus órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, la farmacodependencia (v. cap. 33), la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos (v. cap. 31) o las alteraciones de tipo motor provocadas por la levodopa (v. cap. 30). En otros casos, se trata de fenómenos de rebote, como los cuadros de abstinencia al suspender de forma brusca ciertos psicofármacos (opioides, alcohol, etc.); en la hipertensión, al interrumpir la administración de ciertos antihipertensores (clonidina); o en el espasmo coronario, al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Finalmente, existe un conjunto multiforme de reacciones adversas que solo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, retinopatía pigmentaria por cloroquina, depósitos corneales por amiodarona, etc.

8. Reacciones adversas como fenómenos diferidos

8.1. Carcinogénesis

Existe un temor constante a que las sustancias químicas utilizadas como fármacos puedan, a la larga, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con las pruebas precomercialización el potencial carcinógeno de un fármaco, ya que se requiere un contacto muy prolongado. Solo los estudios epidemiológicos dirigidos a detectar este problema pueden ir determinando el riesgo carcinógeno de un fármaco.

En el desarrollo de la carcinogénesis pueden intervenir mecanismos de genotoxicidad y de inmunotoxicidad. Los agentes alquilantes que se utilizan como anticancerosos interactúan y pueden lesionar el genoma, dando lugar a mutaciones que, si no son reparadas, pueden ser la base de una transformación maligna de las células afectadas. De hecho, la utilización de estos fármacos se ha asociado al desarrollo de una segunda neoplasia (leucemias agudas y linfoma) años después de alcanzada la curación de la neoplasia original (Hodgkin, cáncer de mama y otros). La capacidad de un fármaco de interactuar y lesionar el material genético no define *per se* el riesgo de que aparezcan alteraciones patológicas en el individuo expuesto (alteración en células somáticas) o en sus descendientes (genoma de células germinales). Si los sistemas de reparación del ADN funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales. Tanto los fármacos citotóxicos como los inmunodepresores actúan sobre el sistema inmunitario disminuyendo la inmunocompetencia. El estado de inmunosupresión, además de facilitar la aparición de infecciones oportunistas, se asocia a un aumento en la incidencia del cáncer. Independientemente de los condicionantes genéticos, los fármacos inmunodepresores facilitan el desarrollo de linfomas y leucemias agudas en pacientes sin enfermedad tumoral (casos de artritis reumatoide o trasplantes).

Otro grupo de fármacos al que se responsabiliza de ocasionar cáncer es el de las hormonas, en especial los estrógenos y la hormona del crecimiento.

8.2. Toxicología prenatal y teratogénesis

La toxicología prenatal estudia los efectos tóxicos que interfieren en el normal desarrollo prenatal. El término *teratógeno* se refiere a todo agente ambiental que llega al embrión o feto a través de la madre y, directa o indirectamente, origina anomalías estructurales o funcionales en el embrión, el feto o el niño después del nacimiento. El desastre de la talidomida, en 1961, que produjo en Alemania alrededor de 10.000 niños con malformaciones, evidenció el potencial teratógeno de los fármacos (v. cap. 8). El estudio de este potencial *in vitro* o en animales, durante la fase preclínica, no es enteramente extrapolable al ser humano, pues son muy diferentes las dosis de fármaco, las vías metabólicas que originan productos intermedios que pueden ser los agentes teratógenos, la sensibilidad de las células y órganos, y el propio mecanismo de desarrollo.

En la especie humana se han descrito distintos mecanismos de teratogenicidad asociada al uso de medicamentos: *a)* interferencia con el ácido fólico, reduciendo su absorción (carbamazepina, colestiramina, fenitoína), o su activación por inhibición de la dihidrofolato reductasa (lamotrigina, metotrexato, sulfasalazina, triamtereno); *b)* desorganización de la cresta neural (bosentán); *c)* alteraciones endocrinas asociadas a productos como los ftalatos, que tienen propiedades antiandrogénicas, o las hormonas sintéticas, como el dietilestilbestrol (ya no utilizado), cuyo efecto carcinógeno se manifestaba en mujeres de 18 a 20 años cuyas madres lo habían tomado en las primeras semanas de embarazo; *d)* estrés oxidativo, que puede afectar a la expresión génica y originar malformaciones graves (talidomida, fenitoína, ácido valproico, algunos antiarrítmicos y varios quimioterápicos); *e)* alteraciones vasculares en la unión útero-placentaria por efecto del fármaco sobre la función vascular (misoprostol, ácido acetilsalicílico, ergotamina, seudoefedrina), y *f)* alteraciones mediadas específicamente a través de receptores o enzimas (inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina). Definir el potencial teratógeno real de un producto requiere el análisis epidemiológico poscomercialización.

Además de la acción directa que las sustancias teratógenas ejercen sobre el embrión en desarrollo, puede haber un mecanismo genético detrás de la aparición de una malformación congénita; la acción de agentes genotóxicos sobre las células germinales puede condicionar en la siguiente o en posteriores generaciones un cuadro de teratogenia. En estos casos, es prácticamente imposible identificar la causa, debido a la separación en el tiempo con la manifestación patológica.

Cada fase del embarazo tiene sus peculiaridades de organogénesis, desarrollo y crecimiento (v. cap. 8). No obstante, el riesgo de producir alteraciones mayores se centra en el primer trimestre de embarazo, en especial entre la segunda y la octava semanas. Asimismo, durante el primer y segundo meses de gestación, una mujer puede estar tomando fármacos sin saber que está embarazada. Este es un dato que hay que tener en cuenta en la historia materna y el médico lo debe considerar al prescribir un fármaco.

Las alteraciones en la última fase del embarazo pueden deberse a modificaciones provocadas sobre las funciones de diversos sistemas y órganos del feto. En efecto, la acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles, sino funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento. El contacto intenso de la madre con el alcohol provoca en el hijo el síndrome tóxico alcohólico fetal, con graves repercusiones sobre el desarrollo mental. Sin llegar a estos extremos, los fármacos pueden provocar alteraciones más sutiles en la función de los diversos órganos: cerebro, riñón, hígado, gónadas, etc., que solo el estudio sistemático individual y epidemiológico será capaz de revelar.

En España, la consulta de casos concretos se realiza al Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), que forma parte de la Red Europea de Servicios de Información sobre Teratología (ENTIS) y depende del Centro de Investigaciones sobre Anomalías Congénitas (CIAC), coordinado desde el Instituto de Salud Carlos III.

9. Reacciones tóxicas directas

En ocasiones se producen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un órgano determinado. Esta acción tóxica provoca una grave perturbación de la función celular, que puede llegar a la eliminación progresiva, en ocasiones por apoptosis, en otros casos por necrosis; dependiendo de su localización y número, esta alteración puede ser de gravedad variable, de carácter reversible

o irreversible, o, incluso, letal. Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas, aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, ocurren después de dosis terapéuticas; si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño, la probabilidad de que se produzca dicha acción tóxica es elevada. La toxicidad de carácter idiosincrático puede deberse a la formación de metabolitos reactivos en individuos con determinadas formas enzimáticas, a repuestas particulares de carácter inmunológico o a la toxicidad del fármaco sobre las mitocondrias. En cuanto a los órganos que con más frecuencia son lesionados, destacan aquellos en los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado, el riñón y el pulmón. Algunos fármacos muestran tropismo por determinados órganos (p. ej., neurotoxicidad de los aminoglucósidos sobre el VIII par, cardiotoxicidad de la doxorrubicina, miotoxicidad de las estatinas, etc.).

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, están determinados por varios factores: *a)* tipo de producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia en el receptor diana; *b)* papel del receptor en la función de la célula o tejido y grado de irreversibilidad de su modificación; *c)* naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o tejido lesionados, y *d)* eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

En cuanto a los elementos iniciadores del proceso tóxico, se ha establecido la extraordinaria importancia de los denominados *productos intermedios reactivos,* que son derivados metabólicos que se forman en pequeña cantidad, tienen gran reaccionabilidad y, a veces, son de muy corta duración (fig. 7-3). Se han identificado cuatro tipos de elementos: *a)* electrófilos, elementos deficitarios o potencialmente deficitarios en un par de electrones: epóxidos, derivados azoxi e iones nitrenio; *b)* carbenos y nitrenos en los que se han perdido dos electrones (p. ej., CCl_2); *c)* radicales libres, por ejemplo, elementos que contienen un número impar de átomos de carbono con o sin carga (como quinonas e iminas), y *d)* elementos con oxígeno activo ($O_2^{\bullet -}$, H_2O_2, $OH^{\bullet}$, $O_1^{\bullet}$).

Dada la importancia de los reactivos intermedios, es lógico asociar su toxicidad a los procesos de metabolismo de productos exógenos. En este sentido, el sistema de la monooxigenasa citocromo P450-dependiente y otras enzimas adquieren un protagonismo especial. Puesto que la dotación enzimática metabolizante está determinada genéticamente, se comprende que ciertas reacciones tóxicas presenten una manifestación altamente individualizada: en relación con la especie animal, y dentro de una misma especie, con determinados individuos (v. cap. 5).

Los productos intermedios reactivos interactúan con diversos radicales de moléculas intracelulares: moléculas de ADN, que pueden originar modificaciones sustanciales y permanentes en el código genético; proteínas enzimáticas o estructurales que poseen grupos especiales (p. ej., –SH); la peroxidación de lípidos; y la activación de enzimas líticas no lisosómicas. La desestructuración de lípidos y proteínas asociados a las funciones de estructuras de membrana origina modificaciones profundas en los movimientos de iones y en su distribución intracelular y extracelular, que llevan a la muerte celular. Se ha de prestar particular atención a la movilización intracelular de Ca^{2+} y a los agregados o depósitos que se forman en determinadas estructuras subcelulares, como factores que aparecen en los fenómenos tóxicos celulares.

Las células contienen sistemas protectores capaces de atrapar o inactivar los grupos activos de los productos tóxicos de sus metabolitos intermedios. Destaca, entre ellos, el glutatión reducido por su capacidad de conjugarse con electrófilos reactivos y evitar así su toxicidad. Mientras dichos sistemas se mantengan en activo, no hay acción tóxica, pero si el elevado número de moléculas reaccionantes termina por agotar la producción del agente celular protector, aparece la toxicidad. Así se explica, por ejemplo, la toxicidad hepática y renal diferida que aparece con sobredosis de paracetamol (v. cap. 23).

Otras reacciones tóxicas se deben a interacciones no covalentes de elementos estables, que provocan inhibición competitiva de enzimas, depleción de cofactores, interacción física con biomembranas, etc. Las proteínas del organismo mediadoras de la toxicidad por fármacos constituyen un elemento importante para estudiar y definir los mecanismos de la toxicidad, en tal medida que se van agrupando en una base de datos, de acceso libre, para facilitar que se defina el potencial tóxico de los fármacos, a ser posible antes de que lleguen a la comercialización.

II. Farmacovigilancia

1. Conceptos

Los ensayos clínicos necesarios para autorizar un medicamento (v. cap. 11) incluyen un reducido número de pacientes, disponen de un tiempo de exposición al fármaco relativamente corto y presentan condiciones de utilización distintas a las de la práctica clínica real (suelen excluirse niños, ancianos, embarazadas, pacientes polimedicados o pluripatológicos). Por ello, la información que ofrecen sobre las reacciones adversas es limitada y es necesario

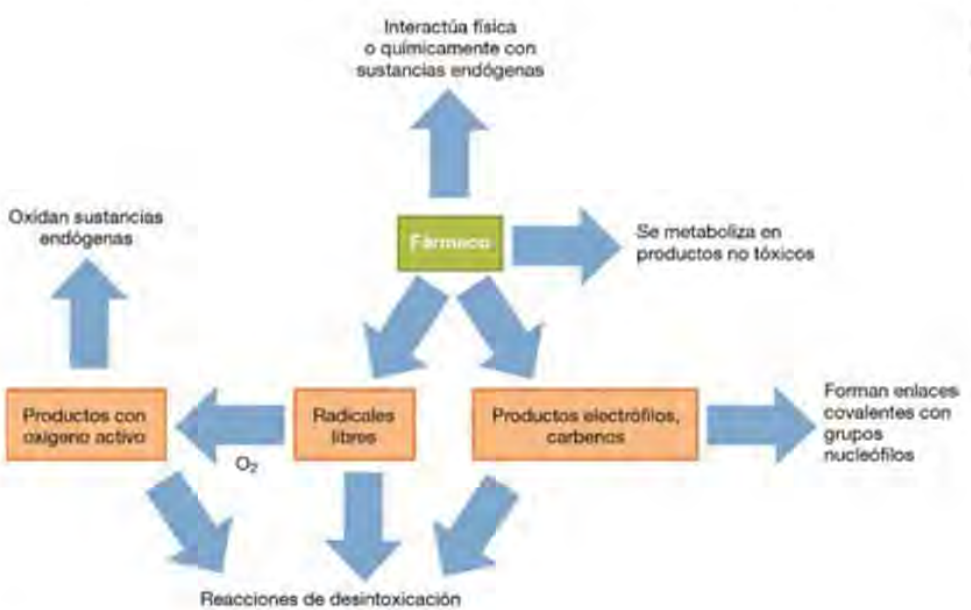


Figura 7-3 Reacciones metabólicas de fármacos que influyen en la iniciación de la lesión celular.

Tabla 7-3 Importancia de la farmacovigilancia en la detección de reacciones adversas poco frecuentes

Fármaco	N.° de pacientes en ensayos clínicos	Meses en el mercado antes de retirada	Exposición aproximada cuando se retiraron	N.° de eventos para su retirada
Dexfenfluramina	1.200	16	2.300.000	24 casos regurgitación mitral
Mibefradil	3.400	11	600.000	Gran número de interacciones
Bromfenaco	2.400	11	2.500.000	20 casos de hepatotoxicidad grave (cuatro muertes y ocho trasplantes)
Terfenadina	5.000	152	7.500.000	Aumento de interacciones

seguir vigilando el perfil de seguridad de los medicamentos tras su autorización (tabla 7-3).

Tal vigilancia es el objetivo de la farmacovigilancia, que se define como *la actividad de salud pública que tiene como objetivo identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados.* Puesto que las reacciones adversas disminuyen significativamente la calidad de vida y aumentan el número y duración de los ingresos hospitalarios y la mortalidad, la farmacovigilancia es una actividad vital que contribuye al bienestar del paciente y a la mejora de la salud pública.

2. Objetivos

El objetivo de la farmacovigilancia es proporcionar, de forma continuada, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, y adoptar las medidas necesarias para que, en las condiciones de uso autorizadas, la relación beneficio-riesgo de los medicamentos presentes en el mercado sea favorable para la población. De acuerdo con la normativa europea, la definición de *reacción adversa* utilizada en farmacovigilancia responde a «cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento». Esta definición amplia no solo incluye las reacciones adversas producidas a las dosis habituales, sino también las reacciones adversas derivadas de cualquier uso o abuso de los medicamentos y las provocadas por errores de medicación.

El proceso se inicia con la identificación del riesgo, sigue con su cuantificación y evaluación, y finaliza con la gestión del riesgo, es decir, la adopción de medidas para evitarlo y la comunicación de los riesgos.

Identificación del riesgo o generación de la señal. Una *«señal»* es una información proveniente de una o varias fuentes, que sugiere una nueva asociación causal entre un medicamento y un acontecimiento adverso, o bien un nuevo aspecto de una asociación ya conocida (como mayor frecuencia, mayor gravedad, etc.), que se juzga suficientemente relevante como para justificar su verificación a través de un estudio específico. La mayoría de las señales se generan en el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Además de la notificación espontánea, la información procede de otras fuentes: *a)* datos de fabricación, conservación, venta, distribución, dispensación, prescripción y uso de medicamentos, incluyendo los estudios de utilización; *b)* estudios preclínicos; *c)* ensayos clínicos; *d)* estudios de cohorte y de casos y controles; *e)* estudios postautorización; *f)* publicaciones científicas de casos y series de casos; *g)* metaanálisis; *h)* bases de datos sanitarias informatizadas; *i)* registros de enfermedades; *j)* registros de utilización de medicamentos; *k)* programas de errores de medicación; *l)* exposición a tóxicos, y *m)* otras autoridades sanitarias y organismos sanitarios internacionales.

Cuantificación y evaluación del riesgo. Una vez identificado el riesgo, se cuantifica y evalúa, detectando, si es posible, factores de riesgo o poblaciones vulnerables. Puede ser necesario poner en marcha estudios epidemiológicos específicos, pero, en ocasiones, la gravedad del riesgo hace inviable esta espera y se toman decisiones con los datos de notificación espontánea.

Gestión del riesgo. En los casos en que el riesgo lo hace necesario, son las autoridades sanitarias las que, actuando en el ámbito de sus competencias, adoptarán las medidas reguladoras apropiadas para prevenirlo o minimizarlo, y comunicarlo a los profesionales sanitarios y a la población. Estas medidas pueden consistir en una modificación de la ficha técnica y del prospecto, el establecimiento de una vigilancia especial, la restricción de su uso en grupos especiales de población, o incluso la retirada del medicamento. Las autoridades son: Agencia Europea del Medicamento (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y las comunidades autónomas.

3. Expresión del riesgo en farmacovigilancia

En el riesgo de un medicamento se estudia la frecuencia con que aparece y su gravedad. Según los criterios de gravedad adoptados por la UE, se consideran graves las reacciones adversas que: *a)* son mortales; *b)* ponen en peligro la vida del paciente; *c)* provocan ingreso hospitalario o lo prolongan; *d)* producen una discapacidad o incapacidad permanente; *e)* producen una anomalía congénita, y *f)* todas aquellas reacciones adversas que el profesional sanitario considere médicamente significativas, aunque no cumplan ninguno de los criterios de gravedad previos. La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse como muy frecuente (>10%), frecuente (entre el 1 y el 10%), poco frecuente (entre el 1% y 1 por 1.000), rara (entre el 1 por 1.000 y el 1 por 10.000) y muy rara (menos del 1 por 10.000).

Hay dos tipos de estudios epidemiológicos: experimentales y observacionales. El prototipo de estudio experimental es el ensayo clínico aleatorizado, herramienta fundamental para evaluar la eficacia de los medicamentos durante su desarrollo (v. cap. 11). En farmacovigilancia no se suelen utilizar los ensayos clínicos, porque se requieren muestras de pacientes muy grandes para evaluar la seguridad de los medicamentos (v. tabla 7-3), y es necesario extrapolar los resultados a la práctica clínica habitual. Son más adecuados los estudios observacionales, que, a su vez, pueden clasificarse en descriptivos y analíticos.

En los *estudios descriptivos,* el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La prevalencia es la proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento y se obtiene dividiendo el número de pacientes que

presenta dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco. La incidencia o tasa de incidencia es el número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado. La incidencia acumulada se obtiene dividiendo el número de reacciones adversas detectadas en ese tiempo por el número de personas expuestas al fármaco durante ese período y por el tiempo de observación. La incidencia real se expresa mejor mediante la densidad de incidencia, en que se utiliza el tiempo real de exposición al fármaco de cada paciente durante el período de observación.

En los *estudios analíticos,* como los de cohorte y los de casos y controles, se comparan dos grupos, buscando encontrar relación entre exposición al fármaco y aparición o no de la reacción adversa (RAM):

	Con RAM	Sin RAM
Con fármaco	a	b
Sin fármaco	c	d

El *riesgo* (R) de la población expuesta es el cociente entre el número de pacientes que han presentado la reacción adversa y el número de pacientes expuestos:

$$R = a/(a+b)$$

El *riesgo absoluto o riesgo atribuible* (RA) o exceso de riesgo es la diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta:

$$RA = [a/(a+b)] - [c/(c+d)]$$

El *riesgo relativo* (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$$

Cuando el riesgo es el mismo en los dos grupos, el RA es igual a 0 y el RR es 1. Para que un RR sea significativo, su intervalo de confianza del 95% no debe contener el 1 (fig. 7-4). Un RR > 1 indica que el factor aumenta el riesgo, y un RR < 1 indica que el factor protege del riesgo. Para valorar la importancia clínica, debe considerarse también la frecuencia absoluta de la reacción adversa y su gravedad. Por ejemplo, un aumento del RR de 3 para una reacción adversa grave que ocurra frecuentemente (p. ej., hemorragia por AINE en ancianos) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000 pacientes expuestos, mientras que ese aumento del RR para una reacción adversa grave que suceda raramente (p. ej., agranulocitosis por metamizol) representa un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada millón de habitantes.

La ventaja u *odds* (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a las que no lo hacen:

$$O = a/b$$

y la razón de ventajas u *odds ratio* (OR) es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y no expuestas:

$$OR = (a/b)(c/d) = (a \times d)/(bt \times c)$$

El significado de la *odds ratio* es muy similar al del RR, cuando la reacción adversa es muy rara, ya que en este caso a + b será muy parecido a "b", es decir que:



Figura 7-4 Presentación de resultados en un estudio de farmacovigilancia epidemiológico analítico. RA: reacciones adversas. *(Según Speight y Holford, 1997.)*

$$[a/(a+b)]/[c/(c+d)] \approx (a/b)/(c/d)$$

La *odds ratio* se utiliza en estudios de tipo casos y controles en los que los individuos se escogen en función de que presenten la reacción adversa (casos) o no (controles), y se calcula en ambos grupos la proporción de pacientes que estuvieron expuestos al fármaco. También se utiliza para expresar los resultados de un metaanálisis.

El *número de pacientes a tratar* para conseguir un caso de eficacia (NNT, del inglés *Numbers Needed to Treat*) u observar un caso de reacción adversa (NNH, *Numbers Needed to Harm*) es el recíproco del riesgo atribuible:

$$NNT = 1/RA$$

Un fármaco que fuera eficaz en todos los pacientes tendría un NNT de 1. Cuanto mayor es la eficacia, menor es el número de pacientes a tratar para comprobar esa eficacia. Cuanto menor es la toxicidad, mayor es el número de pacientes a tratar para ver una reacción adversa.

Curso temporal del riesgo. La incidencia se expresa por unidad de tiempo, lo que puede entenderse como que el riesgo se mantiene constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, hay reacciones adversas cuya incidencia varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. Por ello, es conveniente valorar el riesgo a diferentes intervalos y expresarlo como una función del tiempo (fig. 7-5).

4. Sistema Español de Farmacovigilancia. Programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

En España se compatibiliza la estructura descentralizada del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), que es una red de centros de farmacovigilancia presentes en cada una de las comunidades autónomas y coordinada por la AEMPS, con el sistema europeo integrado por agencias reguladoras nacionales. De esta forma, los centros se imbrican fácilmente en el tejido asistencial y permiten la cercanía a los otros dos integrantes del SEFV, los profesionales sanitarios y los ciudadanos.

La *farmacovigilancia* se inició en 1961 tras el problema de talidomida, arriba descrito, que hizo ver la necesidad de seguir vigilando los medicamentos una vez comercializados para tener la capacidad de detectar este tipo de problemas. Así nació, bajo el auspicio de la OMS, el *Programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.* España se adhirió en 1973. Actualmente participan más de 100 países y su base de datos (VigiBase) contiene más de siete millones de notificaciones. A lo largo de su andadura ha sido capaz de detectar problemas como el síndrome del niño gris por cloranfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado durante el embarazo dietilestilbestrol, los efectos teratógenos de la isotretinoína, etc.

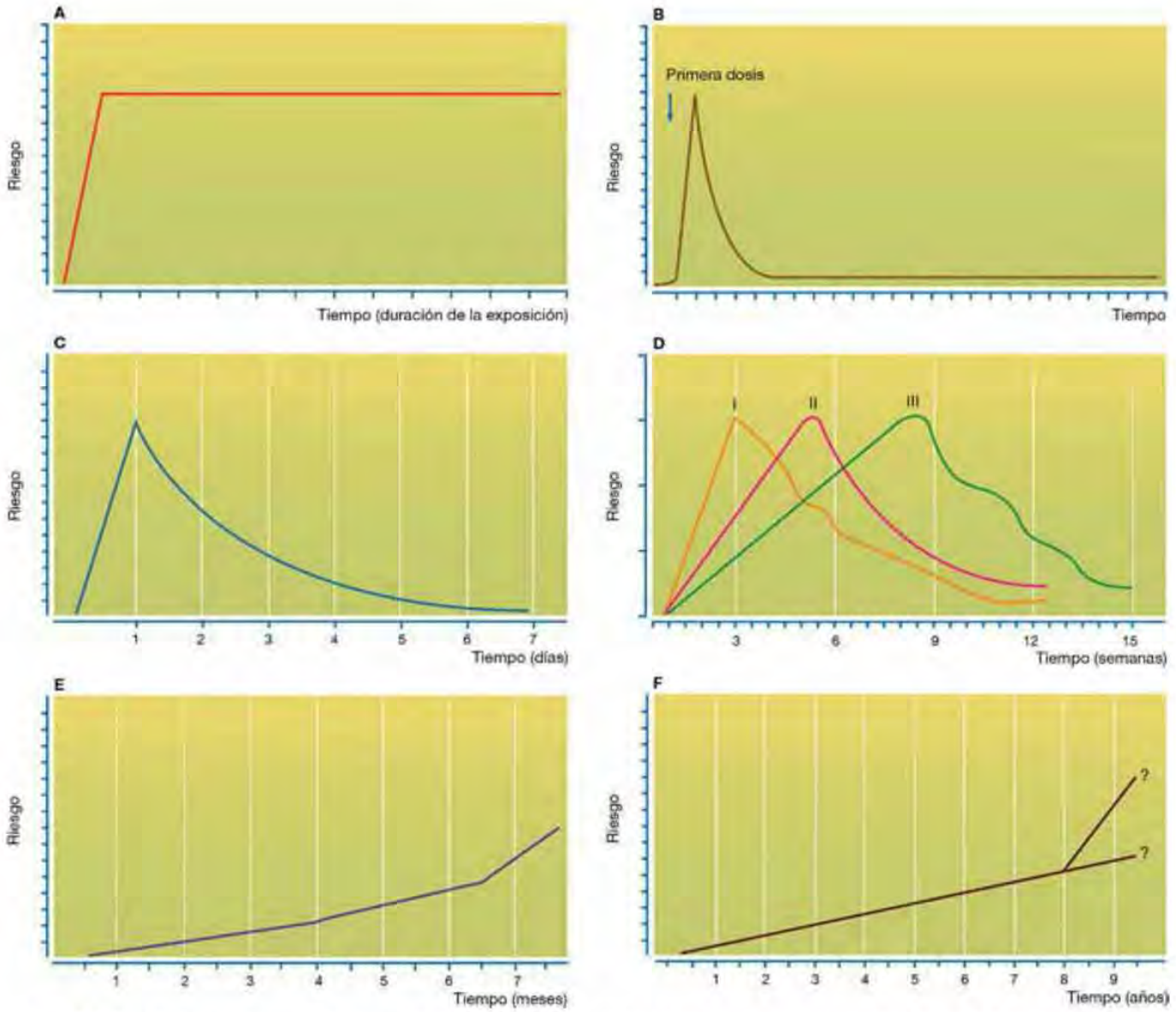


Figura 7-5 Ejemplos de curso temporal del riesgo. **A.** Riesgo constantemente elevado (crisis convulsivas por antidepresivos). **B.** Fenómeno de primera dosis (hipotensión por clonidina). **C.** Mecanismos compensadores precoces (microhemorragias gástricas por ácido acetilsalicílico). **D.** Reacciones alérgicas de tipo I (I), otras reacciones inmunológicas (II) y reacciones adversas por metabolitos tóxicos (III). **E.** Reacciones de fibrosis (metotrexato). **F.** Cánceres (anticonceptivos). *(Según Speight y Holford, 1997.)*

En el programa de notificación espontánea, cualquier profesional sanitario que sospeche una reacción adversa a un medicamento debe notificarla a su centro autonómico de farmacovigilancia en un impreso específico denominado **tarjeta amarilla** (fig. 7-6). En esta tarjeta se recogen datos del paciente, los medicamentos sospechosos (dosis, vía, indicación y períodos de administración) y las posibles reacciones adversas. Son muy importantes las fechas, tanto de administración del medicamento como de la reacción adversa, porque la secuencia temporal es primordial para establecer la relación de causalidad. En los centros de farmacovigilancia, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del notificador, se evalúa de cada caso la relación causa-efecto entre el medicamento y la reacción adversa mediante el algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 7-4) modificado. Finalmente se incorpora toda la información del caso, una vez codificada, a la base de datos FEDRA del SEFV. A su vez FEDRA, al igual que las bases de otros países, está interconectada y vuelca su contenido a la base europea de farmacovigilancia (Eudravigilance) y a la base de la OMS (VigiBase). En estas bases se pueden hacer búsquedas de señales mediante métodos específicos.

Su objetivo principal es detectar de forma temprana las reacciones adversas nuevas o graves que puedan constituir una «señal». Al participar gran número de profesionales de muchos países, la población vigilada es muy amplia y puede detectar reacciones adversas de tipo B de baja incidencia. Su principal limitación es la infranotificación, ya que depende críticamente de la motivación y aptitudes del profesional sanitario. A pesar de ello, el SEFV ha participado en la generación de importantes señales, como rabdomiólisis por cerivastatina, alteraciones visuales con vigabatrina, arritmias con cisaprida, coagulación intravascular diseminada por dinoprostona, etc., algunas de las cuales llevaron a la retirada del medicamento.

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo ____ Edad _____ Peso (kg) ____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción.)
(Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.)

FÁRMACO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

*Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (p. ej., mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

.....

.....

.....

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre y apellidos .....

Dirección .....

Población .....

Telf. .....

_____ Firma

__/__/__ Fecha

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas ☐

Figura 7-6 Tarjeta amarilla del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 7-4 Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			Condicional
	Definida	Probable	Posible	
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco	Sí	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No

En Europa, la seguridad de los pacientes es una prioridad; las autoridades competentes de los estados miembros, junto con la Comisión Europea y la EMA, están realizando un importante desarrollo legislativo para fortalecer y racionalizar la farmacovigilancia.

Se armonizan y simplifican los procedimientos administrativos, se imponen plazos de obligado cumplimiento, se adoptan formatos y normas aceptadas internacionalmente, como el uso de una terminología común —diccionario MedDRA— que faciliten la interoperabilidad y el intercambio de información. Se potencia la vigilancia de los nuevos medicamentos (con especial atención a los medicamentos biotecnológicos, en los que, además, se debe asegurar su trazabilidad) y de aquellos en los que se identifique un riesgo potencial, que contarán con un distintivo en ficha técnica y prospecto que facilite su identificación por los pacientes y los profesionales sanitarios. También se considera prioritario mejorar la transparencia y la comunicación de la información sobre seguridad de los medicamentos a los ciudadanos. En el pasado solo se permitía notificar a los profesionales sanitarios; la nueva normativa europea adjudica al ciudadano un papel más activo, obligando a los estados miembros a habilitar procedimientos específicos para que los ciudadanos puedan notificar directamente sospechas de reacciones adversas, incluyendo representantes de pacientes en los comités asesores o participando en audiencias públicas en farmacovigilancia.

La normativa de farmacovigilancia también impone responsabilidades y obligaciones específicas a los titulares de autorización de comercialización de los medicamentos (industria farmacéutica). Deben cumplir los plazos y requisitos para la notificación de reacciones adversas graves, deben tener una persona responsable de farmacovigilancia y disponer de un sistema de farmacovigilancia propio que asegure la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo de sus medicamentos. Las nuevas solicitudes de autorización deben contener un «plan de gestión de riesgos»; en el caso de existir dudas sobre la seguridad de un medicamento, se les podrá exigir la realización de estudios de seguridad posteriores a su autorización.

5. Otras fuentes de información en farmacovigilancia

Las características de las diferentes fuentes de información en farmacovigilancia en relación con su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores tempranos, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 7-5. En la tabla 7-6 se indican los métodos más adecuados para detectar reacciones adversas en función de su frecuencia.

5.1. Casos y series de casos

Suelen ser publicaciones que describen una reacción adversa desconocida y alertan de la posibilidad de que un fármaco la esté provocando. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla (reexposición positiva). La descripción de varios casos de características similares permite establecer el perfil de la reacción adversa y puede servir para generar una señal.

Tabla 7-5 Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Número de fármacos monitorizados
Notificaciones anecdóticas	+	+	++++	±	+++
Notificación voluntaria	++	++	+++	±	++++
Metaanálisis	+	++	0	++	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios de casos y controles	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++

Tabla 7-6 Métodos adecuados para detectar reacciones adversas en función de su frecuencia

Método	Frecuencia de la reacción adversa						
	>1/10	1/10 a 1/100	1/100 a 1/1.000	1/1.000 a 1/5.000	1/5.000 a 1/10.000	1/10.000 a 1/50.000	<1/50.000
Notificaciones espontáneas (internacional)	—			+	+	+	+
Notificaciones espontáneas (nacional)	—	—	+	+	+	+	
Monitorización intensiva hospitalaria	—		+	+		—	—
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción			+	+		—	—
Estudios de casos y controles	—	—		+	+	—	—
Fusión de registros	—	—	+	+		—	—
Estudios de cohorte	—		+		—	—	—
Comercialización monitorizada	—	+		—	—	—	—
Ensayos clínicos	+	+		—	—	—	—
Metaanálisis	+	+	+	+	+	—	—

5.2. Estudios de cohorte y de casos y controles

Son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis en farmacovigilancia. En los *estudios de cohorte,* los pacientes se seleccionan en función de que reciban (expuestos) o no (no expuestos, grupo control o grupo de referencia) el medicamento objeto del estudio, y se realiza un seguimiento a ambas poblaciones (cohortes) para detectar las reacciones adversas que se quiera valorar. Su medida característica es la tasa de incidencia, que puede compararse entre las dos cohortes. Resultan útiles para estudiar acontecimientos relativamente frecuentes que aparecen tras una exposición corta al medicamento, o cuando la prevalencia de uso del medicamento es baja, porque el trabajo de campo de identificar a pacientes y controlarlos durante años resulta muy costoso.

En los *estudios de casos y controles,* la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada patología que se considere una reacción adversa; se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha patología. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes (p. ej., agranulocitosis o síndrome de Guillain-Barré).

Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en los casos y controles se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos (fig. 7-7). En los estudios de cohorte se estima tanto el RA como el RR. En los de casos y controles, se puede valorar el RR y la *odds ratio,* pero no el RA.

5.3. Bases de datos sanitarias informatizadas

Actualmente, la mayoría de los servicios de salud contiene informatizados los datos sanitarios de los pacientes (ingresos con sus diagnósticos al alta, actividad en atención primaria, mortalidad, consumo de medicamentos, exposición a pruebas diagnósticas, etc.), lo que facilita su utilización como una de las principales fuentes de información en farmacovigilancia: permiten identificar fácilmente a los pacientes expuestos a un determinado medicamento gracias a los datos de prescripción y realizar estudios de cohortes

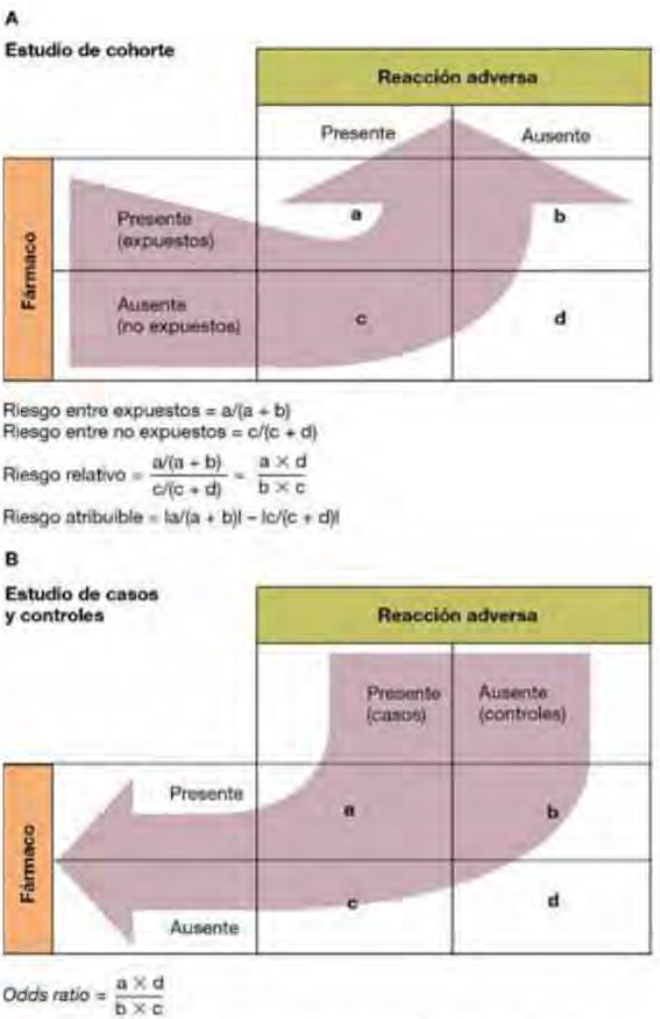


Figura 7-7 Estudio de cohorte **(A)** y estudio de casos y controles **(B).**

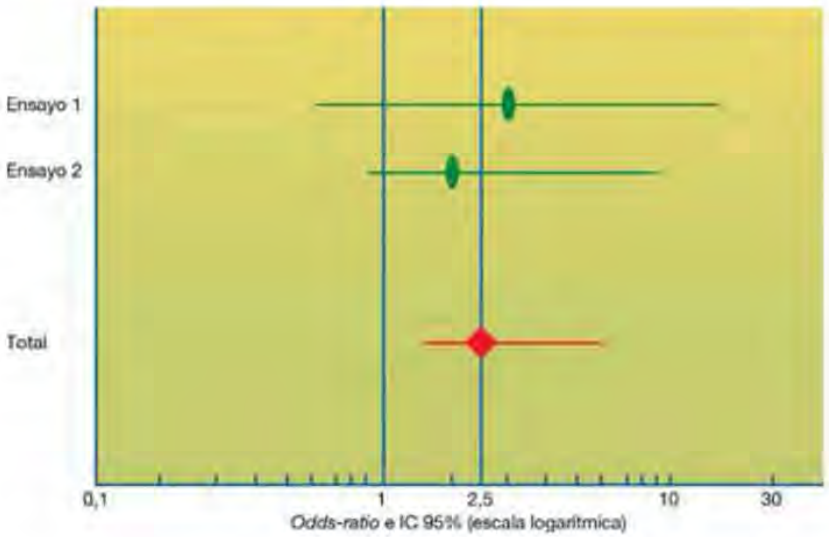


Figura 7-8 Metaanálisis. La combinación de los resultados de dos ensayos, que por sí solos no eran significativos, alcanza significación estadística.

con cientos de miles de individuos, o seleccionar casos y controles por los diagnósticos codificados en las historias informatizadas. No obstante, estas grandes bases de datos pueden tener problemas respecto a la población incluida, la calidad de sus datos y la falta de información sobre factores de confusión característicos.

Hay dos grandes tipos: *a)* las que enlazan bases diferentes mediante un número de identificación personal único *(record-linkage-databases)*, como Medicaid y Medicare de Estados Unidos, y la de Saskatchewan de Canadá; y *b)* las que recogen en una base única los tratamientos y patologías de un mismo paciente *(physician-office-based)*, como la *General Practitioner Research Database* (GPRD) del Reino Unido o BIFAP en España.

La GPRD recoge los datos sobre acontecimientos clínicos y tratamientos prescritos en cuatro millones de personas por unos 1.800 médicos de atención primaria que los atienden; Medicaid de Estados Unidos incluye solo a pacientes de beneficencia, mientras que la de Saskatchewan incluye datos de atención primaria y especializada de toda la población. En España, el proyecto BIFAP es la creación de una base de datos que se nutre de la información clínica y tratamientos de los pacientes de atención primaria del Sistema Nacional de Salud, para, una vez validada y anonimizada, realizar estudios farmacoepidemiológicos que complementen la información obtenida a través del programa de notificación espontánea del SEFV. Aunque estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia, se utilizan más para investigar señales que para generarlas. Estas bases deben estar validadas, porque una calidad deficiente repercutiría en una baja capacidad de detectar una asociación, más que en detectar falsas asociaciones.

5.4. Metaanálisis

Obtiene conclusiones válidas combinando resultados de estudios cuyo tamaño individual no las permitiría extraer. Es muy utilizado para valorar de forma conjunta los resultados de diversos ensayos clínicos, pero menos con estudios observacionales. Los estudios se incluirán o no en función de su calidad, forma de expresar los resultados y la homogeneidad de la población estudiada. Pueden estar afectados por el sesgo de publicación (solo se suelen publicar los estudios con resultados positivos). En la figura 7-8 puede verse cómo la combinación de los resultados de dos ensayos, que por sí solos no eran significativos, alcanza significación estadística.

5.5. Otros estudios

a) *Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.* Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria, independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso, así como las patologías presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de su historia clínica y de entrevistas con pacientes y médicos. Un ejemplo es el programa norteamericano *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas, y valorar cuantitativamente sospechas previas.

b) *Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción.* El *Prescription Event Monitoring (PEM)* del Reino Unido identifica los primeros 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento a partir de los datos de dispensación y solicita a los médicos prescriptores que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Una de sus características más importantes es que proporciona datos de reacciones adversas en ancianos, niños y embarazadas, que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

Reacciones adversas

Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.

Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. Journal of Toxicology 2012; doi:10.1155/2012/645460.

Descotes J. Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. Drug Safety 2005;28:127-36.

Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drugs events in ambulatory care. N Engl J Med 2003;348:1556-64.

Glasgow JFT. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. Drug Safety 2006;29:1111-21.

Graham MA, Riley RJ, Kerr DJ. Drug metabolism in carcinogenesis and cancer therapy. Pharmac Ther 1991;51:275-89.

Green S. Nuclear receptors and chemical carcinogenesis. Trends Pharmacol Sci 1992;13:251-5.

Jetter A, Fätkenheuer G, Frank D, Klaassen T, Seeringer A, Doroshyenko O, et al. Do activities of cytochrome P450 (CYP)3A. CYP2D6 and P-glycoprotein differ between healthy volunteers and HIV-infected patients? Antivir Ther 2010;15:975-83.

Kovacic P, Somanathan R. Mechanism of teratogenesis: electron transfer, reactive oxigen species, and antioxidants. Birth Defects Res C Embryo Today 2006;78:308-25.

Lasagna L. The diseases drugs cause. Perspectives in biology and medicine 1964;714:457-70.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients-a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.

Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. Drug Safety 1997;16:1-8.

Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. Drug Safety 2007;30:307-16.

Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principals of T-cell-mediated adverse drug reactions in skin. Expert Opin Drug Saf 2007;6:109-24.

Pirmohamed M, Aithal GP, Behr E, Daly A, Roden D. The phenotype standardization project: improving pharmacogenetic studies of serious adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 2011;89: 784-5.

Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyries. Br J Clin Pharmacol 2007;64:668-79.

Van Gelder MMHJ, van Rooij IALM, Millar RK, Zielhuis GA, deJong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Human Reproduction Update 2010;16:378-94.

Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHCh. Drug and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol 2010;70:16-23.

Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br J Clin Pharmacol 2007;65:573-9.

Yokoi T, Nakajima M. Toxicological implications of modulation of gene expression by micro RNAs. Toxicological Sciences 2011;123:1-14.

Zhang JX, Huang WJ, Zeng JH, Huang WH, et al. DITOP: drug-induced toxicity related protein database. Bioinformatics 2007;23:1710-2. Disponible en: http://bioinf.xmu.edu.cn/databases/ADR/index.html.

Farmacovigilancia

Agencia Europea de Medicamentos. Guías Europeas de Buena Práctica en Farmacovigilancia. Disponible en: http://www.ema.europa.eu.

Armijo JA, González-Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: García AG, Gandía L, editors. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. p. 161-90.

Directiva 2010/84/UE y Reglamento (UE) 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.

Edwards IR. Pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol 2012;73:979-82.

Mann RD, Andrews EB, editors. Pharmacovigilance. West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd; 2002.

Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug related problems. Drug Safety 2000;22:415-23.

Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. Drug Safety 2002;25:459-65.

Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montastruc JL. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? Pharmacoepidemiol Drug Safety 2012; [Epub ahead of print].

Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 4th ed. New York: John Wiley and Sons, Ltd; 2005.

The importance of pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products. Word Health Organization, 2002.

Capítulo 8

Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos

M.B. Sánchez y J.A. Armijo

I. Factores genéticos y étnicos y ambientales

La respuesta a los fármacos varía de forma importante de unos individuos a otros en función de factores relacionados con el paciente, la enfermedad y su tratamiento. En este capítulo se analizan los factores relacionados con el paciente: genéticos y étnicos, individuales ambientales (dieta, hábito de fumar, alcohol, ejercicio) e individuales fisiológicos (sexo, edad, embarazo y lactancia) (tabla 8-1).

1. Farmacogenética y farmacogenómica

Se conoce bien la existencia de diferencias en la respuesta a fármacos; pero también se sabe que estas diferencias son menores entre gemelos homocigotos, así como dentro de un mismo individuo, lo que indica la existencia de un componente hereditario en esta respuesta. Lo más frecuente es que la variabilidad en la respuesta se deba a factores genéticos que provocan diferencias en la velocidad de metabolismo de los fármacos, pero también pueden provocar diferencias en el transporte a través de las membranas celulares y en la susceptibilidad de los receptores u otras dianas farmacológicas. Las diferencias genéticas llegan a explicar entre el 20 y el 95% de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.

Las disciplinas que estudian las relaciones entre los genes y la respuesta a fármacos son la farmacogenética y la farmacogenómica. Ambas tienen como objetivo la creación de fármacos a la medida de cada paciente y adaptados a sus condiciones genéticas, y pueden, al identificar factores genéticos que influyen sobre la absorción, metabolismo, excreción y acción de los fármacos a nivel de dianas, minimizar sus efectos secundarios y aumentar su eficacia. Se estima que la monitorización farmacogenómica mejora la eficacia del 10-20% de los tratamientos farmacológicos y reduce en un 10-15% la incidencia de reacciones adversas.

Los dos conceptos han sido históricamente confundidos, pero la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), en 2006, definió la *farmacogenética* como «el estudio de la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a fármacos»; y la diferenció de la *farmacogenómica*, un concepto más amplio, que define como «la investigación de las características de las variaciones del ADN y el ARN en relación con la respuesta a fármacos». La farmacogenética se convierte, así, en un apartado de la farmacogenómica.

La farmacogenética surge de la observación clínica de que existen pacientes en los que la concentración de un fármaco alcanzada en plasma u orina es anormalmente distinta de la media. Esta disciplina investiga el vínculo entre la constitución genética de las personas y su respuesta a fármacos. Está basada en el análisis de marcadores genéticos predeterminados de los que se sospecha previamente que tengan una incidencia directa sobre la respuesta a los fármacos, de forma que parte de una hipótesis *a priori*.

La farmacogenómica se ocupa de investigar las diferentes reacciones de los individuos a los fármacos basándose en los patrones genéticos de cada uno. Su método de investigación está basado en una aproximación distinta a la farmacogenética: no hay hipótesis *a priori* sobre marcadores genéticos candidatos. Se utilizan abordajes que tienen en cuenta las características de las secuencias genómicas (de miles de genes o marcadores), mediante una visión integradora que incluiría interacciones entre genes.

La integración de la farmacogenética y de la farmacogenómica en la práctica clínica está todavía en desarrollo y puede ser compleja, debido al elevado número de polimorfismos, la dificultad para determinarlos e integrar su efecto en un fenotipo resultante, y la posibilidad de que el efecto dependa más de un haplotipo (es decir, de un conjunto de polimorfismos) que de un solo polimorfismo. Por ello, todavía se prefiere, en muchos casos, determinar directamente el fenotipo a determinar el genotipo. Se puede encontrar información extensa al respecto en la base de datos de los Institutos de la Salud Americana, la *Pharmacogenomics Knowledge Base* (www.pharmgkb.org/).

La ICH también define el «biomarcador genómico», que es clave para entender los dos términos anteriores. Un biomarcador genómico es una característica medible en el ADN o ARN que es indicadora de un proceso biológico normal, patológico, o de una respuesta a una intervención terapéutica o de otro tipo. Un biomarcador genómico podría, por ejemplo, ser una medida de la expresión, de la función o de la regulación de un gen.

2. Polimorfismos

La estructura de los genes puede variar de unos individuos a otros de una forma más o menos amplia; en la figura 8-1 pueden verse algunos de los cambios que con mayor frecuencia producen variabilidad genética. Se considera que existe *polimorfismo genético* cuando un determinado alelo mutante, que suele producir un fenotipo anómalo, se observa en más del 1% de la población. Los individuos homocigotos con alelos normales pueden expresar un fenotipo, por

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 8-1 Factores que influyen en la respuesta a los fármacos

A. Factores relacionados con el paciente
Factores genéticos y étnicos
Factores individuales ambientales
Ingesta de alimentos y tipo de dieta
Hábito de fumar
Hábito de tomar alcohol
Ejercicio
Ritmos circadianos
Factores individuales fisiológicos
Género
Edad
Embarazo
Lactancia
B. Factores relacionados con su enfermedad (patologías concomitantes)
C. Factores relacionados con su tratamiento (interacciones con otros fármacos)

ejemplo, una eliminación del fármaco más rápida, mientras que los homocigotos con alelos anómalos pueden mostrar otro fenotipo, como una eliminación más lenta (fig. 8-2).

El polimorfismo genético puede ser farmacocinético y farmacodinámico. El farmacocinético afecta a las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos y a los transportadores de los que depende el acceso a determinados órganos (tabla 8-2). El farmacodinámico afecta a los receptores y otras dianas farmacológicas (tabla 8-3). Ambos polimorfismos afectan a numerosos fármacos y pueden provocar respuestas no deseadas, como ineficacia o toxicidad.

En general, los polimorfismos farmacocinéticos que reducen el metabolismo de los fármacos aumentan sus concentraciones plasmáticas, lo que puede aumentar su eficacia, pero también puede aumentar su toxicidad dependiente de la dosis en los metabolizadores lentos. La escasa frecuencia de algunos polimorfismos hará que una reacción dependiente de la dosis pueda parecer idiosincrásica; por ejemplo, la apnea prolongada producida por la succinilcolina en los pacientes con deficiencia de butirilcolinesterasa. La contribución de los factores genéticos a las reacciones adversas producidas por los fármacos no está clara, pero el 59% de los 27 fármacos que causan con más frecuencia reacciones adversas se metabolizan al menos por una enzima con una variante alélica asociada con menor actividad. En concreto, el CYP1A2 metaboliza el 75% de estos fármacos, y el CYP2D6, el 38%. Los polimorfismos que

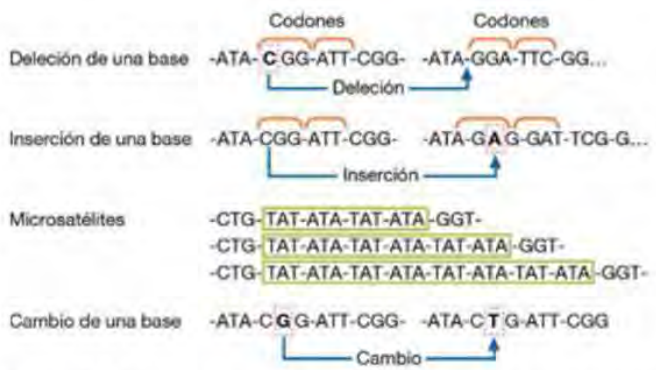


Figura 8-1 Principales causas de variabilidad genética. *(Modificado de Danesi R, et al., 2006.)*

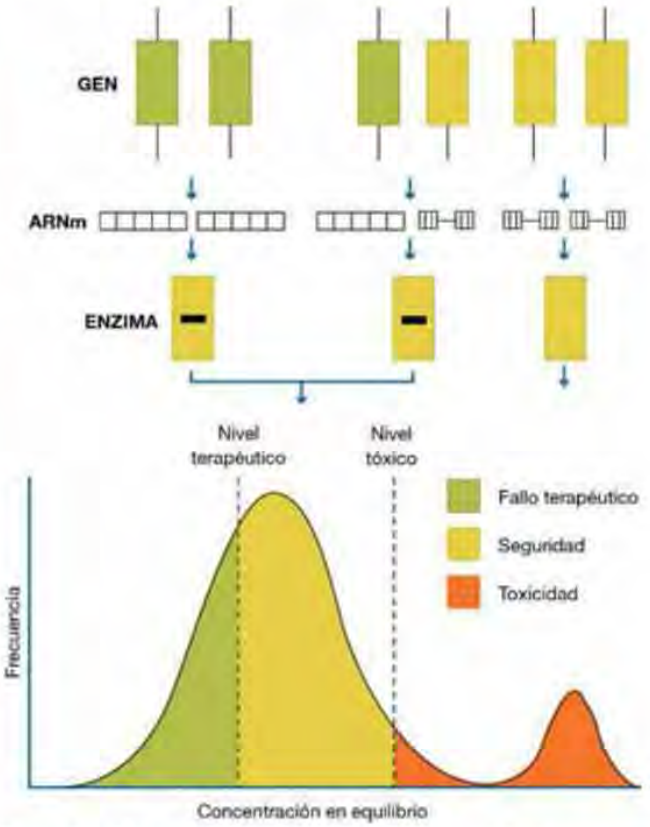


Figura 8-2 Polimorfismo genético en la hidroxilación de la debrisoquina. Los homocigotos con los alelos materno y paterno normales (verde) y los heterocigotos con solo uno normal producen un ARNm capaz de producir una debrisoquina hidroxilasa funcionante. Los homocigotos con los alelos materno y paterno mutantes producen un ARNm inestable incapaz de producir una enzima funcionante, lo que produce un metabolismo lento. La distribución de los niveles estables alcanzados con una dosis en la población es bimodal, y la campana de Gauss pequeña corresponde al fenotipo de metabolizadores lentos.

aumentan el metabolismo de los fármacos reducen sus concentraciones plasmáticas, lo que puede originar ineficacia en los metabolizadores rápidos.

Respecto a los polimorfismos farmacodinámicos, pueden igualmente aumentar o reducir los efectos de los fármacos.

El ejemplo más llamativo de ineficacia es el de los fármacos que actúan sobre dianas muy específicas cuya ausencia hará que el fármaco sea ineficaz, como sucede con algunos antineoplásicos, lo que hace obligado genotipificar al paciente para saber si tiene o no la diana antes de administrar el fármaco. En cuanto a la toxicidad, pueden dar lugar a reacciones adversas idiosincrásicas; por ejemplo, la anemia hemolítica de la primaquina en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En algunos casos puede haber una suma de polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por ejemplo, el lupus por hidralazina es más frecuente en los pacientes HLA-DR4+, que además son acetiladores lentos. En la figura 8-3 pueden verse las consecuencias sobre los efectos de la acción conjunta poligénica de un polimorfismo farmacocinético y otro farmacodinámico.

2.1. Polimorfismos farmacocinéticos en el metabolismo de los fármacos

El polimorfismo en el metabolismo de los fármacos puede afectar a las enzimas de la fase I, principalmente las isoformas del citocromo P450 (especialmente CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2), y a las enzimas de la fase II (*N*-acetiltransferasa, sulfotransferasas, glutatión transferasas, y la metiltransferasa) (v. tabla 8-2). Las mutaciones de los

Tabla 8-2 Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacocinética de los fármacos

Polimorfismo	Consecuencias
A. En enzimas fase I: isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas	
CYP1A2	En los ultralentos: mayor riesgo de discinesia tardía por clozapina, olanzapina o haloperidol
CYP2C9	En los ultralentos: mayor riesgo de hemorragia por warfarina (++), y mayor riesgo de toxicidad por fenitoína, valproato, ibuprofeno, glipizida, glibenclamida, leucotrienos, losartán, tolbutamida y torasemida
CYP2C19	En los ultralentos: mayor eficacia en la erradicación del *Helicobacter pylori* de amoxicilina + claritromicina + inhibidores de la bomba de protones; mayor eficacia antiulcerosa del omeprazol; mayor eficacia y toxicidad de isoniazida, sertralina y citalopram, y sedación excesiva por diazepam
CYP2D6	En los ultralentos: mayor toxicidad por antidepresivos tricíclicos y fluoxetina (+): hepatotoxicidad y neuropatía periférica por perhexelina; mayor riesgo de discinesia tardía por clozapina, risperidona, clorpromazina y haloperidol, e ineficacia de la codeína por menor paso a morfina
	En los ultrarrápidos: menor eficacia de los antidepresivos tricíclicos y ondansetrón, y depresión respiratoria por codeína
CYP3A5	En los pacientes que sobreexpresan esta enzima: menor biodisponibilidad de rifampicina, ceftriaxona, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	En los ultralentos: mayor toxicidad del 5-fluorouracilo (+)
Aldehído deshidrogenasa (ALDH2)	En los ultralentos: toxicidad por etanol
B. En enzimas fase II	
N-acetiltransferasa (NAT-2)	En los acetiladores lentos: mayor riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía periférica por isoniazida (+); mayor frecuencia de lupus por hidralazina, procainamida e isoniazida; mayor toxicidad de sulfamidas, sulfapiridina, dapsona, clonazepam, nitrazepam, aminoglutetimida y cafeína
	En los acetiladores rápidos: ineficacia de la isoniazida
Uridín-difosfo-glucuronil transferasa (UGT1A1)	En los ultralentos: mayor riesgo de neutropenia por irinotecán (++); mayor riesgo de hepatotoxicidad por tolcapona y mayor riesgo de hiperbilirrubinemia por tranilast
Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	En los ultralentos: mayor riesgo de toxicidad por azatioprina (++), 6-mercaptopurina (++), tioguanina (++); mayor riesgo de hemorragias y toxicidad hematológica de moxalactam y cefalosporinas
Glutatión-S-transferasa (GSTM1, GSTT1, GSTP1)	En los deficientes en GSTM1 y GSTP1: mayor riesgo de hepatotoxicidad por tacrina y troglitazona
	En los que sobreexpresan GSTP1: resistencia al cisplatino y al cloranbuzilo
Seudocolinesterasa (BCHE, CHE1)	En los que sobreexpresan GSTM1: menor ototoxicidad del cisplatino
	En los ultralentos: apnea prolongada por succinilcolina y mayor toxicidad por cocaína
C. En los transportadores	
Glucoproteína P (MDR1)	En los que sobreexpresan glucoproteína P: mayor resistencia de la epilepsia a los antiepilépticos; mayor resistencia del cáncer de mama y vejiga a las antraciclinas; menores concentraciones plasmáticas y menor acceso a linfocitos, SNC y feto de los inhibidores de la proteasa
	En los que infraexpresan la glucoproteína P: mayores niveles y neurotoxicidad de ciclosporina y tacrolimus
MRP	En los que sobreexpresan este transportador: menores niveles intracelulares de fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, penicilina, rifampicina, clotrimazol
	Fluvastatina: menor respuesta en algunas variantes alélicas
	Cloroquina e hidroxicloroquina: ¿retinopatía en algunas variantes alélicas?

(Continúa)

Tabla 8-2 Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacocinética de los fármacos *(cont.)*

Polimorfismo	Consecuencias
ABCA1	Fluvastatina: menor respuesta en algunas variantes alélicas
Transportador específico del fotorreceptor (ABCA4)	Cloroquina e hidroxicloroquina: ¿retinopatía en algunas variantes alélicas?

+ solo para información; ++ recomendable.

Tabla 8-3 Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacodinamia de los fármacos

Polimorfismo	Consecuencias
A. En los receptores sobre los que actúan los fármacos	
Receptor β_2-adrenérgico (RA-β_2)	β_2-adrenérgicos (albuterol): más exacerbaciones y desarrollo de tolerancia en los pacientes asmáticos con el genotipo arg16arg
Receptores de la dopamina de tipo 2 (DRD2)	Clozapina, haloperidol: respuesta temprana a la clozapina y al haloperidol, y síndrome neuroléptico maligno
Receptores de la dopamina de tipo 3 (DRD3)	Olanzapina: mejoría de los síntomas positivos y discinesia tardía
Receptor de la serotonina 5HT2A (HTR2A)	Clozapina, risperidona: eficacia
Receptor de la serotonina 5HT2C (HTR2C)	Clozapina: aumento de peso
Receptor de la serotonina 5HT6	Clozapina: eficacia
Transportador de la serotonina (5-HTT)	Clozapina y fluvoxamina: eficacia
Transportador de la serotonina (SERT)	Alosetrón: mejor respuesta en los homocigotos con la variante larga
Receptor opioide mu (OPRM1)	Heroína: adicción
Receptor de la rianodina (RYR1)	Anestésicos generales (halotano + succinilcolina): hipertermia maligna
B. En canales iónicos	
Canales de potasio (KVLQT1, HERG, KCNE1, KCNE2)	Fármacos que alargan el QT, como cisaprida, claritromizina, eritromicina, quinidina, sulfametoxazol o terfenadina: mayor riesgo de arritmias y *torsades de pointes* en los pacientes con mutaciones en los canales de potasio
C. En enzimas que son diana de los fármacos	
5-lipooxigenasa (ALOX5)	Leucotrienos (zileutón): menor respuesta en los mutantes que expresan menos lipooxigenasa
Enzima de conversión de la angiotensina (ECA)	Inhibidores de la ECA: mayores niveles y respuesta en los homocigotos ECA-DD, y mayor susceptibilidad a la tos en los homocigotos ECA-II
Timidilato sintetasa (TSER)	5-fluorouracilo: ineficacia en los pacientes con el alelo TSER*3/3 que sobreexpresan la enzima
Ribonucleótido reductasa (RR)	Gemcitabina: resistencia en los pacientes que sobreexpresan la enzima
Metilentetrahidrofólico reductasa (MTHFR)	Metotrexato: mayor toxicidad en los pacientes con deficiencia de la enzima
Acetilcolinesterasa (ACHE)	Piridostigmina: neurotoxicidad en pacientes con aumento de esta enzima
D. En enzimas implicadas en reacciones adversas	
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Dapsona, nitrofurantoína, primaquina (+), sulfamidas: anemia hemolítica en los pacientes con deficiencia de esta enzima
Metahemoglobina reductasa (DIA1)	Nitritos, dapsona: metahemoglobinemia y hemólisis en los pacientes con deficiencia de esta enzima
Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)	Antiepilépticos inductores, sulfamidas: crisis de porfiria aguda en pacientes con deficiencia

Tabla 8-3 Ejemplos de polimorfismos que alteran la farmacodinamia de los fármacos *(cont.)*

Polimorfismo	Consecuencias
E. En dianas relacionadas con el efecto antitumoral	
Exonucleasa (TP53)	5-fluorouracilo: resistencia de los tumores con mutaciones en TP53 que inhiben la apoptosis
	Cisplatino: resistencia del cáncer de ovario con mutaciones en TP53
Sistema de reparación (MMR)	5-fluorouracilo: resistencia de los tumores deficientes en MMR
Sistema de reparación (MGMT)	Carmustina: menos eficacia en el glioma en los pacientes con la metilguanina-metiltransferasa metilada
Sistema de reparación de nucleótidos (ERCC1)	Cisplatino: resistencia del cáncer colorrectal en los que sobreexpresan este complemento y mayor respuesta en los que lo infraexpresan
Sistema de reparación de nucleótidos (XPF)	Oxaliplatino: resistencia del cáncer colorrectal en los pacientes con determinadas mutaciones de este elemento del complejo
Oncoproteína HER2/neu	Paclitaxel: resistencia en los pacientes que sobreexpresan tubulina β-IVa
Glucoproteína erbB1 (EGFR o HER1)	Erlotinib y gefitinib (+): resistencia del cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no expresa esta proteína
	Cetuximab: resistencia del cáncer colorrectal que no expresa esta proteína
Tirosincinasa erbB2 (HER2)	Trastuzumab (+++): resistencia del cáncer de mama avanzado que no expresa esta proteína
Receptor del factor de células madre (c-kit/SCFR)	Imatinib: resistencia de los tumores de la estroma gastrointestinal y la leucemia mieloide crónica en pacientes con determinadas mutaciones de este receptor
EGFR y Kras mutado	Cetuximab (+++) y panitumumab (+++): resistencia del cáncer colorrectal
F. En dianas relacionadas con el sistema inmune	
Antígenos leucocitarios humanos (HLA)	Vacuna de la hepatitis B: ineficacia de la vacuna en diversos haplotipos
	Abacavir (+++): hipersensibilidad en pacientes con determinados haplotipos
	Carbamazepina (++): síndrome de Stevens-Johnson
	Hidralazina: lupus en los que tienen HLA-DR4 positivo
Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)	Abacavir: hipersensibilidad
	Carbamazepina: síndrome de Stevens-Johnson
	Clozapina: agranulocitosis
	Antirretrovirales: lipodistrofia
G. Con efectos indirectos sobre el efecto de los fármacos	
Factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)	Infliximab y etanercept: mayor eficacia en los deficientes en este factor
	Antirretrovirales. Lipodistrofia en los pacientes con algunas mutaciones en este gen
Colesterol-éster transferasa (CETP)	Pravastatina: menor efecto sobre la progresión de la arterioesclerosis en los homocigotos B2/B2
Apolipoproteína E (APOE)	Simvastatina: menor efecto sobre la mortalidad en los pacientes con el alelo APOE4
	Tacrina: menor respuesta de la enfermedad de Alzheimer en los pacientes con el alelo APOE4
Estromelisina 1 (MMP3)	Pravastatina: mejor respuesta en los pacientes con el alelo 6A
Protrombina (F2) y factor V (F5)	Anticonceptivos orales: mayor riesgo de trombosis
Factor IX (F9)	Warfarina: hemorragia
Gen PML/RARα	Retinoide: respuesta de la leucemia promielocítica aguda
ARN mitocondrial (12S rRNA)	Aminoglucósidos: ototoxicidad en los pacientes con mutaciones que aumentan la fijación del aminoglucósido

Niveles de recomendación para la monitorización farmacogenética según la FDA: +++ necesaria; ++ recomendable; + solo para información.

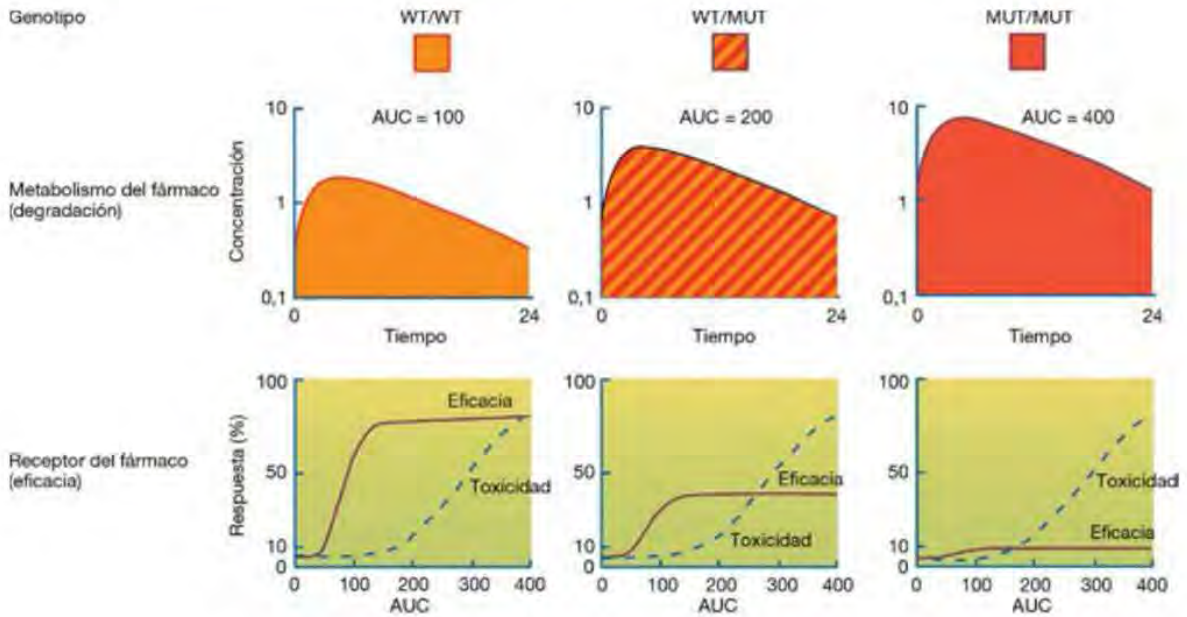




Figura 8-3 Consecuencias sobre los efectos terapéuticos y tóxicos de la acción conjunta poligénica de un polimorfismo farmacocinético (que reduce el metabolismo del fármaco, aumentando su área bajo la curva [AUC]), y otro farmacodinámico (que reduce su eficacia manteniendo la toxicidad). Nótese que una mayor AUC producirá mayor toxicidad, pero la eficacia dependerá del efecto sobre el receptor. *(Modificado de Linder et al., 2006.)*

genes que codifican estas enzimas suelen producir una disminución de la actividad de la enzima, que reduce el aclaramiento de los fármacos y aumenta sus concentraciones plasmáticas y sus efectos. Pero, ocasionalmente, se pueden observar otras consecuencias:

a) Aumento de una vía metabólica no habitual debido a la menor actividad de la vía habitual. Por ejemplo, la mayor toxicidad de la fenacetina en los pacientes con lenta eliminación mediante el CYP1A2.
b) Aumento del metabolismo que produce ineficacia. La dosis estándar de nortriptilina puede ser insuficiente en los pacientes que la eliminan muy rápido mediante el CYP2D6.
c) Aumento del metabolismo que incrementa la concentración de un metabolito tóxico. Por ejemplo, los pacientes con un incremento del metabolismo mediante el CYP2D6 aumentan la formación de morfina a partir de la codeína, lo que puede provocar depresión respiratoria.
d) Formación de metabolitos reactivos que producen una reacción idiosincrática. Por ejemplo, la hipersensibilidad por sulfametoxazol (que se atribuye a metabolitos reactivos) se produce con mucha más frecuencia en los pacientes con sida, lo que puede deberse a cambios en las vías por las que se metaboliza el sulfametoxazol.
e) Disminución del metabolismo de metabolitos reactivos. Por ejemplo, el aumento de la ototoxicidad del cisplatino o de la hepatotoxicidad de la tacrina en pacientes deficientes en la glutatión-S-transferasa que participa en la detoxicación de metabolitos reactivos.

Los principales polimorfismos metabólicos son los siguientes:

a) *Polimorfismo en el CYP2D6.* El CYP2D6 es, tras el CYP3A4, la isoenzima con mayor relevancia en el metabolismo de los fármacos. Sus polimorfismos explicaron los fenotipos ultralentos y ultrarrápidos de la debrisoquina, y abrieron el camino para el fundamento genómico de la farmacogenética.

El 5-10% de los caucasianos (el 6% de los españoles) tiene el fenotipo metabolizador lento, que se expresa mediante un patrón mendeliano autosómico recesivo. Los metabolizadores lentos, asociados principalmente con el alelo CYP2D6*4, que presenta una mutación en el sitio de empalme que lo hace defectuoso, tienen mayores concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de toxicidad por antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, antipsicóticos, antiarrítmicos y antianginosos (v. cap. 5), y deberían recibir un 30% de la dosis estándar. En los neurolépticos, como clorpromazina, haloperidol, olanzapina y risperidona, se ha asociado con mayor susceptibilidad a la discinesia tardía, pero no con la eficacia. En estos metabolizadores lentos está reducida la formación de metabolitos activos de la encainida y la codeína, y aumenta la formación de metabolitos activos de la amitriptilina. En el caso de la codeína, puede haber ineficacia en los metabolizadores lentos por escasa formación de morfina a partir de la codeína.

En sentido opuesto, hay pacientes con una variante alélica (CYP2D6*2 ∞ N) que duplica o multiplica el gen *CYP2D6* y que son metabolizadores ultrarrápidos de la debrisoquina (el 1,5% de los escandinavos, el 7% de los españoles) en los que no se puede obtener un efecto terapéutico con dosis estándar, porque sus concentraciones plasmáticas son muy bajas. En el caso del ondansetrón, se puede necesitar el doble de la dosis estándar para conseguir su efecto antiemético. En el caso de la nortriptilina, como ya se ha comentado, los metabolizadores ultrarrápidos pueden llegar a necesitar 500 mg/día frente a los 50 mg/día que requiere un metabolizador ultralento (fig. 8-4). En los pacientes en los que se considere necesario conocer el patrón metabolizador antes de iniciar el tratamiento, se puede valorar el fenotipo viendo la velocidad con la que se elimina la debrisoquina (también se pueden utilizar el dextrometorfano, la esparteína y la desipramina), o se puede valorar la presencia de los alelos más frecuentemente asociados con un patrón ultralento o ultrarrápido.

b) *Polimorfismo en el CYP2C19.* El 2-5% de los caucasianos (el 1% de los españoles) son metabolizadores lentos para esta enzima con una transmisión autosómica recesiva. En los metabolizadores ultralentos está aumentado el riesgo de hemorragia por warfarina. Están aumentados los niveles y los efectos de citalopram, diazepam y nordiazepam, ibuprofeno, isoniazida, omeprazol y sertralina, por lo que pueden requerir un 40% de la dosis estándar. La eficacia de 20 mg/día de omeprazol en el tratamiento por erradicación del *H. pylori* de la úlcera duodenal es del 100% en los metabolizadores lentos y del 25% en los rápidos, en los que haría falta una dosis de 40 o 60 mg/día; se puede optar por genotipificar al paciente y darle la dosis que necesita, o dar a todos los pacientes 40 o 60 mg/día para asegurar la eficacia. En el caso del proguanilo, disminuye la eficacia, porque no se transforma en su metabolito activo. El marcador del fenotipo es la mefenitoína, aunque también se utiliza el omeprazol. También se puede genotipificar al paciente para conocer sus alelos.

c) *Polimorfismo en el CYP2C9.* Los principales alelos que producen un fenotipo metabolizador ultralento son el CYP2C9*2 y el CYP2C9*3. El 30-40% de los caucasianos son heterocigotos con un alelo defectuoso que puede producir un fenotipo lento intermedio, y el 4% son homocigotos con los dos alelos defectuosos que producen un fenotipo ultralento. Esta menor actividad enzimática aumenta el riesgo de hemorragia por warfarina, podría potenciar la hepatotoxicidad de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el diclofenaco, y aumenta las concentraciones y la toxicidad de otros sustratos, como fenitoína, glibenclamida, glipizida, ibuprofeno, losartán y valproato, por lo que estos pacientes pueden requerir menores dosis.

d) *Polimorfismo en el CYP1A2.* El CYP1A2 participa en el metabolismo de numerosos fármacos implicados en reacciones adversas, pero sus polimorfismos son muy infrecuentes. Los metabolizadores ultralentos pueden tener mayor susceptibilidad a la discinesia tardía por neurolépticos como clozapina, olanzapina o haloperidol. La prueba de la cafeína puede utilizarse para determinar la actividad de esta enzima y los factores que la alteran.

e) *Polimorfismo en el CYP3A5.* Aunque el CYP3A4 es la isoenzima más relevante para el metabolismo de los fármacos (metaboliza el 30-40% de los fármacos), muchos fármacos se metabolizan también mediante el CYP3A5, en el que hay polimorfismos genéticos, si bien la actividad del CYP3A4 hace que estos polimorfismos del CYP3A5 tengan escasa relevancia clínica. Ciertamente, existe una importante variabilidad interindividual en la actividad del CYP3A4, pero se debe más a la influencia de otros factores, como sus inductores e inhibidores, que a polimorfismo genético, que es infrecuente. Los pacientes con el alelo CYP3A5*1 tienen mayor actividad del CYP3A5 en el epitelio intestinal que los que tienen otros alelos, lo que reducirá la biodisponibilidad de rifampicina, ceftriaxona, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa.

f) *Polimorfismo en la dihidropirimidina deshidrogenasa.* Metaboliza el 5-fluorourazilo. Los pacientes con el alelo DPD*2A, que produce una enzima inactiva en el 3% de la población, tienen mayores concentraciones de 5-fluorourazilo, que pueden producir una toxicidad importante.

g) *Polimorfismo de la N-acetiltransferasa.* La N-acetilación hepática está mediada por las enzimas polimórficas N-acetiltransferasas tipos 1 y 2 (NAT1, NAT2) (v. cap. 5). Los seres humanos pueden ser acetiladores rápidos (con transmisión autosómica dominante) o lentos (con transmisión autosómica recesiva). En Europa son acetiladores lentos de la isoniazida (NAT2) el 60% de la población con mayor riesgo de neuropatía periférica por isoniazida, mayor frecuencia de lupus por hidralazina, procainamida e isoniazida, cafeína, clonazepam, dapsona, nitrazepam, sulfamidas y sulfapiridina. La relevancia del fenotipo

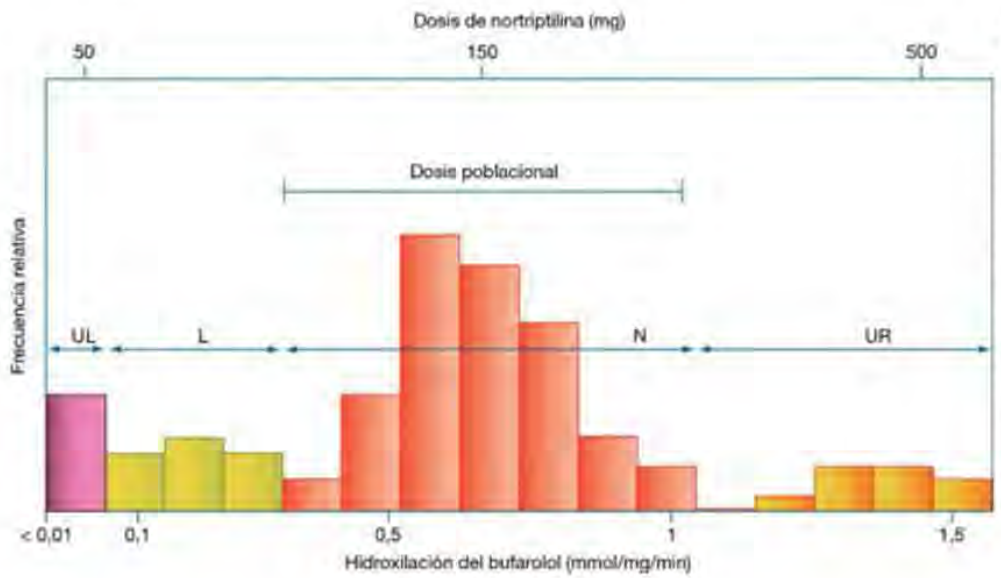


Figura 8-4 Variación en el metabolismo de la nortriptilina en la población europea en función de la actividad del CYP2D6 expresada por la hidroxilación del bufuralol. Se identifican cuatro fenotipos: metabolizadores ultralentos que carecen de la enzima (UL), metabolizadores lentos que son heterocigotos o focalmente deficitarios (L), metabolizadores normales que tienen los dos alelos normales (N) y metabolizadores ultrarrápidos que tienen genes duplicados o multiplicados (UR). A pesar de una diferencia de dosis de 50 a 500 mg, suele tratarse a todos los pacientes con 150 mg, que corresponde a la dosis media para toda la población. *(Modificado de Ingelman-Sundberg, 2004.)*

acetilador en relación con la susceptibilidad a la hepatotoxicidad de la isoniazida no está clara, pero parece mayor en los acetiladores lentos por favorecer la formación de hidrazina tóxica, en especial en presencia de rifampicina. En los acetiladores rápidos puede haber ineficacia de la isoniazida, de la hidralazina o de la sulfapiridina, y se necesitarán dosis mayores. Los pacientes tratados con procainamida tendrán concentraciones menores de procainamida, pero mayores de su metabolito activo, la N-acetilprocainamida. El marcador del fenotipo es la isoniazida, aunque también se utilizan la sulfapiridina y la cafeína.

h) *Polimorfismo de la uridín-difosfo-glucuronil transferasa.* Esta enzima, igual que el citocromo P450, tiene diversas isoformas, como la UGT1A1, la UGT1A4 y la UGT2B7 (v. cap. 5). Los pacientes con el alelo UGT1A1*28 (que está presente en el 40% de los caucasianos, de los que el 8% presenta el síndrome de Gilbert) tienen menos actividad de la UGT1A1, lo que aumenta las concentraciones de irinotecán, con mayor riesgo de neutropenia, y los valores de tolcapona, con mayor riesgo de hepatotoxicidad, y de tranilast, con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia. Polimorfismos de UGT1A4 y UGT2B7 pueden producir valores elevados de lamotrigina y de ácido valproico, respectivamente.

i) *Polimorfismo de la metiltransferasa.* Las tiopurinas incluyen la 6-mercaptopurina, la tioguanina y la azatioprina, cuya metiltransferasa las metaboliza a un metabolito inactivo, por lo que, cuanto mayor es su actividad, menor es la acción de las tiopurinas. La frecuencia de individuos caucasianos metabolizadores lentos es del 11%, y la de los homocigotos que carecen de tiopurina metiltransferasa, del 0,3%. Los alelos más implicados en este fenotipo metabolizador ultralento son TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C. Aunque la frecuencia de estos polimorfismos es mucho menor que la de los acetiladores lentos, constituye una de las alteraciones genéticas de mayor relevancia en farmacoterapia, debido al riesgo de toxicidad hematológica fatal en los metabolizadores ultralentos tratados con dosis estándar de azatioprina, tioguanina y 6-mercaptopurina.

j) *Polimorfismo de la glutatión-S-transferasa.* Metaboliza algunos antineoplásicos conjugándolos con glutatión (v. cap. 5). Los pacientes con alta actividad de la enzima pueden ser resistentes, mientras que los deficientes pueden asociarse con menos recidivas, pero también con mayor toxicidad. El 50% de la población puede tener deleción del gen *GSTM1*, y el 2%, del gen *GSTT1*. Los pacientes con el alelo GSTM3*B que sobreexpresan la enzima tienen menor riesgo de ototoxicidad por cisplatino. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello suelen tener sobreexpresión del gen *GSTP*, y son más resistentes al cisplatino que los deficientes. Además, las mutaciones en GSTP1 que aumentan la actividad pueden producir resistencia al clorambuzilo.

k) *Polimorfismo de la seudocolinesterasa.* En los pacientes con una deficiencia en la colinesterasa plasmática, de carácter autosómico recesivo, que se observa en uno de cada 2.500 individuos, produce un enlentecimiento muy importante en la eliminación de la succinilcolina que puede producir una apnea prolongada. En los metabolizadores ultralentos, también puede observarse mayor toxicidad por cocaína.

2.2. Polimorfismos farmacocinéticos en los transportadores de fármacos

Se estima que el número de transportadores en el genoma humano puede ser de 500 a 4.500, y que muchos de ellos pueden reconocer fármacos e influir en sus efectos. Estos transportadores influyen sobre la absorción de los fármacos y su eliminación por orina o bilis y, al formar parte de barreras especiales, regulan el acceso de los fármacos al cerebro, el feto, los testículos, los ovarios o los linfocitos (v. cap. 4). Los polimorfismos en los genes que codifican estos transportadores pueden producir diferencias en las concentraciones plasmáticas y diferencias en el acceso a estos órganos.

El polimorfismo C3435T del exón 26 del gen *MDR1*, que codifica la glucoproteína P, es un SNP sinónimo, es decir, que no altera el aminoácido codificado. A pesar de ello, los homocigotos con los alelos CC expresan más glucoproteína P que los homocigotos con los alelos TT. Los pacientes con el genotipo 3435C tienen menores concentraciones plasmáticas de algunos fármacos, como la digoxina, algunos antiepilépticos, como la fenitoína, algunos antirretrovirales, como los inhibidores de la proteasa, y algunos inmunosupresores, como la ciclosporina y el tacrolimus. Además, los pacientes con este genotipo tienen menores concentraciones de fenitoína en el foco epiléptico, y se ha sugerido que la resistencia de algunos pacientes al tratamiento antiepiléptico podría deberse a diferencias genéticas en la actividad de estos transportadores que impediría su acumulación cerebral. También se ha sugerido que el genotipo 3435CC se asocia con resistencia a los inhibidores de la proteasa (por menor acceso a áreas críticas como linfocitos, sistema nervioso central [SNC] y feto) y a antineoplásicos, como las antraciclinas. Hay otro polimorfismo, el G2677T, en el exón 21 que es «no sinónimo», es decir, que modifica el aminoácido que codifica (Ala893Ser) y que se asocia con el polimorfismo C3435T. Por ello, se postuló que el efecto sobre la glucoproteína P atribuido al polimorfismo C3435T podría deberse al G2677T. Curiosamente, la influencia del polimorfismo G2677T sobre la glucoproteína P es menor que la del C3435T.

Variantes alélicas del transportador específico del fotorreceptor (ABCA4) se han asociado con la retinopatía de Stargardt y, probablemente, con la retinopatía producida por la cloroquina y la hidroxicloroquina.

2.3. Polimorfismos farmacodinámicos en los receptores y otras dianas farmacológicas

Concentraciones similares de un fármaco en el lugar de acción pueden dar lugar a diferencias en la respuesta farmacológica, debido a polimorfismo genético en los receptores u otras dianas farmacológicas, como enzimas o proteínas involucradas en la transducción de señales. Los genes que codifican estas proteínas pueden tener polimorfismo genético, lo que puede afectar a la eficacia y la incidencia o gravedad de reacciones adversas (v. tabla 8-3). En unos casos, la implicación es directa. Por ejemplo, si hay una anomalía en la enzima de conversión de la angiotensina, parece razonable que modifique el efecto de los fármacos que la inhiben. En otros casos, la relación es menos directa. Por ejemplo, que determinadas mutaciones del receptor β_2 adrenérgico faciliten el desarrollo de tolerancia a la acción del albuterol. En otros casos, el efecto es indirecto, es decir, la diana influye sobre el pronóstico de la enfermedad y modifica indirectamente la respuesta al fármaco. Por ejemplo, las mutaciones en la colesterol-éster transferasa, que reducen la respuesta al efecto sobre la progresión de la arterioesclerosis de las estatinas.

a) *Polimorfismo en los receptores.* Los principales receptores implicados son los β-adrenérgicos, los dopaminérgicos, los serotonérgicos y los opioides. Hay polimorfismo en los *receptores β-adrenérgicos* que condicionan diferencias en la respuesta de los pacientes asmáticos a β-adrenérgicos, como el albuterol. Por ejemplo, los homocigotos Arg16Arg tienen más exacerbaciones y más desarrollo de tolerancia que los homocigotos Gly16Gly. Variantes de los *receptores de la dopamina* D_2 se han asociado con la respuesta temprana a la clozapina y al haloperidol, así como con el síndrome neuroléptico maligno. A su vez, mutaciones en el *receptor* D_3 se han asociado con la respuesta de los síntomas positivos a la olanzapina y con la aparición de discinesia tardía. Mutaciones en el *receptor de la 5-HT*$_{2A}$ se han asociado con la eficacia de la clozapina y de la risperidona. A su vez, hay mutaciones en el *receptor 5-HT*$_{2C}$ que se han asociado con el aumento de peso producido por la clozapina, y mutaciones en el *receptor 5-HT*$_6$ y del transportador de la *5-HT* que se han asociado con la eficacia de la clozapina. A su vez, hay alelos del *receptor opioide* μ que influyen en el desarrollo de la adicción. Variantes del *receptor rianodina* se han asociado con la hipertermia maligna por halotano más succinilcolina.

b) *Polimorfismo en canales iónicos.* Los pacientes con mutaciones en los genes que codifican canales de potasio dependientes de voltaje, como *KVLQT1*, *HERG*, *KCNE1* y *KCNE2*, tienen mayor riesgo de que los fármacos que alargan el QT puedan producir arritmias y *torsades de pointes*. Por ejemplo, el riesgo de *torsades de pointes* por claritromicina y sulfametoxazol-trimetoprima se ha asociado con mutaciones en *KCNE2*.

c) *Polimorfismo en enzimas que son dianas de los fármacos.* Las mutaciones que aumentan o reducen la actividad de la enzima hacen que el efecto del fármaco sea diferente. En enzimas relacionadas con el efecto de los antineoplásicos, se ha observado que en los pacientes que sobreexpresan timidilato sintetasa hay menos eficacia del 5-fluorouracilo, en los que sobreexpresan ribonucleótido reductasa menos eficacia de la gemcitabina, y en los que tienen deficiencia de metilentetrahidrofólico reductasa se observa mayor toxicidad del metotrexato. En otras enzimas, la piridostigmina es más tóxica en los pacientes que expresan más acetilcolinesterasa.

d) *Polimorfismo en enzimas implicadas en reacciones adversas.* La deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa aumenta el riesgo de metahemoglobinemia y de hemólisis de la primaquina, sulfamidas, dapsona, nitrofurantoína y rasburicasa.

e) *Polimorfismo en dianas relacionadas con el efecto antitumoral.* Las mutaciones que afectan a la presencia de factores que influyen en el desarrollo tumoral, como la exonucleasa TP53, elementos del sistema de reparación (NMR, ERCC1, XPF) o la oncoproteína HER2/neu, pueden influir de forma importante en el efecto del 5-fluorouracilo, el cisplatino y el paclitaxel. Por otra parte, el desarrollo de antitumorales, como el erlotinib, gefitinib, trastuzumab e imatinib, que actúan de forma muy específica inhibiendo factores de los que depende el desarrollo del tumor, ha hecho que la eficacia de estos fármacos dependa críticamente de la presencia de estos factores. La comercialización del imitanib supuso un avance en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, pero pronto se vio que solo respondían algunos pacientes, los que tenían mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidermoide (EGFR), que aumentaba la expresión de la proteína erbB1. Cetuximab y panitumumab, anticuerpos monoclonales también dirigidos contra EGFR, solo benefician a pacientes con cáncer colorrectal portadores de copias no mutadas del gen *K-RAS*; hasta un 40% de los pacientes son portadores de estas mutaciones. Por ello, la monitorización farmacogenómica de los pacientes que van a recibir estos fármacos debería hacerse de forma obligada antes de administrarlos (v. tabla 8-3 y cap. 59).

f) *Polimorfismo en dianas relacionadas con el sistema inmunitario.* Las reacciones idiosincrásicas son multifactoriales y es muy complejo asociar su aparición con polimorfismos genéticos. No obstante, se ha establecido cierta asociación entre mutaciones en los genes que codifican el antígeno leucocitario de histocompatibilidad y el complejo principal de histocompatibilidad, e ineficacia de la vacuna de la hepatitis B, hipersensibilidad por abacavir, síndrome de Stevens-Johnson por carbamazepina, lupus por hidralazina, agranulocitosis por clozapina y lipodistrofia por antirretrovirales (v. tabla 8-3).

g) *Polimorfismos con efectos indirectos.* Hay polimorfismos que no se asocian con cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco ni con su distribución, y tampoco se asocian con dianas sobre las que actúa el fármaco. Afectan a factores que influyen en el curso de la enfermedad y que, de forma indirecta, inciden en la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, los polimorfismos que afectan a los factores de la coagulación influyen en el riesgo de tromboembolia de los anticonceptivos orales, y los que afectan a la colesterol-éster transferasa influyen en la eficacia de la pravastatina para impedir la progresión de la arterioesclerosis.

h) *Otras anomalías farmacodinámicas genéticamente condicionadas.* El *glaucoma* provocado por corticoides tópicos o sistémicos es de causa desconocida, tiene carácter autosómico recesivo y afecta al 5% de la población de Estados Unidos. La *resistencia a la warfarina* se debe a una mayor sensibilidad hepática a la vitamina K y es autosómica dominante. El *sofoco por alcohol* en pacientes tratados con clorpropamida, de causa desconocida, es autosómico dominante y afecta al 30% de los caucasianos.

De todos los biomarcadores genómicos mencionados anteriormente, solo algunos se consideran en este momento con relevancia clínica, Por eso se han generado en la FDA de Estados Unidos (Food and Drug Administration) diferentes niveles de recomendación para su determinación, o bien la inclusión en la información en ficha técnica en el caso de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) (tabla 8-4 y v. tabla 8-3).

3. Factores étnicos

Las diferencias étnicas son analizadas por la *farmacoantropología* y no solo dependen de la herencia, sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos y estilo de vida, dieta, factores ambientales y culturales.

El porcentaje de la población que presenta un determinado patrón genético puede variar de forma importante de unas razas a otras. En la tabla 8-4 se describe la frecuencia de determinados alelos en los pacientes caucasianos, orientales y de raza negra, y son llamativas las diferencias raciales en algunos de estos polimorfismos.

Esto explica que el fenotipo metabolizador ultralento o ultrarrápido se observe con diferentes frecuencias en las diferentes razas. Por ejemplo, los metabolizadores ultralentos del CYP2D6 se observan en el 5-10% de los caucasianos, el 4% de los de raza negra y el 1% de los orientales; los ultralentos del CYP2C19 en el 2-5% de los caucasianos y el 23% de los orientales, y los ultralentos del CYP2C9 en el 10% de los caucasianos y el 2% de los orientales. Los acetiladores lentos se observan en el 50% de los caucasianos, el 10% de los orientales y el 80% de los egipcios. La deficiencia en la acetaldehído deshidrogenasa, en el 5% de los caucasianos y en el 85% de los orientales.

Al mismo tiempo, individuos con una carga genética diferente viven en ambientes distintos, con diferentes costumbres y alimentación, lo que se traduce en diferencias raciales en la respuesta a los fármacos.

Por ejemplo, los metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 se observan en el 29% de los etíopes, el 10% de los españoles, italianos y turcos, el 1-2% de los caucasianos del norte de Europa y prácticamente no se observa en orientales. Se ha sugerido que el tipo de alimentación seleccionó esta variante alélica en Etiopía, que se transmitió por las emigraciones más al sur que al norte de Europa. De igual forma, la menor capacidad de oxidación del nifedipino y de N-desmetilación de la codeína (ambas dependientes del CYP3A4, que es muy inducible) que se observa en los asiáticos respecto a los caucasianos podría deberse más a factores ambientales que a diferencias genéticas.

También se han descrito diferencias farmacodinámicas interétnicas, como la mayor sensibilidad a la acción hemolítica de la primaquina en las áreas con paludismo endémico, o la mayor sensibilidad a la acción antihipertensiva del propranolol y a la acción taquicardizante de la atropina en África y Asia, que no es atribuible a diferencias farmacocinéticas. En Japón se han descrito menores concentraciones, pero con más efecto del propranolol y del litio, y mayores concentraciones con mayores efectos del haloperidol.

II. Factores ambientales y sexuales

1. Dieta

La influencia de los *alimentos* sobre la absorción de los fármacos y su biodisponibilidad se analizan en el capítulo 4 (v. tabla 4-3). Ahora interesa señalar la influencia que la naturaleza de la *dieta* tiene sobre la capacidad metabolizante de los fármacos y que, en consecuencia, se convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción de los fármacos. Aunque en algunos casos se ha cuantificado la influencia de estos factores sobre la eliminación de los fármacos (tabla 8-5), es complejo y difícil, debido al efecto conjunto de los múltiples elementos de la dieta. Por ello, la influencia de la dieta se suele considerar como uno de los elementos no cuantificados que contribuyen a la variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a los fármacos.

Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre el metabolismo oxidativo de los fármacos: la dieta hiperproteica tiende a incrementar el metabolismo oxidativo de algunos fármacos (p. ej., la teofilina o el propranolol), mientras que el aumento de hidratos de carbono tiende a reducirlo. La dieta hipoproteica e hipocalórica reduce el metabolismo del oxazepam, pero no afecta la del paracetamol.

Tabla 8-4 Ejemplos de polimorfismos genéticos humanos que afectan a isoenzimas del citocromo P450 y diferencias étnicas

Enzima	Implicación en el metabolismo de los fármacos	Principales alelos	Cambio funcional en el nucleótido (cambio de aminoácido)	Consecuencias sobre la enzima (actividad)	Feno-tipo	Frecuencia en cauca-sianos (%)	Frecuencia en orienta-les (%)	Frecuen-cia en la raza ne-gra (%)	Frecuencia en pacientes etíopes y de Arabia Saudí (%)
CYP2C9	10%	CYP2C9*2	C430T (Arg144Cys)	Afinidad por la oxidorreductasa reducida (un 12% de actividad)	Ultralento	20	<1	2-9	
		CYP2C9*3	A1075C (Ile359Leu)	Alteración en la especificidad del sustrato (un 5% de actividad)	Ultralento	11	2-8	1-4	
CYP2C19	5%	CYP2C19*2	G681A (sitio de empalme aberrante)	Enzima inactiva	Ultralento	13	23-32	13	14-15
		CYP2C19*3	G636A (codón de terminación prematuro)	Enzima inactiva	Ultralento	0	6-10		0-2
CYP2D6	20-30%	CYP2D6*2 × N	Duplicaciones o multiplicaciones del gen (Arg296Cys, Ser486Thr)	Actividad aumentada	Ultra-rrápido	1-5	0-2	2	10-16
		CYP2D6*4	G1846A (sitio de empalme defectuoso)	Enzima inactiva	Ultralento	12-21	1	2	1-4
		CYP2D6*5	Deleción del gen	No hay enzima	Ultralento	2-7	6	4	1-3
		CYP2D6*10	C100T (Pro34Ser, Ser486Thr)	Enzima inestable (reducida)	Normal	1-2	51	6	3-9

Tabla 8-5 Influencia de la dieta sobre algunas enzimas y transportadores

	Enzima o transportador	Elemento de la dieta	Efecto	Consecuencia
Fase I	CYP3A4	Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta el AUC de ciclosporina, midazolam, terfenadina y felodipino un 300%
		Zumo de naranja amarga	Inhibidor	Aumenta el AUC del felodipino un 76%
		Vino tinto	Inhibidor	Aumenta el AUC del felodipino y la ciclosporina un 15%
		Hierba de San Juan	Inductor	Reduce el AUC de ciclosporina, indinavir y alprazolam un 60%
		Ajo	Inductor	Reduce el AUC del saquinavir un 50%
	CYP1A2	Cafeína	Inhibidor	Tiene un efecto discreto
		Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta el AUC de la cafeína un 30%, pero no el de la teofilina
		Crucíferas	Inductor	Disminuye el AUC de la fenacetina un 49%
		Carne a la brasa	Inductor	Disminuye el AUC de la fenacetina un 75%
	CYP2E1	Etanol	Inductor	Disminuye el AUC de la clorzoxazona un 50% en alcohólicos
		Berro	Inhibidor	Aumenta el AUC de la clorzoxazona un 50%
Fase II	UGT y GST	Verduras	Inductor	Son modestos inductores de la UGT y de la GST
Transportadores	Glucoproteína P	Zumo de pomelo	Inhibidor	Aumenta el AUC de la ciclosporina un 40%
		Hierba de San Juan	Inductor	Disminuye el AUC de la digoxina un 25%
	OATP	Zumos	Inhibidor	Muchos zumos son potenciales inhibidores de la OATP

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; GST: glutatión-S-transferasa; OATP: transportador de aniones orgánicos; UGT: uridín-difosfo-glucuronil transferasa.
Modificado de Harris et al., 2003.

El incremento proteico aumenta el contenido de citocromo P450 en los microsomas hepáticos y el peso del hígado, de una forma que recuerda a la inducción enzimática producida por el fenobarbital, mientras que la dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido de citocromo P450 y la síntesis de ácido δ-aminolevulínico sintetasa, enzima que controla la velocidad de síntesis del hemo. La dieta hipoproteica puede reducir, además, el flujo renal plasmático, el aclaramiento de creatinina y la excreción renal de fármacos.

Diversos elementos de la dieta pueden inducir el metabolismo, así la carne a la brasa, las verduras crucíferas y las metilxantinas, que se encuentran en bebidas y se consumen en abundancia (café, refrescos de cola, té o chocolate), inducen el CYP1A2, y las dos primeras también la glucuronidación. La hierba de San Juan induce el CYP3A4 y disminuye el AUC de ciclosporina, indinavir y alprazolam. También induce la glucoproteína P, lo que reduce la absorción de la digoxina. Otros elementos de la dieta, como el zumo de pomelo, inhiben de forma importante la actividad del CYP3A4 y del CYP1A2, aumentando las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas (v. cap. 5).

2. Tabaco, alcohol, contaminantes ambientales

El hábito de *fumar* influye también sobre el aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP1A2, debido a la acción inductora de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los fumadores requieren dosis mayores de teofilina, clozapina o insulina, y pueden presentar reacciones adversas cuando dejan de fumar. Además, el hábito de fumar puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas, el efecto antihipertensivo de los bloqueadores β o el efecto analgésico de los opioides (tabla 8-6).

El efecto del *alcohol* sobre el metabolismo de los fármacos depende de la cantidad y de su carácter agudo o crónico. Una ingesta aguda alta inhibe varios citocromos y aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina, diazepam, fenitoína o warfarina. Por el contrario, el consumo crónico produce una acción inductora que reduce las concentraciones plasmáticas de fenitoína o warfarina. Además, el alcohol aumenta la hepatotoxicidad del paracetamol y otros fármacos.

Numerosos *contaminantes* experimentan una transformación metabólica en el organismo humano y, en ocasiones, se convierten en productos más tóxicos que el producto original (incluida la carcinogénesis). En el grado en que los factores dietéticos pueden inducir ciertas vías metabólicas y facilitar así la producción de sustancias más tóxicas, se comprende la trascendencia sanitaria que pueden llegar a tener estos factores.

3. Ritmos circadianos y otros ritmos

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden variar a lo largo del día, de forma similar a lo observado con algunas hormonas, lo que puede influir en los efectos

Tabla 8-6 Influencia del tabaco sobre la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos

Fármaco	Mecanismo	Consecuencia
A. Influencia farmacocinética		
Alcohol	Retrasa el vaciamiento gástrico	Reduce la velocidad de absorción y la concentración máxima
Cafeína	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 56%
Clorpromazina		Disminuye el AUC un 36%
Clorazepato		Disminuye el AUC
Clozapina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 28%
Codeína	Aumenta la glucuronidación	No afecta el AUC
Estradiol	Aumenta la 2-hidroxilación	Posible efecto antiestrogénico
Flecainida		Aumenta el aclaramiento un 61%
Fluvoxamina	Induce el CYP1A2	Reduce el AUC un 44%
Haloperidol		Aumenta el aclaramiento un 44%
Heparina		Aumenta el aclaramiento y reduce la semivida
Imipramina		
Insulina	Reduce la absorción subcutánea	Puede requerir dosis mayores
Lidocaína	Reduce la biodisponibilidad oral	Reduce el AUC un 200%
Mexiletina	Aumenta la oxidación y la glucuronidación	Aumenta el aclaramiento un 25%
Nortriptilina		
Olanzapina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento un 98%
Propranolol		Aumenta el aclaramiento un 77%
Teofilina	Induce el CYP1A2	Aumenta el aclaramiento entre un 58 y un 100%
Warfarina		Aumenta el aclaramiento un 13%
B. Influencia farmacodinámica		
Benzodiazepinas	Probable estimulación del SNC	Reduce la sedación y la somnolencia
β-bloqueantes	Activación simpática por la nicotina	Menos efecto sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
Opioides		Menor efecto analgésico que requiere mayores dosis

Modificado de Zevin y Benowitz, 1999.

observados. La *cronofarmacología* estudia las variaciones en la respuesta a los fármacos relacionadas con su momento de administración.

El citocromo P450 y la conjugación con glucurónido son mayores durante el día, mientras que la conjugación con sulfato y glutatión son mayores durante la noche. Se han descrito cambios circadianos para la ampicilina, la carbamazepina, los corticoides, la ciclosporina, la digoxina, la indometacina, el litio, la teofilina y el valproato sódico. En el caso de la ciclosporina, se ha descrito un aumento del 23% en el AUC de concentraciones plasmáticas cuando se administra a las 9 de la noche respecto a las 12 de la mañana.

El momento de administración de algunos antineoplásicos y de los corticoides influye en sus efectos terapéuticos y tóxicos. En algunos casos, el ejercicio puede influir en la farmacocinética de los fármacos. Por ejemplo, los niveles estables de digoxina son menores en los pacientes ambulatorios que en los ingresados. Por ello, no puede descartarse que parte de los efectos atribuidos a cambios circadianos se deban al ciclo reposo-actividad.

La cronofarmacología incluye también otros ritmos, como el ciclo menstrual y la menopausia. El ciclo menstrual se acompaña de importantes cambios hormonales que pueden influir en el metabolismo de los fármacos. Por ejemplo, disminuye las concentraciones plasmáticas de fenitoína, lo que puede contribuir a la aparición de crisis catameniales. De igual forma, se deberán tener en cuenta los cambios hormonales y su influencia sobre el metabolismo de los fármacos que se producen durante la menopausia.

4. Diferencias farmacológicas entre hombres y mujeres

Las diferencias entre hombres y mujeres pueden ser sexuales (derivadas de la fisiología y de las diferencias hormonales y reproductoras) y de género (derivadas de diferencias culturales y de diferencias en los hábitos dietéticos). En gran parte de los ensayos clínicos se ha excluido a las mujeres o suponen una fracción tan pequeña de la muestra que no permite estratificar los resultados. Los ensayos clínicos que comparan los resultados en hombres y mujeres han aumentado de forma importante a partir de 1980, pero siguen siendo limitados. Los datos disponibles sugieren que las diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres son escasas, pero que puede haber importantes diferencias farmacodinámicas.

Respecto a la absorción, las mujeres tienen menos esterasas en el intestino, lo que aumenta la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico; también parecen tener menos acetaldehído deshidrogenasa, lo que aumenta el nivel de alcohol. En cuanto a la distribución, tienen mayor proporción de grasa, lo que reduce el volumen de distribución de fármacos poco liposolubles, como el metronidazol y la digoxina, por lo que puede requerirse menos dosis de carga de digoxina. Además, aumenta el volumen de distribución de los fármacos liposolubles, como diazepam y nitrazepam, y al aumentar la semivida, alarga la duración del efecto del vecuronio. En el caso de las fluoroquinolonas, las mujeres tienen menos volumen de distribución, mayor acumulación en el hígado y el miocardio, y menor acumulación en el músculo. No parece haber diferencias en la excreción renal de los fármacos.

En cuanto al metabolismo, las mujeres tienen mayor oxidación (alprazolam, diazepam), igual reducción (bromazepam, lorazepam, nitrazepam, triazolam) y menor conjugación (oxazepam, temazepam). Los estrógenos parecen aumentar la actividad del CYP3A4, ya que el aclaramiento del tirilazad es mayor en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas y que en hombres. Sin embargo, los anticonceptivos orales no modifican la actividad del CYP3A4. Por ello, se ha sugerido que las diferencias podrían deberse a que las mujeres expresan menos glucoproteína P en el hepatocito, permitiendo que llegue más sustrato hasta el CYP3A4.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que las mujeres pueden tomar anticonceptivos orales que pueden aumentar el metabolismo de otros fármacos, induciendo la glucuronidación, y pueden reducir el de otros por mecanismos desconocidos. Las mujeres toman también con más frecuencia plantas medicinales y suplementos dietéticos, por ejemplo, la hierba de San Juan, un popular antidepresivo cuyo efecto inductor sobre el CYP3A4 y la glucoproteína P ya se ha comentado.

Las diferencias más importantes entre hombres y mujeres son farmacodinámicas.

Una de las diferencias más importantes y graves es que las mujeres tienen un riesgo al menos el doble que los hombres de presentar *torsades de pointes* por los más de 49 fármacos que alargan el QT, cuya lista actualizada puede encontrarse en www.torsades.org. Este aumento del riesgo se observa tras la adolescencia, que es cuando se alarga el QT en las mujeres y no en los hombres. Esto se ha atribuido a que los estrógenos reducen la expresión de canales de potasio, mientras que los andrógenos la aumentan. El riesgo de *torsades de pointes* en las mujeres es tres veces mayor con el sotalol y no se observó con el probucol hasta que se incluyeron mujeres en los ensayos clínicos.

El ácido acetilsalicílico protege mejor del ictus y, especialmente, del infarto de miocardio a los hombres que a las mujeres, lo que se atribuye a que el ácido acetilsalicílico tiene mayor efecto antiagregante *in vitro* en la sangre de los hombres. Esta diferencia disminuye en pacientes orquitectomizados y aumenta cuando se añade testosterona. La dosis de propranolol en mujeres es similar a la de los hombres, porque, aunque las mujeres tienen mayores concentraciones plasmáticas, tienen una menor sensibilidad que las compensa. El amlodipino produce mayor efecto antihipertensor en mujeres, sin que esté claro si se debe a que hay mayores concentraciones plasmáticas o a diferencias farmacodinámicas. La petidina, la morfina y el fentanilo ocasionan más náuseas y vómitos en mujeres, sin que esté claro si se debe a diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las mujeres tienen mayor aclaramiento y menores concentraciones de metilprednisolona, pero se compensa con una mayor sensibilidad a los efectos.

III. Utilización de los fármacos en niños

La edad es, junto con los factores genéticos, uno de los factores que más influye sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos y, por tanto, en sus efectos. Esta influencia es especialmente acusada en las edades extremas, es decir, en el recién nacido o neonato por inmadurez y en el anciano por involución de algunas de sus funciones fisiológicas.

El niño, desde una perspectiva psicológica, médica o farmacológica, no se puede considerar como un «adulto en miniatura». Esta fase del desarrollo tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares y rápidamente cambiantes, que requieren pautas terapéuticas especiales.

Los ensayos clínicos, que tanto han ayudado al establecimiento de pautas eficaces y seguras en el adulto, son escasos en niños, hasta el punto de que, igual que a las embarazadas, se les haya considerado «huérfanos terapéuticos». Por ello, ha sido habitual que la administración de los medicamentos en el niño se haya basado en las dosis establecidas en ensayos con adultos que son extrapolados al niño adaptando la dosis en función de la superficie corporal o el peso. Sin embargo, este procedimiento produjo algunos desastres terapéuticos, como el *kernicterus* por sulfamidas o el síndrome del niño gris por cloranfenicol. En la actualidad, se considera que, aunque la eficacia y la seguridad de un fármaco deben verificarse primero en el adulto, es necesario realizar también ensayos clínicos en el niño con aquellos fármacos que vayan a utilizarse en esta población. La implementación de la normativa de la Unión Europea para desarrollo de nuevos fármacos obliga a presentar un plan de desarrollo de estos en pacientes pediátricos; desde su entrada en vigor en enero de 2007 y hasta 2010, se habían presentado más de 1.000 planes de investigación pediátrica, con una opinión favorable en casi el 50% por parte del Comité Pediátrico de la Agencia Europea del Medicamento.

A. Factores que influyen en la respuesta del niño a los fármacos

De forma convencional, se consideran varias etapas que pueden ser diferentes desde el punto de vista farmacológico: *prematuro*, antes de las 36 semanas; *neonato*, durante el primer mes de vida; *lactante*, del primer mes al primer año de vida; *niño*, del año 1 al 12, y *adolescente*, del año 12 al 18.

En el feto, los fármacos se encuentran en equilibrio con la madre a través de la placenta, que, actuando como un órgano de excreción para el feto, compensa su inmadurez hepática y renal. Tras el nacimiento, se pone de manifiesto esta inmadurez, tanto más cuanto más prematuro sea el neonato, con un elevado riesgo de que los fármacos se acumulen y tengan efectos tóxicos. De forma muy rápida en el neonato a término y más lentamente en el prematuro, se produce la maduración de los mecanismos de excreción renal y hepática que se completa en el lactante. En el niño de 1 año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que podía provocar altos niveles y toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño. Finalmente, los parámetros farmacocinéticos evolucionan hasta alcanzar los valores del adulto.

1. Factores farmacocinéticos

Absorción. La absorción *percutánea* se halla aumentada en el neonato y en el lactante, ya que el estrato córneo aumenta en grosor y celularidad hasta los 4 meses. La absorción puede estar especialmente aumentada cuando la piel está edematosa o quemada, y se han des-

crito reacciones adversas con sustancias que no suelen producirlas por vía tópica en el adulto. Se han descrito reacciones adversas por la aplicación tópica de muy diversos fármacos. La administración percutánea debería evitarse en los niños menores de 2 semanas.

La absorción *oral* depende del pH gástrico, la motilidad intestinal y el fenómeno primer paso. En el neonato, el pH gástrico está elevado (sobre todo en el prematuro), alcanzando los valores del adulto a los 3 meses. El vaciado gástrico está prolongado y alcanza los valores del adulto a los 6 meses. En las primeras 2 semanas de vida, se considera que la absorción está reducida, salvo en los fármacos con primer paso hepático, en los que está aumentada. Está reducida la absorción oral de fenobarbital, fenitoína, paracetamol y rifampicina, se absorben bien la carbamazepina y el diazepam, y en mayor cantidad la ampicilina, la amoxicilina, la digoxina, la flucloxacilina y la zidovudina. En el lactante y el niño, la absorción es similar a la del adulto, excepto la de algunos fármacos, como el propranolol y el dextropropoxifeno, que puede estar reducida debido a un mayor primer paso hepático.

La absorción *intramuscular* puede estar reducida las primeras 2 semanas de vida debido a un menor flujo sanguíneo, sobre todo en el prematuro y si existe edema o alteraciones cardiovasculares. No deberían administrarse por vía intramuscular digoxina, fenitoína ni diazepam, y se han descrito problemas en la absorción de la gentamicina.

Distribución. El volumen de distribución depende del agua, la grasa y la unión a proteínas. La *proporción de agua* es mayor en el neonato prematuro (85%) y a término (75%) que en el adulto (60%), por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas (sulfamidas, penicilinas y aminoglucósidos) tendrán un volumen de distribución mayor en el neonato y, en especial, en el prematuro. Los edemas reducirán las concentraciones de estos fármacos y la deshidratación las aumentará. Por el contrario, la *proporción de grasa* es menor en el neonato prematuro (3%) o a término (12%) que en el niño de 1 año (30%) o en el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles, como los anestésicos inhalatorios y los hipnóticos, tendrán menor volumen de distribución en el neonato y mayor en el niño (fig. 8-5). Por ejemplo, el volumen de distribución del fenobarbital es de 0,6 L/kg en el neonato, aumenta de 0,6 a 1,2 en el lactante, y desciende hasta 0,75 en el adulto.

La *fracción libre* de los fármacos en el neonato es mayor que en el adulto, debido a la menor concentración de albúmina (ampicilina, penicilina, cloxacilina, diazepam y flucloxacilina), de α_1-glucoproteína (alprenolol y lidocaína), aumento de ácidos grasos (diazepam) o disminución de la afinidad (salicilatos). La albúmina alcanza los valores del adulto a los 12 meses. La α_1-glucoproteína es tres veces menor en el neonato e iguala a la del adulto a los 12 meses. La menor unión a proteínas se acentúa si existe hiperbilirrubinemia o interacciones con otros fármacos. En la práctica, hay que tener precaución con el uso de fenitoína y diazepam, y en la interpretación de las concentraciones plasmáticas, por lo que debe utilizarse un intervalo óptimo menor. A partir del año de vida, la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrótico, alteraciones hepáticas o malnutrición.

A su vez, algunos fármacos ácidos utilizados en el neonato, como cefalosporinas (cefoperazona y moxalactam), contrastes yodados, penicilinas (cloxacilina y flucloxacilina), salicilatos, sulfasalazina o sulfisoxazol, pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina, con riesgo de *kernicterus*.

La *permeabilidad de la barrera hematoencefálica* (BHE) es mayor en el neonato, y se observa un mayor efecto de ansiolíticos y opioides (cuya dosis deberá reducirse), anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Estos efectos son mayores si hay acidosis, hipoxia e hipotermia. Está aumentada la permeabilidad de la BHE para el cloranfenicol y cotrimoxazol y —en presencia de meningitis— para las penicilinas, las cefalosporinas, la rifampicina y la

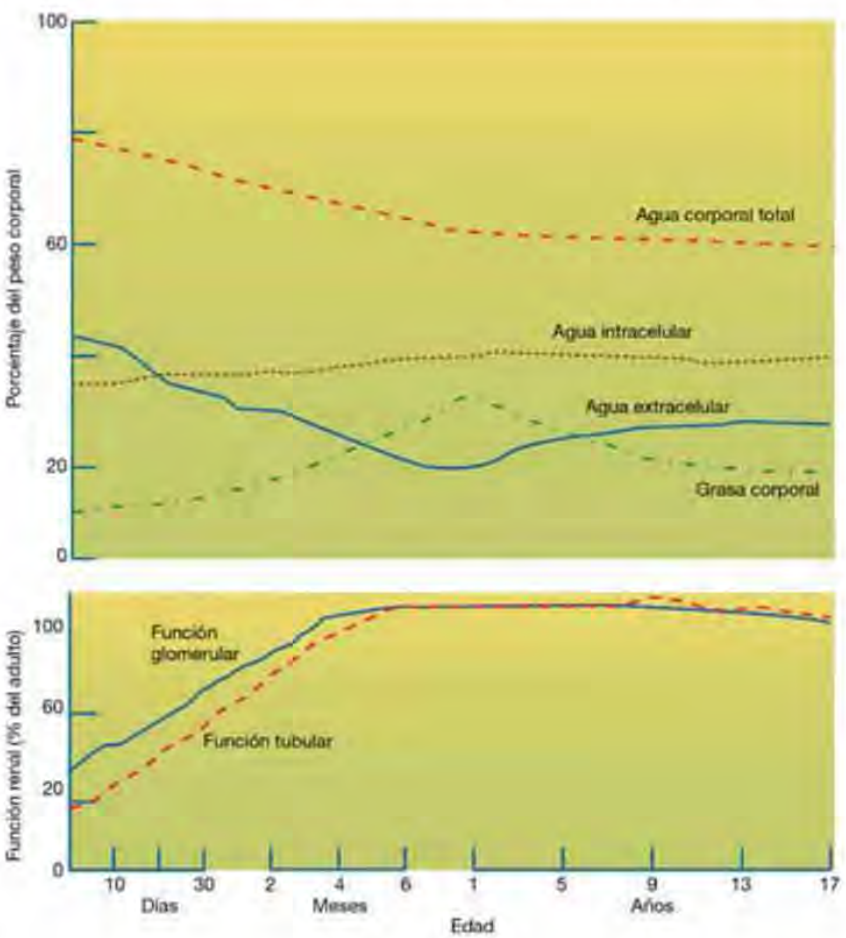


Figura 8-5 Evolución del agua corporal, agua intracelular y agua extracelular, así como de la función renal. *(Tomado de Maples et al., 2006.)*

vancomicina. Sin embargo, en las meningitis no deberían emplearse los aminoglucósidos sistémicos (no acceden al SNC) ni los corticoides (no son útiles y disminuyen la permeabilidad de la BHE). El *crecimiento del SNC* es más rápido que el del resto del cuerpo, lo que hace que las concentraciones de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la dosis estándar intratecal de 12 mg/m² sean menores en el niño que en el adulto, con riesgo de ineficacia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La glucoproteína P se expresa en los riñones y el hígado a partir de las 11-14 semanas de gestación, y en la BHE de la 23 a la 42.

Excreción renal. La maduración de la función renal está relacionada con la edad posconcepcional, es decir, la suma de las edades gestacional y posnatal. La función glomerular se dobla en 1 semana y alcanza los valores del adulto a los 3-6 meses; la secreción tubular madura más lentamente que la glomerular (v. fig. 8-5). En los niños a término se observa un importante acortamiento de la semivida en la primera semana de vida, mientras que en los prematuros, la maduración de estos procesos se retrasará tanto más cuanto más inmaduro sea el neonato (fig. 8-6).

Aunque están afectados todos los fármacos con excreción renal, supone mayor riesgo para fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, digoxina y vancomicina. Las enfermedades del niño pueden influir también en la eliminación de los fármacos; por ejemplo, la fibrosis quística aumenta la eliminación renal de algunos antibióticos.

Metabolismo. La maduración de los diversos procesos metabólicos no es igual para todos ellos.

En el momento del nacimiento, el neonato a término tiene una importante actividad del CYP3A7 que desaparece en el adulto, una actividad de la tiopurina metiltransferasa que es 1,5 veces la del adulto, y una capacidad de sulfatación similar a la del adulto. Otras enzimas tienen menor actividad en el momento del nacimiento y se alcanza la capacidad del adulto de oxidación pasados de días a meses (CYP2D6 en días, CYP2C9 y CYP3A4 en 1 mes y CYP1A2 en 4-5 meses), de acetilación a los 1-2 meses, de glucuronidación a los 2-24 meses, y de conjugación con otros sustratos a los 3-24 meses (fig. 8-7). La maduración metabólica se retrasará tanto más cuanto más prematuro sea el neonato. La cisaprida se metaboliza más por el CYP3A4 que por el CYP3A7, por lo que en los prematuros se acumula y produce alargamiento del QT y *torsades de pointes*. La dificultad en eliminar los fármacos dependerá de la existencia de otras vías de eliminación que también estén afectadas. El cloranfenicol se acumula en el neonato porque no puede glucuronizarse ni eliminarse por el riñón; el 50% de la teofilina se elimina inalterada por el riñón en el prematuro frente al 10% en el adulto; la falta de eliminación del paracetamol por glucuronidación se compensa por sulfatación; el diazepam no puede hidrolizarse ni conjugarse, pero sí desmetilarse; la oxidación del fenobarbital, la fenitoína o la teofilina está reducida, pero puede ser normal si se han administrado fármacos inductores durante el embarazo.

Finalizada la maduración metabólica, el niño puede tener una capacidad metabólica mayor que el adulto (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4), lo que se ha atribuido a que el volumen del hígado en proporción al peso del niño de 1 año es el doble que en el niño de 12 años. Esta mayor capacidad metabólica del niño se observa con fármacos que dependen de la capacidad metabólica del hepatocito (antiepilépticos, busulfán, diazepam y teofilina) o del flujo sanguíneo hepático (propranolol y dextropropoxifeno).

2. Factores farmacodinámicos

En los niños con déficit de G-6-PD, la administración de diversos fármacos, incluso en pequeñas cantidades a través de la leche, puede producir una anemia hemolítica muy grave en el neonato por el riesgo de hiperbilirrubinemia y *kernicterus*. En el niño de 3 a 10 años es más frecuente la hipertermia maligna por anestésicos generales (el 33% de los casos). Hay mayor sensibilidad a la acción de los

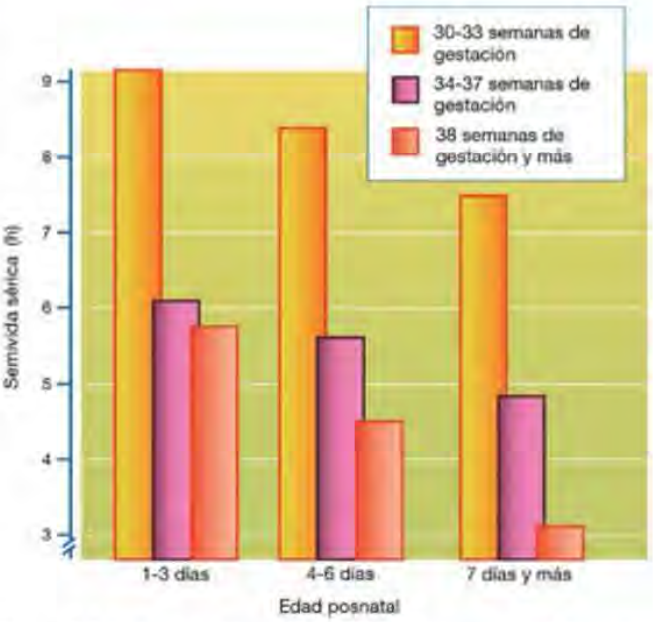


Figura 8-6 Evolución de la semivida de la kanamizina con la edad en niños con diferente edad gestacional. Obsérvese la notable diferencia entre el prematuro (33 semanas) y el niño a término, así como la mayor lentitud con que mejora la eliminación renal de la kanamizina en el prematuro respecto al niño a término.

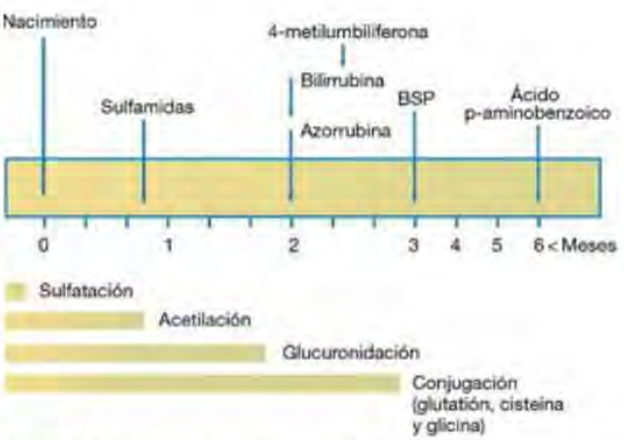


Figura 8-7 Secuencia de maduración de diferentes funciones metabólicas hepáticas y sustancias utilizadas como prueba para evaluar estas funciones.

parasimpaticomiméticos (lactante y niño), a los bloqueadores de la placa motriz despolarizantes (neonato prematuro), al lansoprazol (lactantes), a los parasimpaticomiméticos, a los efectos distónicos de los antagonistas dopaminérgicos, como las benzamidas (lactante y niño), y a la warfarina (niños). Por el contrario, tienen menor sensibilidad a la acción de la adrenalina (neonato) y de la digoxina. El fenobarbital o los antihistamínicos suelen producir excitación paradójica en el niño. Los corticoides y las quinolonas alteran el crecimiento óseo del niño y las tetraciclinas el de los dientes.

B. Criterios de utilización de los fármacos en el niño

1. Elección del fármaco

En primer lugar, debe plantearse si el medicamento es necesario. Casi el 70% de los fármacos utilizados en los niños se administran

para procesos banales y autolimitantes o para síntomas en los que no está claro el beneficio del tratamiento farmacológico. Así, por ejemplo, suelen administrarse incorrectamente y se podría evitar el uso de:

a) Antiinfecciosos para infecciones respiratorias habitualmente víricas.
b) Descongestionantes nasales que producen más efectos secundarios que beneficios.
c) Astringentes en diarreas que curarían antes sin ellos.
d) Antieméticos por vía oral que son expulsados o provocan vómitos.
e) Antitérmicos inadecuados o en asociación para fiebres que no los requieren.
f) Antidepresivos tricíclicos para la enuresis nocturna, causantes del 75% de las muertes por intoxicaciones medicamentosas en niños.
g) Sedación de niños insomnes o hiperactivos con fármacos que producen excitación paradójica.
h) Utilización de espasmolíticos cuando hay dolor abdominal.
i) Fármacos para aumentar el apetito.
j) Inmunoglobulinas profilácticas en niños pequeños con infecciones respiratorias frecuentes.

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, debe elegirse un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos en niños, cuya realización empieza ya a ser considerada. Debe prestarse especial atención a la posibilidad de interferencias con el crecimiento (corticoides, quinolonas y citotóxicos), la dentición (tetraciclinas) y el desarrollo psicomotor (fenobarbital).

2. Diseño de la pauta de administración

Alrededor del 50% de los niños no toman correctamente la medicación prescrita, por lo que es conveniente diseñar un tratamiento que favorezca el cumplimiento terapéutico (v. cap. 12).

La vía oral es de elección. Los niños mayores de 4 años son capaces de tragar tabletas pequeñas que, si es necesario, se trocean y mezclan con los alimentos o se disuelven en una bebida. Las cápsulas pueden abrirse y mezclar el contenido con los alimentos. No deben fraccionarse o masticarse los preparados con cubierta entérica o los preparados de liberación lenta, si bien en ocasiones es difícil fraccionar el preparado. Las soluciones son más fáciles de dosificar en gotas o mililitros, pero pueden tener edulcorantes (con riesgo de caries o intolerancia) o tartrazina (con riesgo de hipersensibilidad).

La vía rectal debe evitarse, excepto para la administración de clonazepam o diazepam en solución rectal para cortar una convulsión, o de supositorios de un antiemético o de paracetamol cuando la vía oral no es posible. La vía inhalatoria es importante para la administración de β_2-adrenérgicos, corticoides, cromoglicato o anticolinérgicos en niños asmáticos. Los niños menores de 4 años utilizan mal los inhaladores a pesar de los dispositivos de administración, y es preferible administrarlos mediante nebulizadores equipados con mascarilla o pieza bucal. La vía intramuscular está poco indicada, porque es dolorosa, la absorción es más imprevisible o puede no ofrecer ventajas sobre la vía oral. Cuando sea necesaria (antieméticos, algunos anticonvulsivantes o penicilinas de liberación retardada), debe tenerse en cuenta que la administración en la zona glútea es con frecuencia subcutánea en lugar de intramuscular, por lo que se prefiere la administración en el cuádriceps. La vía cutánea debería evitarse en los niños menores de 2 semanas.

En el neonato, el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles es mayor, por lo que las concentraciones tras dosis únicas serán más bajas y se necesitarán dosis de carga más altas. Por el contrario, tanto el aclaramiento renal como hepático están reducidos, por lo que se suelen requerir dosis de mantenimiento más bajas, tanto más cuanto menor sea su edad gestacional y posnatal. Estas dosis deben ir adaptándose al ritmo de maduración, lo que, a veces, requiere un aumento sustancial de dosis a los pocos días de vida. En los fármacos con bajo índice terapéutico, como aminoglucósidos, vancomicina, digoxina, teofilina, fenobarbital o fenitoína, es conveniente controlar las concentraciones plasmáticas.

En el niño, la dosis/kg inicial de choque es similar a la del adulto. El aclaramiento renal a partir de los 6 meses es equivalente al del adulto, por lo que las dosis/kg de mantenimiento son similares, con excepciones como la digoxina, en la que se requieren dosis más elevadas. El aclaramiento hepático de algunos fármacos, como antiepilépticos o teofilina, es más alto en el niño de 1-2 años que en el adulto, por lo que necesitan dosis/kg de mantenimiento más altas. Las dosis pueden variar en presencia de enfermedad renal, hepática o cardiovascular.

La semivida, que condiciona el tiempo que tarda en observarse el efecto y el número de tomas, depende directamente del volumen de distribución e inversamente del aclaramiento. En el neonato, el volumen de distribución suele estar aumentado y el aclaramiento reducido, por lo que la semivida está muy alargada. En el niño de 1 a 2 años, el volumen de distribución se asemeja más al del adulto y el aclaramiento puede ser mayor, por lo que la semivida es más corta y puede ser necesario un mayor número de tomas.

El cálculo de la dosis que debe utilizarse en niños debe basarse, siempre que sea posible, en los ensayos clínicos realizados en niños. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos no se dispone de estudios, por lo que se han propuesto múltiples procedimientos para estimar la dosis del niño en función de la dosis del adulto y del peso o la superficie corporal:

$$\text{Dosis del niño} = \text{Dosis del adulto} \cdot \frac{\text{Peso del niño o superficie corporal del niño}}{\text{Peso del adulto o superficie corporal del adulto}}$$

En general, se considera que la superficie corporal es más adecuada que el peso para estimar la dosis en el lactante y el niño pequeño. Sin embargo, hay excepciones a esta regla (p. ej., la dosis de vincristina se ajusta mejor con el peso que con la superficie corporal), por lo que se han sugerido pautas sobre cuándo se deben utilizar el peso o la superficie corporal.

La dosis inicial depende del volumen de distribución. En los fármacos con volumen de distribución pequeño (<0,4 L/kg), como la mayor parte de los hidrofílicos, debería estimarse en función de la superficie corporal, mientras que en los fármacos con un volumen de distribución grande (>0,6 L/kg), como algunos hidrofílicos y la mayor parte de los hidrofóbicos, debería calcularse en función del peso.

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento. En los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, se calcula a partir de la del adulto y la superficie corporal (en lactantes de 2 a 6 meses y en mayores de 6 meses cuando los fármacos se metabolizan mediante el CYP2D6 o la UGT) o el peso (en mayores de 6 meses cuando los fármacos se metabolizan por otras vías). En los fármacos que se eliminan principalmente por filtración glomerular, se puede estimar la dosis en función de la edad gestacional cuando tienen menos de 7 días, en función de la dosis del adulto y la velocidad de filtrado glomerular cuando tienen entre 7 días y 2 años, y en función de la dosis del adulto y de la superficie corporal en los mayores de 2 años. En los fármacos que se eliminan principalmente por secreción tubular, se calcula en función de la dosis del adulto y de las velocidades de secreción tubular del niño y del adulto.

Además, debe tenerse en cuenta que hay enfermedades propias de la infancia que influyen de forma importante en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, la fibrosis quística aumenta el aclaramiento y reduce las concentraciones plasmáticas de fármacos que se metabolizan en el hígado (ibuprofeno, furosemida, teofilina, cloxacilina) y de fármacos que se eliminan por el riñón (ceftazidima, ticarcilina, gentamicina).

3. Riesgo de intoxicación

El niño está particularmente expuesto a las intoxicaciones medicamentosas. La causa más frecuente (>30%) la constituyen los medicamentos, seguidos de productos del hogar (~25%), alimentos, tabaco y licores (~12%), y productos químicos (~5%). Las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, ácido acetilsalicílico, paracetamol, benzodiazepinas, cardiotóxicos y simpaticomiméticos. Las intoxicaciones por medicamentos son 3,5 veces más frecuentes en los niños menores de 15 años (especialmente en los niños de 2 a 3 años) que en los mayores de 15 años.

Pueden deberse a *ingesta accidental* de fármacos en los niños pequeños que comienzan a explorar su entorno y tienen acceso a su medicación (salicilatos, antidepresivos) o a la utilizada por sus familiares. Otras veces se deben a *intoxicaciones* en el curso de un tratamiento derivadas del desconocimiento de la farmacología clínica de los fármacos en el niño (*kernicterus* por sulfamidas, síndrome del niño gris por cloranfenicol e intoxicaciones por teofilina), o de errores o dificultad en la dosificación. En algunos casos *se deben a intentos suicidas*, más frecuentes en la adolescencia (salicilatos, paracetamol, benzodiazepinas y barbitúricos). Para reducir el riesgo de estas intoxicaciones, deben adoptarse algunas precauciones:

a) Evitar los medicamentos que han demostrado ser peligrosos en el niño (tetraciclinas, cloranfenicol).
b) Evitar los medicamentos innecesarios.
c) Elegir medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.
d) Diseñar un tratamiento adecuado en cuanto a dosis y forma de administración, teniendo en cuenta que el niño no es un adulto de poco peso, especialmente en el neonato.
e) Controlar el tratamiento, si es necesario mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas, de fármacos como aminoglucósidos, antiepilépticos, antineoplásicos, corticoides, digoxina o teofilina.
f) Diseñar un tratamiento lo más simple posible, dar instrucciones claras y controlar el cumplimiento terapéutico y la retirada de la medicación.
g) Utilizar envases que resulten difíciles de abrir para el niño.
h) Guardar los medicamentos que utiliza el niño o sus familiares en un botiquín fuera del alcance de los niños y cerrado con llave.
i) No guardar en el hogar los medicamentos que sobran, ya que, además de favorecer la automedicación, pueden caducar y ser ineficaces o incluso perjudiciales.
j) Evitar la automedicación.
k) Evitar los juegos infantiles con «medicinas».

IV. Utilización de los fármacos en el anciano

A. Factores que alteran la respuesta a los fármacos en el anciano

Los avances terapéuticos han hecho que la esperanza de vida de la población aumente y que sea cada vez más elevado el porcentaje de personas mayores. En España, el porcentaje de personas mayores de 65 años era del 16,7% en el año 2000, y se estima que será del 19,8% el año 2020. Asimismo, se observa un aumento del porcentaje de ancianos mayores de 80 años, edad en que los problemas de utilización de los medicamentos se incrementan notablemente.

Los ancianos tienen más enfermedades crónicas y toman más fármacos que los más jóvenes.

Por ejemplo, un mismo paciente puede tener hipertensión, cardiopatía isquémica, osteoartritis, osteoporosis, diabetes de tipo 2 y cáncer de próstata o de mama, a los que se pueden asociar insomnio, depresión y ansiedad, con sus respectivos tratamientos. De hecho, los mayores de 65 años ocupan la tercera parte de las camas hospitalarias, representan las tres cuartas partes de las consultas ambulatorias y consumen el 30% de los medicamentos. El 85% de los mayores de 65 años toman algún fármaco (como media tres o cuatro). Este mayor consumo de medicamentos se debe más a prescripción facultativa para esas múltiples patologías que requieren y tienen un tratamiento eficaz, que a un aumento de la automedicación.

En el anciano son también más frecuentes y graves los problemas terapéuticos por ineficacia o toxicidad. El 20% de las personas mayores de 70 años tiene problemas medicamentosos que requieren hospitalización, y más de la mitad de los ingresos por este tipo de problemas se produce en mayores de 60 años. La ineficacia se debe, principalmente, a incumplimiento (debido a la dificultad que puede tener el anciano para comprender y recordar las instrucciones y para tomar la medicación) y, en algunos casos, a interacciones que reducen la acción de los fármacos. Las reacciones adversas a medicamentos son 2-5 veces más frecuentes en el anciano, tanto más cuanto mayores sean su edad (en particular, los mayores de 80 años), la gravedad de su enfermedad y el número de fármacos que tome. La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano se atribuye, especialmente, a la utilización de un alto número de medicamentos que provocan interacciones y favorecen el incumplimiento, a lo que se añaden cambios farmacocinéticos que tienden a aumentar las concentraciones plasmáticas y una menor capacidad de compensación de los efectos farmacológicos.

1. Factores farmacocinéticos

En el anciano se producen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad (fig. 8-8), que afectan a la absorción, la distribución y, en particular, a la eliminación de numerosos fármacos (tabla 8-7). Se puede estratificar al anciano en tres grupos: de 65 a 75 años, de 75 a 85 años y de más de 85 años. La mayor parte de los datos de que se dispone se han obtenido en el grupo de 65 a 75 años y, por lo tanto, no se pueden extrapolar a los grupos de edad más avanzada. Además, a los cambios debidos a la edad deben sumarse las alteraciones farmacocinéticas causadas por procesos patológicos e interacciones con otros fármacos coadministrados que son tanto o más importantes que la influencia de la edad.

Absorción. En el anciano aumenta el pH gástrico, se retrasa el vaciado gástrico, y disminuyen la motilidad y el flujo sanguíneo

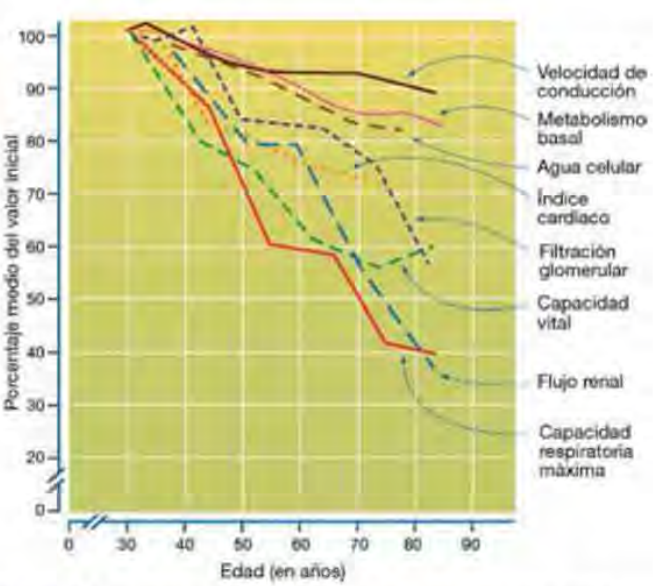


Figura 8-8 Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad.

Tabla 8-7 Cambios farmacocinéticos en el anciano

Proceso	Cambio en el anciano
Absorción gastrointestinal	=
Distribución	
Volumen del compartimento central	= o ↓
Volumen del compartimento periférico	
Fármacos lipofílicos	↑↑
Fármacos hidrofílicos	↓↓
Unión a las proteínas del plasma	
Albúmina	↓
α_1-glucoproteína	↑
Eliminación	
Excreción renal	↓↓
Metabolismo fase I	
CYP1A2	= o ↓
CYP2C9	= o ↓
CYP2C19	= o ↓
CYP2D6	= o ↓
CYP2E1	= o ↓
CYP3A	↓
Metabolismo fase II	
Acetilación	=
Glucuronidación	=
Sulfatación	=

Tomado de Abernethy, 2007.

intestinal, lo que sugiere la posibilidad de modificaciones en la absorción de los fármacos.

Se ha descrito una disminución de la absorción activa de hierro, calcio y vitaminas. Sin embargo, aunque es menor la velocidad de absorción de clordiazepóxido, nitrazepam o digoxina, no se han descrito alteraciones en la cantidad absorbida de ningún fármaco que repercutan en sus efectos. Por el contrario, las alteraciones patológicas (estenosis pilórica, pancreatitis, enteritis y síndromes de mala absorción), quirúrgicas (gastrectomía) y iatrogénicas (colestiramina y antiácidos) pueden reducir de forma importante la absorción de los fármacos. Además, está aumentada la absorción de fármacos como el propranolol por disminución de su primer paso hepático.

Distribución. El agua total y la masa muscular disminuyen con la edad, mientras que la proporción de grasa aumenta. Aunque cabe esperar que los fármacos hidrosolubles (con menos volumen de distribución) alcancen mayores concentraciones (etanol y paracetamol), y los liposolubles (con más volumen de distribución) menores, pero más duraderas (benzodiazepinas, lidocaína o barbitúricos), las repercusiones de estos cambios son poco importantes en la práctica clínica.

La concentración total de proteínas plasmáticas no cambia en el anciano, pero la concentración de albúmina y su afinidad por los fármacos disminuyen, por lo que está reducida la unión a proteínas de fenitoína y warfarina. Por el contrario, la α_1-glucoproteína aumenta con enfermedades crónicas, por lo que la unión a proteínas de los antidepresivos, antipsicóticos y β-bloqueantes puede estar incrementada. Estas alteraciones repercuten con frecuencia en la interpretación del nivel total (cuyos cambios pueden no reflejar los cambios en la concentración libre), en la eliminación y en los efectos de los fármacos, pero su significado clínico en el anciano no está establecido.

Excreción renal. El aspecto farmacocinético más importante en el anciano es la disminución de la excreción renal de los fármacos. El número de glomérulos, el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la secreción tubular disminuyen de forma progresiva con la edad. Además, la excreción renal de los fármacos se encuentra notablemente reducida si existe deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, nefropatías y pielonefritis. Por lo tanto, debe controlarse el tratamiento con fármacos que se eliminan por el riñón y tienen un índice terapéutico pequeño (amantadina, aminoglucósidos, atenolol, cimetidina, digoxina, hipoglucemiantes orales, litio, procainamida, sotalol o vancomicina), cuyo aclaramiento renal disminuye con el aclaramiento de creatinina.

La creatinina sérica puede ser engañosa (aumenta menos de lo esperado, ya que está reducida su formación por reducción de la masa muscular), por lo que la estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica debe corregirse en función de la edad mediante distintas aproximaciones:

a) La fórmula de Cockroft-Gault (v. cap. 9):

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad en años})(\text{peso en kg})}{72(\text{creatinina sérica en mg/dL})} \cdot (0{,}85 \text{ en mujeres})$$

b) La *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), propuesta en los últimos años en las guías KDOQI/NKF y de la Sociedad Española de Nefrología, pero que no está validada en ancianos y es conocida la posible infraestimación del grado de filtrado glomerular real en este grupo, lo que conduce en ocasiones a la infradosificación,

c) La ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI):

$$\text{GFR} = 141 \times \text{mín}(\text{Scr}/\kappa \text{ ó } 1)^{\alpha} \times \text{máx}(\text{Scr}/\kappa \text{ ó } 1)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{Edad}} \times 1{,}018\,[\text{si es mujer}] \times 1{,}159\,[\text{si es afroamericano}]$$

siendo Scr: la creatinina sérica (mg/dL); κ: una constante de valor 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres; α es –0,329 para mujeres y –0,411 para hombres; mín indica el mínimo de Scr/κ ó 1, y máx indica el máximo de Scr/κ ó 1. Esta ecuación parece que estima mejor el filtrado glomerular en pacientes con edad igual o superior a 69 años.

Metabolismo. La masa y el flujo sanguíneo hepático están reducidos en relación con el peso en el anciano, por lo que disminuyen el metabolismo oxidativo mediante el CYP3A4 en un 10-40% (alprazolam, dihidropiridinas, diltiazem, midazolam, triazolam o verapamilo) y, de forma menos clara, el metabolismo mediante el CYP2C, CYP1A2 y otras reacciones de fase I, así como de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Por el contrario, están preservadas las reacciones de fase II, como la glucuronidación, sulfatación y acetilación.

Es particularmente importante el efecto excesivo de las benzodiazepinas, ya que es causa de caídas y fracturas de cadera. En cualquier caso, la influencia de factores genéticos, de enfermedad cardíaca o hepática, y de interacciones con fármacos inhibidores del metabolismo suele ser mayor que la influencia de la edad.

2. Factores farmacodinámicos

Igual que en la farmacocinética, se deben considerar los cambios debidos a la edad y los derivados de enfermedades concomitantes. Ambos alteran la sensibilidad del anciano a los fármacos y la respuesta compensadora a su acción. La edad reduce la corteza prefrontal y afecta a los núcleos subcorticales monoaminérgicos. Se observa un enlentecimiento de las funciones mentales. Los sistemas dopaminérgicos, en especial los relacionados con el receptor D_2, disminuyen incluso aunque no haya parkinsonismo. El anciano es más sensible a los depresores del SNC, a los neurolépticos y a los anticolinérgicos con acción central, así como a la hipotensión ortostática y a los cambios de temperatura.

El anciano necesita la mitad de la dosis de alfentanilo, fentanilo o propofol para inducir anestesia debido a una mayor sensibilidad, mientras que el mayor efecto del midazolam, el triazolam o el tiopental se debe a factores farmacocinéticos que aumentan sus concentraciones séricas. Además, hay una incidencia de discinesia tardía por clorpromazina o haloperidol 3-5 veces mayor que en los más jóvenes.

La hipotensión postural es frecuente en el anciano, a causa de la disminución de la respuesta a los barorreceptores y de la respuesta vasomotora, y del aumento de capacitancia venosa. Esta hipotensión postural es acentuada o provocada por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y levodopa), vasos y función cardíaca (antihipertensores). La hipotensión postural es más intensa tras las comidas y en los pacientes tratados con diuréticos, y puede ser causa de caídas y fracturas de cadera. Los diuréticos producen hipotensión ortostática con facilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección mayor del 40%. Los efectos proarrítmógenos de algunos fármacos, como los neurolépticos, están aumentados en el anciano. También está aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y reducida la sensibilidad de los receptores β (con menor efecto taquicardizante de la isoprenalina o las dihidropiridinas y menor efecto bradicardizante de los β-bloqueantes). Los β-bloqueantes parecen menos eficaces como antihipertensores en el anciano, pero igual de eficaces para el tratamiento postinfarto y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) también son menos eficaces como antihipertensores, e igual de eficaces para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el anciano.

Los anticolinérgicos y otros fármacos con acción anticolinérgica, como antihistamínicos y neurolépticos, pueden empeorar la función cognitiva y producir en el anciano prostático retención urinaria con mayor frecuencia. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) producen con más facilidad en el anciano insuficiencia renal, hiperpotasemia y úlcera gástrica; los IECA, hiperpotasemia. La teofilina y la digoxina producen más toxicidad en el anciano, incluso con concentraciones plasmáticas dentro del intervalo óptimo, y la isoniazida más hepatotoxicidad. La administración de suero fisiológico i.v. produce, con mayor frecuencia, sobrecarga cardíaca o renal.

B. Criterios de utilización de los fármacos en el anciano

1. Fármacos que deben utilizarse con precaución

Los fármacos más utilizados en el anciano son los psicofármacos, los fármacos para el tratamiento cardiovascular, los vasodilatadores y la insulina. Las reacciones adversas más frecuentes son confusión, ataxia, caídas, hipotensión postural, retención urinaria y estreñimiento. Los fármacos que suelen ocasionar más reacciones adversas son los antihipertensores, los antiparkinsonianos, los antipsicóticos y los sedantes; los que causan efectos más graves, incluso letales, son los anticoagulantes y los antibióticos. Las reacciones adversas son más frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes orales, digoxina y teofilina. Algunos fármacos deben evitarse en el anciano, porque hay otros que se toleran mejor. Otros deben controlarse porque producen efectos secundarios en el anciano que no suelen observarse en individuos más jóvenes. En otros casos deben utilizarse dosis menores para evitar concentraciones excesivamente elevadas o porque su acción en el anciano es más intensa. En la tabla 8-8 se muestran los ejemplos más frecuentes.

2. Pautas para la utilización de los fármacos en el anciano

La prescripción en el anciano debe reducir el número de fármacos, evitar los que sean peligrosos y las interacciones, ajustar las dosis y controlar los efectos secundarios que se producen en él con mayor frecuencia.

a) *Elección del tratamiento.* En primer lugar, debe plantearse si la medicación es necesaria: hay enfermedades del anciano que no la requieren y otras para las que no se dispone de un tratamiento eficaz. Con frecuencia, los ancianos mejoran cuando se les retiran los medicamentos que están tomando. Esto no significa que deba privarse al anciano de los fármacos que realmente mejoran su calidad de vida, sino evitar todo medicamento que no aporte un beneficio real. Deben elegirse los fármacos mejor tolerados y cómodos de tomar, y evitar los que tienen un riesgo elevado.

b) *Valoración de posibles interacciones.* Cuando el tratamiento es complejo o el paciente recibe ya otros tratamientos, debe valorarse la posibilidad de interacciones. Las interacciones más frecuentes son: *i)* digitálicos con diuréticos perdedores de potasio o con propranolol; *ii)* hipoglucemiantes orales con tiazidas; *iii)* antiácidos con fenotiazinas y tetraciclinas; *iv)* suma de efectos depresores del SNC entre benzodiazepinas, antidepresivos, antieméticos o antihistamínicos, y *v)* suma de efectos anticolinérgicos.

c) *Pauta de administración.* Hay que diseñar una pauta sencilla con el menor número de medicamentos, tomas y número de pastillas, y dar las instrucciones por escrito para evitar errores. Puede tener dificultad para oír y recordar las instrucciones, leer etiquetas pequeñas o distinguir entre pastillas semejantes. En algunos casos es conveniente que alguien supervise la toma de la medicación. Los envases deben ser fáciles de abrir, y la forma, tamaño y color de los medicamentos debe facilitar su identificación. Puede tener dificultad para tragar tabletas grandes, por lo que, en ocasiones, es necesario utilizar soluciones o suspensiones e, incluso, supositorios. En general, se requieren dosis menores, por lo que es conveniente empezar con dosis bajas y aumentarlas solo si es necesario, siempre que sea posible en una o dos tomas al día.

d) *Control del tratamiento.* Es importante controlar la posible aparición de efectos secundarios, retirar o cambiar los que no sean eficaces y evitar que los medicamentos se tomen más tiempo del necesario.

V. Utilización de los fármacos durante el embarazo

La utilización de fármacos en el embarazo ha de tener en cuenta dos aspectos: *a)* los efectos sobre el feto de los fármacos administrados a la madre, y *b)* la influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos.

A. Efectos sobre el feto

Los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto pueden ser de tres tipos: *a)* efectos teratógenos, que se producen principalmente en el primer trimestre del embarazo; *b)* efectos sobre el desarrollo, que pueden producirse durante todo el embarazo, y *c)* efectos secundarios sobre el feto y neonato, que se producen en el tercer trimestre, en especial en torno al parto.

Tabla 8-8 Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en el anciano

1. Fármacos que deben evitarse	
Barbitúricos	Confusión y reacciones psicóticas
Clortalidona	Diuresis prolongada e incontinencia
Colestiramina	Disminuye la absorción de otros fármacos
Disopiramida	Insuficiencia cardíaca y efectos anticolinérgicos
Estreptomicina	Ototoxicidad
Nitrofurantoína	Debe evitarse si hay insuficiencia renal
Pentazocina	Confusión
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad
2. Fármacos que producen efectos secundarios no habituales	
Clorpromazina	Hipotensión postural
Disopiramida	Retención urinaria
Estrógenos	Retención hídrica
Isoniazida	Hepatotoxicidad
Metildopa	Depresión
Trihexifenidil	Alucinaciones visuales y auditivas
3. Fármacos que deben utilizarse a dosis más bajas	
Alprazolam	Sedación
Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Antidepresivos	Hipotensión y efectos anticolinérgicos
Atropina	Confusión y retención urinaria
Benzodiazepinas	Sedación y dificultad psicomotora
Carbamazepina	Monitorizar
Cefalosporinas	
Celecoxib	Toxicidad
Cimetidina	Confusión
Clorpropamida	Hipoglucemia e hiponatremia
Diazepam	Sedación
Digoxina	Náuseas, confusión y arritmias
Dihidropiridinas	Toxicidad
Diltiazem	Toxicidad
Fenitoína	Monitorizar
Fenobarbital	Confusión y monitorizar
Flurazepam	Sedación
Halotano	
Laxantes	Diarrea (evitar abuso de laxantes estimulantes)
Levodopa	Hipotensión y confusión
Lidocaína	Toxicidad
Litio	Monitorizar
Midazolam	Sedación
Morfina	Confusión
Neurolépticos	Hipotensión, efectos anticolinérgicos, discinesia tardía y síntomas extrapiramidales
Pancuronio	Retraso en la recuperación
Penicilinas	Convulsiones
Petidina	Confusión
Prazosina	Hipotensión ortostática (empezar con dosis bajas)
Procainamida	Náuseas, lupus y arritmias
Quinidina	Náuseas, diarrea y arritmias
Sotalol	Toxicidad
Teofilina	Náuseas, temblor y arritmias
Tiopental	
Tiroxina	Angina y arritmias (empezar con dosis muy bajas)
Trazodona	Toxicidad, sedación
Triazolam	Sedación
Vancomicina	Nefrotoxicidad
Verapamilo	Toxicidad
Warfarina	Hemorragia (empezar con dosis bajas)

1. Efectos teratógenos

1.1. Conceptos

Las *malformaciones congénitas* son los defectos morfológicos observables a simple vista en el momento del nacimiento. Las mayores se observan en 2-3 de cada 100 nacimientos y las menores en 7-14. Las malformaciones congénitas mayores producen el 20% de la mortalidad infantil y son la principal causa de las hospitalizaciones. Los *efectos teratógenos* son, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), «los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente». Así pues, los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no solo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. Deben considerarse efectos teratógenos principales los que afectan a la calidad de vida, incluidas las alteraciones importantes del desarrollo intelectual.

1.2. Mecanismos de la acción teratógena

Un agente teratógeno es el que puede producir un efecto teratógeno durante el desarrollo del feto. Los principales agentes teratógenos

son las alteraciones cromosómicas (5%), monogénicas (20%), poligénicas (65%) y ambientales (10%). Dentro de las ambientales, las más importantes son las radiaciones (<1%), las enfermedades maternales (1-2%), las infecciones (2-3%) y los agentes químicos, incluidos los fármacos (4-5%). De todos estos factores, los únicos que pueden evitarse para prevenir los efectos teratógenos son los fármacos. Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos pueden ser de origen genético, por acción directa del fármaco o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios, o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión.

a) *Mutaciones.* Las mutaciones causadas por los fármacos en las células somáticas del feto originan malformaciones en el individuo, pero no en su descendencia; las mutaciones en las células germinales pueden pasar desapercibidas en el individuo, pero se transmiten a sus descendientes.
b) *Alteraciones cromosómicas.* Los defectos en la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis dan origen a defectos en la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y transcripción de los ácidos nucleicos, como la que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.
c) *Efectos directos.* Los fármacos o sus metabolitos pueden causar efectos directos sobre el feto que produzcan la malformación (v. cap. 7, apartado I, 8.2). Pueden producir cambios en las hormonas que regulan la diferenciación sexual; cambiar la composición o las características de las membranas que alteren su permeabilidad, dando lugar a alteraciones osmóticas que producen edemas, alteraciones morfológicas e isquemia en los tejidos fetales; y producir una inhibición de la síntesis o de la actividad enzimática que bloquee los numerosos procesos celulares que la requieren. La talidomida produce una lesión del ADN por radicales libres que disminuye al pretratar con un atrapador de radicales libres.
d) *Efectos indirectos.* Los fármacos pueden actuar indirectamente sobre el feto, disminuyendo el aporte materno de nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo del feto, o disminuyendo su paso a través de la placenta.

1.3. Consecuencias de los efectos teratógenos

La agresión teratógena puede producir un fallo en la interacción intercelular, en la migración celular o desorganización celular mecánica. Los efectos teratógenos de los fármacos pueden producir:

a) *Infertilidad.* La mutagénesis en las células germinales produce infertilidad, y los efectos teratógenos graves en las fases tempranas del desarrollo producen la muerte del embrión, quedando ocultos como infertilidad.
b) *Muerte.* Los abortos espontáneos y la muerte perinatal son producidos por la acción de fármacos como la aminopterina sobre el feto, pero también por factores maternos, como el tabaco. Los anticoagulantes orales, que atraviesan la placenta, producen hemorragias y muerte fetal, pero la heparina, que no la atraviesa, aumenta la mortalidad perinatal.
c) *Alteraciones del crecimiento fetal.* Pueden deberse a efectos directos sobre el feto (p. ej., alcohol) o a efectos sobre la circulación placentaria (p. ej., tabaco).
d) *Alteraciones del desarrollo.* Pueden ser morfológicas (p. ej., embriopatía por warfarina), bioquímicas (p. ej., cretinismo) o de la conducta (p. ej., síndrome fetal alcohólico).
e) *Efectos diferidos.* Incluyen alteraciones genéticas, carcinogénesis, efectos sobre la conducta y sobre la capacidad reproductiva.

1.4. Fármacos teratógenos

Aunque la frecuencia de las malformaciones congénitas atribuidas a fármacos parece relativamente baja (aproximadamente un 0,8 por 1.000 neonatos vivos), debe tenerse en cuenta que, mientras la mortalidad y morbilidad perinatal de cualquier causa disminuyen, la debida a malformaciones se mantiene, por lo que su importancia relativa va en aumento. Además, por su carácter irreversible, tiene una importante repercusión sobre el paciente, sus familiares y la sociedad.

El número de fármacos de los que se ha demostrado un efecto teratógeno en el ser humano es relativamente pequeño (tabla 8-9). En unos pocos casos hay una relación causa-efecto demostrada y un alto potencial teratógeno, que puede llegar al 20-40% de los fetos expuestos (antagonistas del ácido fólico, como la aminopterina, retinoides y talidomida), mientras que en otros con bajo potencial teratógeno solo se observan malformaciones congénitas principales en el 1-2% de los fetos expuestos. En algunos casos, el beneficio del tratamiento puede ser mayor que el riesgo teratógeno (agentes alquilantes, litio, antiepilépticos, antipalúdicos), por lo que debe valorarse en cada caso la relación entre beneficio y riesgo del tratamiento. Hay muchos fármacos en los que se ha demostrado un riesgo teratógeno en animales, pero no en seres humanos, y hay muchos fármacos habitualmente utilizados sobre cuyo potencial teratógeno en el hombre no hay estudios fiables.

La identificación del efecto teratógeno de los fármacos es difícil, ya que la base genética que produce la enfermedad para la que se administra el fármaco puede causar la susceptibilidad a sus efectos teratógenos. Además, la propia enfermedad que requiere la administración del fármaco puede producir efectos teratógenos por alterar el estado de nutrición y hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. Con frecuencia, es difícil separar la influencia del posible fármaco teratógeno de la de otros fármacos o factores ambientales presentes en el embarazo.

Los efectos teratógenos de los fármacos en el ser humano no se pueden predecir a partir de los observados en animales ni pueden estudiarse mediante ensayos clínicos antes de su comercialización, por lo que deben valorarse mediante estudios observacionales tras la comercialización del fármaco. La descripción de *casos aislados* puede llamar la atención sobre una posible relación causal (p. ej., talidomida y warfarina), pero no son demostrativos y pueden producir falsas y perjudiciales alarmas. Los estudios que incluyen *series de casos* (p. ej., efectos teratógenos de la fenitoína e isotretinoína) pueden resultar afectados por factores de confusión que hacen atribuir a un fármaco lo que se debe a otras causas; por ejemplo, los fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en la embarazada pueden asociarse con un porcentaje de efectos teratógenos del 2-4% que también se observa en mujeres que no reciben tratamiento. Los *estudios de casos y controles* (v. cap. 7) son más concluyentes para establecer una relación causal (p. ej., la asociación entre adenocarcinoma vaginal y dietilestilbestrol), pero al no conocerse la población expuesta, pueden sobreestimar el riesgo teratógeno. Los *estudios de cohorte* son los más adecuados para afirmar que hay una relación causal, pero, para afirmar que no la hay, se necesita un número muy alto de pacientes o realizar un metaanálisis con los resultados de varios estudios. Los estudios experimentales no pueden utilizarse para demostrar el efecto teratógeno de un fármaco, pero han servido para demostrar el efecto protector, por ejemplo, del ácido fólico periconcepcional sobre las malformaciones del tubo neural.

1.5. Factores que influyen en la acción teratógena

La frecuencia de malformaciones congénitas y sus manifestaciones en un determinado sujeto dependen de la naturaleza del agente (es decir, de su estructura química o su actividad farmacológica), de la intensidad del estímulo (es decir, de la concentración del fármaco que se alcance en el feto) (fig. 8-9), de la fase del desarrollo en la que actúe el fármaco (fig. 8-10), de la susceptibilidad genética y de las características fisiológicas y patológicas de la madre:

Tabla 8-9 Fármacos con efecto teratógeno demostrado en el ser humano

Fármaco	Efecto teratógeno y frecuencia
1. Deben evitarse	
Aminopterina	Malformaciones del SNC, craneofaciales y cardíacas (10-75%)
Andrógenos	Virilización del feto femenino
Gestágenos	Virilización del feto femenino y feminización del feto masculino
Talidomida	Extremidades, oídos y órganos internos (20%)
Retinoides (isotretinoína y etretinato)	Malformaciones del SNC, craneofaciales, cardíacas y cognitivas (38%)
Dietilestilbestrol	Niñas: virilización, cambios en el epitelio vaginal (39%), adenosis vaginal y bridas cervicales, carcinoma de cérvix de células claras pospuberal (<1,4 por 1.000)
	Niños: hipospadias, estenosis del meato y alteraciones de los espermatozoides
Warfarina	Hipoplasia nasal, condrodisplasia *punctata,* SNC y otras (16%)
Trimetadiona	Síndrome fetal por antiepilépticos: craneofaciales, extremidades y cardíacas (83%)
Tetraciclinas	Coloración y anomalías de los dientes (50%)
Alcohol	Síndrome fetal alcohólico: discapacidad intelectual, craneofaciales, retraso del crecimiento, ocasionalmente en ojos, boca, corazón, riñones y gónadas (10%)
2. Debe valorarse el beneficio-riesgo	
Agentes alquilantes	Diversas anomalías (10-50%)
Antimetabolitos	Diversas anomalías (10-20%)
Antiepilépticos	Síndrome fetal por antiepilépticos (5-10%): craneofaciales, extremidades, cardíacas; tubo neural (1%)
Inhibidores de la ECA	Oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, insuficiencia renal posnatal
Litio	Malformaciones cardíacas (1,2%)

Deben evitarse si hay otras opciones más seguras. Si no las hay, debe valorarse si el perjuicio de no tratar a la madre y al feto es mayor que el riesgo teratógeno.

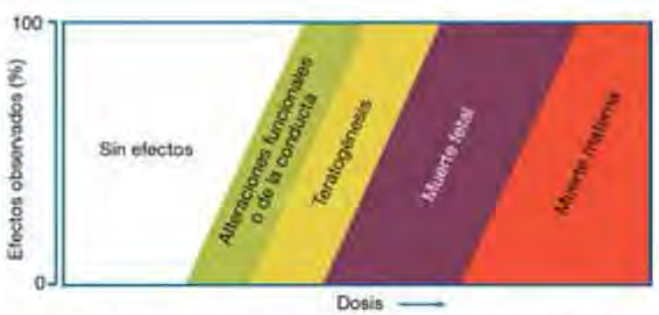


Figura 8-9 Relación entre dosis y efecto. Para cualquier dosis hay una cierta superposición entre muerte fetal, efectos teratógenos y efectos funcionales. Es importante definir el intervalo de dosis con el que se observan efectos teratógenos. Hay fármacos en los que no puede definirse este intervalo.

a) *Naturaleza del agente.* En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan de forma selectiva a las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan a la diferenciación sexual del feto). Por ello es difícil prever si un nuevo fármaco será teratógeno o no. De hecho, fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de las que solo la talidomida es teratógena, o con las sulfonilureas, de las que la carbutamida es la única con efectos teratógenos en animales.

b) *Intensidad del estímulo.* Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratógenos es similar a la de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales (v. fig. 8-9). Con excepción de la talidomida, la pendiente de esta curva es acentuada y solo se observan efectos teratógenos con un rango pequeño de dosis (ya que a dosis más pequeñas no aparecen y dosis más altas son letales). La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto. El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características físico-químicas del fármaco, del flujo sanguíneo placentario, así como del grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto, por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio maternofetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria. El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta, facilitando el paso de los fármacos. La mayoría de los fármacos administrados crónicamente llega en cierta proporción al feto (excepto la insulina y

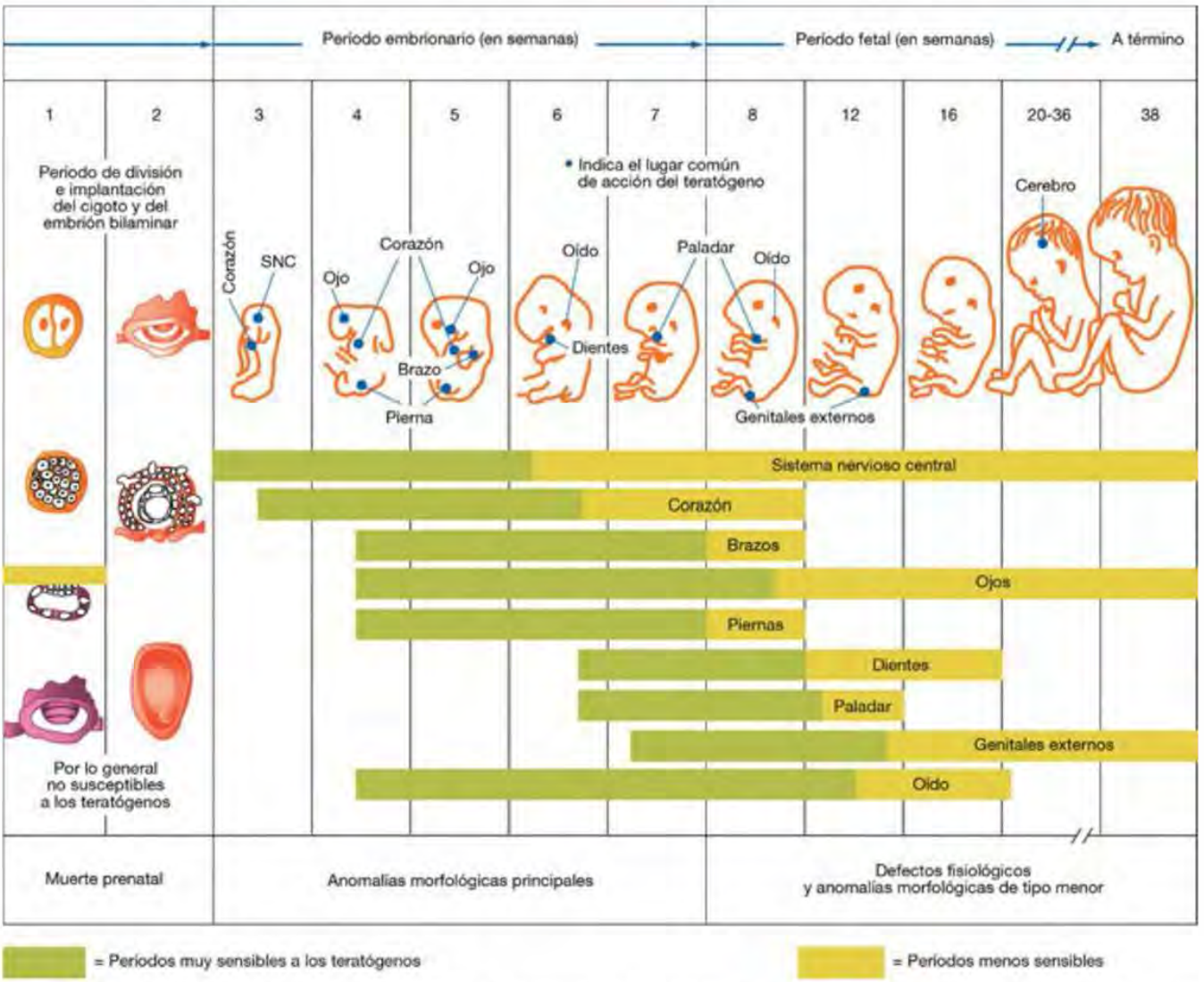


Figura 8-10 Fases del desarrollo, consecuencias de la acción teratógena de los fármacos en cada fase y períodos de mayor sensibilidad a la acción teratógena de los fármacos.

la heparina), por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori*. La placenta tiene actividad metabólica que puede proteger al feto degradando los fármacos a productos inactivos, o puede originar metabolitos tóxicos, teratógenos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar a los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de los fármacos en el feto; sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. En el hígado fetal se han detectado CYP3A7 (un citocromo específico fetal), CYP1A1, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A3 y CYP3A4, que pueden contribuir igualmente a desintoxicar y a formar metabolitos tóxicos. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se atribuye la teratogénesis de la fenitoína o la carbamazepina, y los fetos homocigotos con disminución de la actividad epóxido hidrolasa tienen mayor riesgo de efectos teratógenos. La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos como el alcohol o la fenitoína, que tienen una cinética dependiente de la dosis. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos, lo que podría explicar la mayor teratogenicidad de algunas asociaciones de antiepilépticos. La inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de la glucuronil transferasa con fenobarbital en los niños con hiperbilirrubinemia o la inducción de la formación de surfactante con corticoides antes del parto. Por otra parte, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos, como el SNC, determinan que puedan alcanzarse concentraciones más elevadas que en la madre.

c) *Fase del desarrollo.* Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase del desarrollo en la que actúen sobre el feto (v. fig. 8-10). La acción teratógena de los fármacos puede ser inespecífica y afectar a los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen, y una diferencia de 1 o 2 días puede cambiar el patrón teratógeno. Otros fármacos afectan de forma específica a determinados órganos o tejidos (la talidomida a las extremidades y el oído, y la aminopterina al SNC). Por ello, si la administración de litio se inicia cuando ha terminado el desarrollo del corazón o la de valproato cuando se ha cerrado el tubo neural, no se observarán estas características malformaciones. Una vez finalizada la organogénesis, los teratógenos pueden producir retraso del crecimiento intrauterino y modificar el tamaño y la función de un determinado órgano. Por ejemplo, son importantes los efectos de la cocaína, el crack y los antidepresivos sobre el desarrollo del SNC durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

d) *Susceptibilidad genética.* Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos entre especies e individuos de una es-

pecie dependen de diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas genéticamente condicionadas. Por ejemplo, la talidomida o la azatioprina son teratógenas en el conejo, pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos del animal al hombre y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni el conejo, es poco probable que la produzca en el hombre, si bien los fármacos teratógenos en estas especies no siempre lo son en el hombre. Por ello, solo los datos sobre efectos teratógenos observados en el hombre son concluyentes. También dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias de concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión, o que no se den los factores permisivos, genéticos o ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

e) *Características fisiológicas y patológicas de la madre.* Entre las fisiológicas destacan la edad (demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos al embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumentan la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. Las deficiencias específicas pueden producir malformaciones. Los procesos patológicos que influyen en la teratogénesis de los fármacos pueden ser sistémicos (diabetes, hipertensión, toxemia y lupus), o afectar al útero o la placenta.

2. Efectos secundarios en el feto y el neonato

Los fármacos, además de producir malformaciones congénitas, pueden producir reacciones adversas similares a las del adulto, que se manifestarán antes del parto o después de este. Además, los efectos de los fármacos sobre la madre pueden repercutir sobre el feto. En la tabla 8-10 se citan los fármacos que pueden producir efectos secundarios en el feto o el neonato, y que, por lo tanto, deben evitarse o utilizarse con precaución cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y, en especial, antes del parto. Deben evitarse cuando el riesgo es mayor que el beneficio o hay otras opciones terapéuticas más seguras.

3. Efectos terapéuticos

Los fármacos que llegan al feto a través de la madre pueden producir también efectos terapéuticos. Se ha recomendado la administración de betametasona o dexametasona por vía intramuscular a la madre cuando haya riesgo de parto prematuro en fetos de 24 a 34 semanas, ya que reduce la morbimortalidad neonatal y aumenta la eficacia de la terapia posnatal con surfactante pulmonar. Otros ejemplos de terapia fetal son: *a)* el tratamiento de taquiarritmias fetales con diversos antiarrítmicos administrados a la madre o al feto; *b)* el tratamiento del polihidramnios con indometacina; *c)* el tratamiento de la trombocitopenia con transfusiones de plaquetas al feto y administración de corticoides e IgG a la madre, y *d)* el tratamiento de la hipoplasia adrenal congénita con dexametasona. También se ha recomendado la administración de vitamina K a la madre tratada con antiepilépticos inductores, como la fenitoína, para reducir el riesgo de síndrome hemorrágico del neonato, y la administración de ácido fólico para prevenir los defectos del desarrollo del tubo neural.

B. Influencia del embarazo sobre la acción de los fármacos

La mujer embarazada se considera como «huérfana terapéutica», de la que con frecuencia se carece de la adecuada información para un correcto tratamiento, debido a que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto. Hay dos razones

Tabla 8-10 Ejemplos de fármacos que producen efectos secundarios en el feto o el neonato (especialmente en el tercer trimestre)

Fármaco	Motivo
1. Deben evitarse	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentarias
Sulfamidas	Riesgo de *kernicterus*
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Ácido acetilsalicílico	Alteraciones de la coagulación, retraso en el cierre del *ductus* e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloroquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradicardia, congestión nasal y somnolencia
2. Deben utilizarse con precaución	
Anestésicos generales	Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión en la madre
Anestésicos locales	Bradicardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
Opiáceos	Depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenobarbital	Depresión del SNC, síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico
Benzodiazepinas	Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenitoína	Síndrome hemorrágico
β-bloqueantes	Bradicardia e hipoglucemia
β-adrenérgicos	Taquicardia y arritmias e hipotensión materna
Sulfato magnésico	Debilidad neuromuscular y somnolencia
Tiazidas	Alteraciones electrolíticas y trombocitopenia
Diazóxido	Disminución del tono uterino e hiperglucemia
Litio	Hipotonía e hiporreflexia, ¿bocio?
Fenotiazinas	Sedación, hipotermia y alteraciones extrapiramidales
Corticoides	¿Insuficiencia suprarrenal?

por las que deben realizarse estudios específicos en la embarazada: *a)* durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a los fármacos; se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de numerosos fármacos no solo porque la embarazada tenga miedo de tomar la medicación por los posibles riesgos para su hijo, sino porque el volumen de distribución y los aclaramientos renal y hepático suelen estar aumentados (tabla 8-11); *b)* la edad de la embarazada ha aumentado, y es frecuente que el primer embarazo se produzca por encima de los 30 años y puede variar entre 10 y 50 años, lo que aumenta la frecuencia de mujeres con patologías previas al embarazo que requieren mantener algún tratamiento.

1. Cambios farmacocinéticos

Puede haber cambios en la $C_{máx}$ y el $t_{máx}$ por cambios en la absorción, disminución de la unión a proteínas y aumento del volumen de distribución, pero los cambios más importantes son el aumento de la excreción renal y del metabolismo de los fármacos, que puede producir ineficacia. Estos cambios se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

Absorción. Durante el embarazo se observa disminución del 40% en la secreción ácida que eleva el pH gástrico, alargamiento del tránsito intestinal y aumento del flujo sanguíneo intestinal por aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, no se han descrito alteraciones clínicamente relevantes de la absorción de los fármacos por vía oral. Más importante suele ser la influencia de los vómitos y del reflujo gastroesofágico que suele haber en el embarazo. La acción de los fármacos inhalatorios (anestésicos y β_2-adrenérgicos) está aumentada por el incremento del volumen corriente, del volumen minuto y del flujo sanguíneo pulmonar en el 30%. La absorción intramuscular está aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco, pero en el tercer trimestre del embarazo puede estar reducida en los glúteos por estasis.

Distribución. En el último trimestre del embarazo aumentan: la volemia, el 50%; el gasto cardíaco, el 30%, y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, pero no el hepático. El volumen plasmático, el líquido intersticial y el agua corporal total aumentan más de lo que corresponde al aumento de peso. El agua total aumenta en unos 8 L, de los que el 60% corresponde al feto, placenta y útero, y el 40% a otros tejidos maternos. La unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la reducción progresiva de la albúmina de 4,2 a 3,6 g/dL, disminución de la α_1-glucoproteína ácida, aumento de inhibidores endógenos, como los ácidos grasos, disminución de la afinidad y variación del volumen de distribución. La disminución de la albúmina, más acusada que la de las proteínas totales o la α_1-glucoproteína ácida, se atribuye a disminución de la síntesis y aumento de su eliminación más que a dilución por aumento del volumen plasmático. Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de distribución (v. tabla 8-11) y reducir las concentraciones plasmáticas totales, aunque la concentración de fármaco libre puede ser similar.

Excreción. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan el 50% al final del primer trimestre, pero pueden normalizarse en el tercero. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de creatinina y del aclaramiento de los fármacos que se excretan por el riñón (v. tabla 8-11). Este aumento se observa especialmente en el segundo trimestre del embarazo. Los estrógenos pueden producir colestasis, que reduce la eliminación biliar de la rifampicina.

Metabolismo. Durante el embarazo se produce un aumento de estradiol de más de 100 veces y de progesterona de 3-5 veces, que influye en el metabolismo de los fármacos. Cambia la actividad de diversos CYP (v. tabla 8-11). Aumenta de forma progresiva el metabolismo de fármacos que dependen del CYP3A4, CYP2D6, y CYP2C9, mientras que puede disminuir el mediado por el CYP1E1 y CYP2C19. También aumenta la glucuronidación, mientras que puede reducir el metabolismo mediado por la xantinooxidasa y la *N*-acetiltransferasa. No varía el flujo sanguíneo hepático ni, por lo tanto, el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción.

La mayor actividad del CYP3A4, especialmente en el tercer trimestre, se atribuye a la acción inductora de estrógenos y progesterona sobre el receptor pregnano X. El aclaramiento del midazolam y del nifedipino puede aumentar 3-4 veces en el tercer trimestre. El de la metadona aumenta al doble

Tabla 8-11 Cambios en el aclaramiento de algunos fármacos en el embarazo

Mecanismo de eliminación	Fármaco	Efecto sobre el aclaramiento
CYP3A4	Inhibidores de la proteasa	+27 a +140%
	Metadona	+200% (2.º trimestre)
	Midazolam	+300% (3.er trimestre)
	Nifedipino	+400% (3.er trimestre)
CYP2D6	Metoprolol	+390%
	Nortriptilina	+100%
CYP2C9	Fenitoína	Aumenta (3.er trimestre)
CYP1A2	Cafeína	−50% (2.º trimestre) a −66% (3.er trimestre)
	Teofilina	−14% (3.er trimestre)
CYP2C19	Poblacional	−50% (2.º y 3.er trimestres)
Glucuronidación	Lamotrigina	+122 a +333%
	Morfina	+70%
	Oxazepam	+160%
	Zidovudina	+47%
Excreción renal	Aminoglucósidos	Aumentado
	Ampicilina	+22 a +50%
	Atenolol	+38%
	Cefalosporinas	+31 a +42%
	Dalteparina	+64 a +100%
	Digoxina	+21%
	Enoxaparina	+46%
	Litio	+100%
	Piperacilina	+184%

en el segundo semestre y puede ser causa de síndrome de abstinencia. El metabolismo mediante el CYP2D6 aumenta en los metabolizadores normales, en especial en el tercer trimestre, mientras que puede disminuir en los metabolizadores lentos. El metabolismo del CYP2C9 aumenta en el tercer trimestre, pero las concentraciones totales de fenitoína pueden disminuir antes como consecuencia de la reducción en la unión a la albúmina del plasma.

Por el contrario, disminuye el metabolismo mediante el CYP1A2 a un 65% en el tercer trimestre, lo que hace que el aclaramiento de la cafeína descienda a la mitad en el segundo trimestre y a la tercera parte en el tercero. El aclaramiento de la teofilina también está reducido, pero la disminución en la unión a las proteínas y el aumento del aclaramiento renal lo compensan en gran parte. El metabolismo mediante el CYP2C19 puede estar reducido al 50% en el tercer trimestre; sin embargo, aumenta el paso de proguanilo a cicloguanilo en un 60%. El aclaramiento de la lamotrigina que se elimina principalmente por glucuronidación aumenta al doble, lo que puede reducir el nivel a la mitad en el tercer trimestre y aumentar de nuevo 2 semanas después del parto. También aumenta el aclaramiento de la betametasona, sobre todo cuando hay gemelos, lo que puede hacer que sea ineficaz cuando se utiliza para prevenir el distrés respiratorio.

En conjunto, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento tienden a reducir las concentraciones plasmáticas, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos, digoxina o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis inicial mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. En las infecciones urinarias no se requiere un aumento de las dosis. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, revierten después del parto (unos en pocos días y otros en varias semanas), y que, si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, deberá reducirse tras el parto para evitar toxicidad.

2. Cambios farmacodinámicos

En el embarazo disminuye la acción de la heparina, por lo que se requieren dosis más altas. Hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, y mayor sensibilidad a la acción de la insulina.

C. Criterios de utilización de los fármacos durante el embarazo

1. Valoración del riesgo

Como regla general, durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario. Cuando sea necesario, debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. También es importante que la embarazada lo conozca. Un miedo irracional al efecto teratógeno de los fármacos puede llevar a la madre a no tomar la medicación y al médico a no prescribir fármacos necesarios o hacerlo a dosis insuficientes. Ambas actitudes, además de perjudicar a la madre, pueden afectar al feto y llevar a interrupciones innecesarias de embarazos deseados, como sucedió en el desastre de Chernóbil.

Atendiendo a los efectos teratógenos descritos en animales y en el hombre, los fármacos se clasifican, de acuerdo con la FDA, en cinco clases de mayor a menor seguridad en el embarazo:

Clase A. Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo en el primer ni en el tercer trimestres. Por consiguiente, deben utilizarse cuando sean necesarios.

Clase B. Estudios en animales indican que no hay riesgo, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres, o bien los estudios en animales indican riesgo, pero estudios controlados en mujeres indican que no hay riesgo ni en el primer ni en el tercer trimestres. Por lo tanto, se utilizan cuando sean necesarios.

Clase C. Estudios en animales indican riesgo y no hay estudios controlados en mujeres, o bien no hay estudios en animales ni en mujeres. Solo deben utilizarse si el beneficio supera al riesgo.

Clase D. Hay un riesgo para el feto, pero el beneficio de su utilización en la embarazada compensa el riesgo (enfermedades graves en las que no hay otro tratamiento eficaz). Solo deben utilizarse si el beneficio supera al riesgo.

Clase X. Estudios en animales, en mujeres o en ambos demuestran un riesgo inaceptable para el feto; o bien el riesgo para el feto es mayor que el beneficio de su utilización en la embarazada, o hay otros tratamientos igualmente eficaces y más seguros. No deben utilizarse en mujeres embarazadas ni en mujeres que puedan estarlo.

Con esta clasificación hay muy pocos fármacos cuya utilización pueda considerarse segura, ya que para la mayoría de ellos no hay datos suficientes para valorar su potencial teratógeno, en especial el de los fármacos de reciente comercialización. Por ejemplo, de 750 fármacos de uso habitual, solo el 2%, en su mayor parte vitaminas, se considera A y el 18% B; la mayor parte se considera C (49%), el 22% D y el 6% X. En la clasificación sueca se consideran seguros también los fármacos que se utilizan ampliamente sin presentar efectos teratógenos, aunque no haya estudios controlados que lo demuestren.

En la tabla 8-9 se indican los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el primer trimestre del embarazo por el riesgo de embriopatías; en la tabla 8-10 los fármacos que deberían evitarse o utilizarse con precaución en el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de producir efectos secundarios en el feto o el neonato, y en la tabla 8-12 se indican algunos fármacos a modo de ejemplo que deben preferirse (porque no tengan riesgo o el riesgo sea inferior al beneficio) y deben evitarse (porque tengan un elevado riesgo o haya otras opciones más adecuadas) durante el embarazo. Como se refleja en la tabla 8-11, hay numerosos fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden disminuir durante el embarazo (en el primer y segundo trimestres los que se eliminan por el riñón, y en el tercer trimestre los que se eliminan por metabolismo), por lo que pueden requerirse dosis de mantenimiento mayores, que deberán reajustarse tras el parto.

2. Vigilancia e identificación de los efectos teratógenos

La identificación y el control de los efectos teratógenos de los fármacos requieren la recogida de los datos necesarios para establecer una relación causal: *a)* antecedentes familiares de malformaciones, profesión, ocupación y hábitos (tabaco, alcohol y drogas); *b)* los medicamentos ingeridos durante el embarazo, prescritos o no, y el momento en que se tomaron, y *c)* las incidencias de los embarazos anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal, malformaciones). Debe calcularse con la mayor precisión la fecha de concepción para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratógeno (v. tabla 8-9), debe vigilarse el desarrollo del feto mediante ecografía. Finalmente, debe examinarse al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

Tabla 8-12 Elección de fármacos durante el embarazo

Polimorfismo	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. Cardiovascular			
Arritmias	Digoxina (taquicardia fetal) y β-bloqueantes	Lidocaína, propafenona, propranolol, quinidina, sotalol y verapamilo	Amiodarona, fenitoína
Hipertensión	Metildopa y β-bloqueantes (metoprolol, propranolol). Hidralazina en crisis hipertensivas	Antagonistas del calcio. Nitroprusiato en crisis hipertensivas	Diuréticos, inhibidores de la ECA e inhibidores de la angiotensina II
Insuficiencia cardíaca	Digoxina	Tiazidas y furosemida	Ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina II
Tromboembolia	Heparinas de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico	Anticoagulantes orales (2.° trimestre) y estreptocinasa	Ácido acetilsalicílico (3.er trimestre), anticoagulantes orales (1.er trimestre y periparto) y estreptocinasa (parto)
2. Digestivo			
Diarrea	Soluciones electrolíticas y metilcelulosa	Loperamida	Anticolinérgicos
Dispepsia	Magaldrato	Ranitidina	—
Enfermedades intestinales inflamatorias	Mesalazina, sulfasalazina y corticoides	Azatioprina, metronidazol	Mercaptopurina, metotrexato
Estreñimiento	Laxantes de masa, supositorios de glicerina, lactulosa	Bisacodil	Aceite de parafina
Flatulencia	Simeticona	—	—
Náuseas y vómitos	Doxilamina + piridoxina, meclozina	Difenhidramina, dimenhidrinato, metoclopramida, fenotiazinas	Difenhidramina (3.er trimestre) y dimenhidrinato (3.er trimestre)
Úlcera péptica	Magaldrato y sucralfato	Ranitidina y omeprazol	Sales de bismuto, pirenzepina y misoprostol
3. Infecciones (v. cap. 60, tabla 60-2)			
4. Respiratorio			
Asma	Corticoides inhalados, β-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina) inhalados, cromoglicato inhalado, ipratropio inhalado. Prednisona y prednisolona en las crisis	Teofilina	Formoterol y salmeterol, β-adrenérgicos no selectivos, nedocromilo y ketotifeno, antileucotrienos y anticuerpos monoclonales
Congestión nasal	Salino isotónico	Descongestionantes nasales tópicos	Descongestionantes nasales sistémicos
Rinitis alérgica	Beclometasona y budesonida tópicas, cromoglicato tópico. Antihistamínicos de 1.ª generación sistémicos	Loratadina	—
Tos	Difenhidramina y codeína	Dextrometorfano	

(Continúa)

Tabla 8-12 Elección de fármacos durante el embarazo *(cont.)*

Polimorfismo	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
5. SNC			
Ansiedad	Benzodiazepinas (tratamiento corto)	Benzodiazepinas (tratamiento largo)	—
Cefaleas			
Por tensión	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er trimestre)
Migraña	Paracetamol y codeína	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, meclozina, metoclopramida, sumatriptán, β-bloqueantes y antidepresivos tricíclicos	Ergotamínicos
Dolor	Paracetamol y codeína	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, fentanilo, morfina y petidina	Ácido acetilsalicílico a dosis altas y próximos al parto, metamizol
Depresión	Antidepresivos tricíclicos, sertralina y citalopram	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina[a]	Inhibidores de la MAO y otros antidepresivos
Epilepsia	Benzodiazepinas. Sulfato magnésico en las convulsiones de la eclampsia	Otros antiepilépticos[a,b]	—
Esquizofrenia	Fenotiazinas	Haloperidol y otros neurolépticos[a]	
Fiebre	Paracetamol	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico y otros AINE (3.er trimestre)
Insomnio	Difenhidramina, dimenhidrinato y benzodiazepinas (tratamientos cortos)	—	—
Neuralgia del trigémino	Antidepresivos tricíclicos	Carbamazepina	—
Trastorno bipolar	—	Litio, carbamazepina y valproato[a,b]	
6. Otros			
Acné	Eritromicina tópica, clindamicina tópica y peróxido de benzoato tópico	Eritromicina sistémica	Retinoides tópicos y sistémicos[c]

Anemia			
Ferropénica	Hierro	—	—
Por déficit de ácido fólico	Ácido fólico	—	—
Por déficit de B_{12}	Vitamina B_{12} y multivitaminas	—	—
Anemia perniciosa	Vitamina B_{12} + factor intrínseco	—	—
Anemia hemolítica	Corticoides, hierro y transfusiones	—	—
Antineoplásicos	—	Antibióticos y otros[d]	Antimetabolitos (1.er trimestre) e isótopos[d]
Diabetes	Insulina regular humana		Insulinas de acción prolongada. Insulinas de origen animal. Hipoglucemiantes orales
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo. β-bloqueantes (metoprolol, propranolol)	Metimazol y carbimazol	Yodo radiactivo
Hipotiroidismo	Levotiroxina	Liotironina	—
Inflamación	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco y corticoides	Azatioprina y ciclosporina	AINE (3.er trimestre), inhibidores de la COX-2, oro, d-penicilamina y metotrexato
Inmunosupresores	Corticoides	Azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenólico, interferón[a]	Anticuerpos monoclonales. Talidomida[c]
Lupus eritematoso	Corticoides	Azatioprina	Metotrexato

[a]Si la paciente está bien controlada con un determinado fármaco, debería mantenerse el tratamiento.
[b]Es conveniente utilizar monoterapia y a las menores dosis posibles y, cuando se utilice valproato, es conveniente administrar ácido fólico periconcepcional para prevenir las alteraciones del tubo neural y evitar su asociación con carbamazepina.
[c]Están absolutamente contraindicadas durante el embarazo.
[d]Aunque el riesgo teratógeno de los antimetabolitos es mayor que el de los antibióticos, es importante mantener los protocolos antineoplásicos, por lo que deberá evitarse siempre que sea posible el embarazo.
Modificado de Schaeffer et al., 2007.

3. Pautas generales de utilización de los fármacos en el embarazo

Hay dos aspectos básicos que deben tenerse en cuenta: *a)* el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada advierta que lo está y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas, y *b)* el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratógena de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada, por lo que debe valorarse de forma individual el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos. Las normas básicas para la utilización de los fármacos en la embarazada son:

a) Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad fértil en la que se instaura un tratamiento.
b) Prescribir medicamentos solo si son necesarios.
c) Luchar contra la autoprescripción y los hábitos tóxicos.
d) No considerar inocuo ningún fármaco.
e) Valorar el binomio beneficio-riesgo.
f) Elegir los fármacos mejor conocidos y más seguros.
g) Evitar fármacos recién comercializados.
h) Utilizar las menores dosis eficaces.
i) Tener en cuenta los cambios farmacocinéticos que se producen durante el embarazo y su desaparición después del parto.
j) Tener en cuenta que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen que ser iguales a las de la madre.

VI. Utilización de los fármacos durante la lactancia

A. Factores que influyen en la toxicidad de los fármacos administrados durante la lactancia

Un alto porcentaje de madres da de mamar a sus hijos en los primeros meses de vida. Esta lactancia natural aporta un beneficio afectivo, nutritivo e inmunitario. La mayoría de los fármacos administrados a la madre pueden pasar en mayor o menor proporción a la leche y, a través de ella, al lactante. El riesgo para el niño puede ser: *a)* efectos tóxicos dependientes de la dosis, *b)* efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis y *c)* efectos desconocidos derivados del contacto prolongado con fármacos de uso no habitual en el neonato.

1. Efectos tóxicos dependientes de la dosis

Los efectos tóxicos de tipo dependiente de la dosis dependen de la concentración del fármaco que se alcance en los tejidos del lactante y de la toxicidad del fármaco. La concentración que alcanzan los fármacos en el neonato a través de la lactancia depende de cuatro factores: *a)* la concentración que se alcance en la madre; *b)* el paso a la leche; *c)* el acceso al lactante, *d)* las características farmacocinéticas del lactante y *e)* la toxicidad del fármaco.

a) *Concentración materna.* La concentración materna depende del conjunto de factores farmacocinéticos explicados en los capítulos 4 y 6. El paso del fármaco al neonato puede reducirse si la lactancia se produce inmediatamente antes de administrar el fármaco.
b) *Paso a la leche.* El paso del fármaco a la leche se produce principalmente por difusión pasiva, y esta será mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. Como la leche es ligeramente más ácida que el plasma, los fármacos ácidos tendrán concentraciones menores, los neutros similares y los básicos más altas en la leche que en el plasma (fig. 8-11). La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y los lípidos de la leche. La concentración total de proteínas y de albúmina es más baja, por lo que los fármacos que se unen de forma importante a esta proteína alcanzarán concentraciones más bajas en la leche que en el plasma. Por el contrario, la concentración de proteínas específicas de la leche (caseína, lactoalbúmina y lactoglobulina) es particularmente alta en el calostro de los primeros días, y disminuye rápidamente en 2 semanas, por lo que los fármacos que se unan a estas proteínas alcanzarán concentraciones más altas en ese período. Los lípidos de la leche son mínimos en el calostro y aumentan durante el primer mes, acompañándose de un aumento de la concentración en la leche de fármacos liposolubles, como fenitoína o diazepam. Algunos fármacos, como los yoduros, pasan a la leche mediante transporte activo, alcanzando concentraciones más altas de las que cabría esperar de su liposolubilidad, unión a proteínas o grado de ionización. El paso a la leche se valora por el cociente leche/plasma, teniendo en cuenta que:
   i) El cociente leche/plasma debe determinarse en equilibrio.
   ii) Las concentraciones plasmáticas fluctúan a lo largo de un intervalo de administración y no son necesariamente paralelas a las de la leche, por lo que debe utilizarse el cociente de las AUC de las concentraciones en leche y plasma.
   iii) Para un mismo cociente leche/plasma, la cantidad de fármaco que pasa a la leche es tanto menor cuanto mayor es su volumen de distribución. Por ejemplo, aunque el cociente leche/plasma de la morfina sea de 2,5, solo el 0,4% de la dosis materna se excreta por la leche.
c) *Acceso al lactante.* La cantidad de fármaco que accede al neonato depende del volumen de leche que se segrega y que se ingiere, así como de la biodisponibilidad del fármaco por vía oral en el lactante. La ingesta habitual de leche es de unos 150 mL/kg/día. La cantidad de fármaco ingerida diariamente por el lactante (que se suele expresar como porcentaje de la dosis diaria materna) se calcula a partir de la concentración materna, el cociente leche/plasma y el volumen de leche ingerida por el lactante:

$$\text{Cantidad ingerida} = \text{Concentración materna} \times \text{Cociente leche/plasma} \times \text{Volumen de leche ingerido}$$

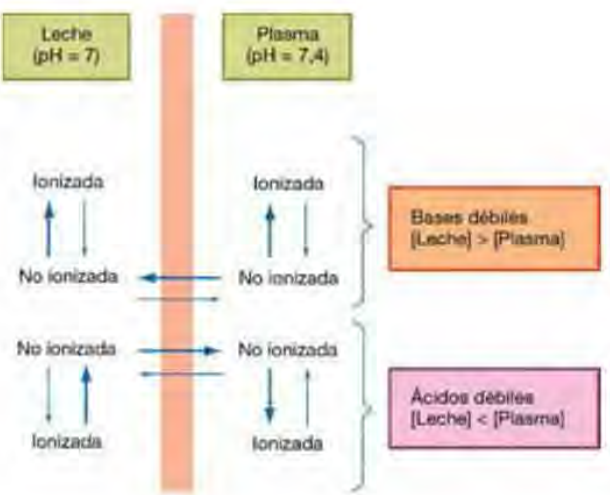


Figura 8-11 Influencia de las diferencias de pH leche-plasma sobre el grado de ionización y sobre el paso de los fármacos del plasma a la leche. Obsérvese que, mientras las bases débiles se concentran en la leche, los fármacos débiles estarán más diluidos.

Esta cantidad ingerida por el lactante se suele expresar como dosis relativa, es decir, como un porcentaje de la dosis materna:

$$\text{Dosis relativa (\%)} = \frac{\text{Cantidad diaria ingerida por el niño/peso del niño}}{\text{Dosis diaria administrada a la madre/peso de la madre}} \times 100$$

d) *Características farmacocinéticas del lactante.* La mayoría de los fármacos alcanzan concentraciones en la leche notablemente inferiores a las del plasma de la madre, y el porcentaje de la dosis materna que recibe el neonato suele ser inferior al 2%. No obstante, la inmadurez del neonato en sus primeras semanas de vida determina que la excreción renal o metabólica de los fármacos esté muy reducida, por lo que puede producirse una acumulación mayor que en la madre y alcanzar niveles tóxicos. La acumulación es mayor en los neonatos prematuros o con enfermedad renal o cardíaca; la deshidratación produce altas concentraciones séricas de los fármacos hidrosolubles, y la acidosis facilita el acceso al SNC del ácido acetilsalicílico o de los barbitúricos. Por el contrario, el riesgo de acumulación es tanto menor cuanto mayor es la edad del lactante.

e) *Toxicidad del fármaco.* Por último, hay que tener en cuenta la toxicidad del fármaco, ya que, cuando su índice terapéutico es pequeño, como sucede con los citostáticos, bastan concentraciones relativamente bajas para provocar toxicidad.

2. Efectos idiosincrásicos y desconocidos

Los fármacos que llegan al niño a través de la leche pueden provocar reacciones de tipo idiosincrásico que no requieren altas concentraciones; por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad a penicilinas o la acumulación selectiva de yodo en el tiroides.

Los estudios sobre la toxicidad de los fármacos que llegan al lactante a través de la leche son muy escasos y falta información sobre la mayoría de ellos. Debe tenerse una especial precaución en la utilización prolongada de hormonas, corticoides, citostáticos, fármacos inductores o inhibidores del metabolismo, o psicofármacos que se sospeche que puedan afectar al crecimiento o al desarrollo psicomotor del niño.

B. Utilización de los fármacos durante la lactancia

1. Criterios generales

Una regla extrema sería que la mujer no tomase medicamentos durante la lactancia; y viceversa, que cuando la medicación fuese necesaria se evitase la lactancia. Sin embargo, a las madres que necesitan tratamiento no se les debe impedir la lactancia natural si el riesgo para el niño es poco probable. Por ello debe evaluarse en cada caso el beneficio del tratamiento para la madre y el riesgo del tratamiento y el beneficio de la lactancia para el niño. Deben evitarse los fármacos innecesarios, con riesgo conocido, o los fármacos sobre los que no hay información. Hay que evitar también la automedicación (incluidas sustancias aplicadas localmente sobre el pecho), el tabaco, el café y el alcohol. Cuando la medicación de la madre es necesaria, pueden plantearse tres situaciones:

a) Pacientes en tratamiento crónico con una medicación eficaz que van a iniciar la lactancia. Debe plantearse si se dispone de otra medicación con igual eficacia, pero con menor riesgo para el niño, y, si no es así, valorar si el riesgo es menor que el beneficio de la lactancia.

b) Pacientes en las que se va a iniciar un tratamiento durante la lactancia. A igualdad de eficacia, debe elegirse el tratamiento más seguro para el niño. Si no lo hay, y es un tratamiento de corta duración, debe plantearse la interrupción de la lactancia durante ese tiempo, y si es de larga duración, hay que interrumpir la lactancia.

c) Aparición de un cuadro de toxicidad en el lactante atribuible a la medicación tomada por la madre. Debe plantearse si hay otra medicación igualmente eficaz con menor riesgo para el niño y, si no la hay, debe interrumpirse la lactancia.

2. Valoración del riesgo

En la tabla 8-13 se citan los fármacos que se pueden utilizar sin riesgo durante la lactancia (seguros), los que deben valorarse si el beneficio de la lactancia compensa el riesgo (con precaución) y los que hay que evitar (contraindicados).

Pueden considerarse *seguros* y, por lo tanto, compatibles con la lactancia, los fármacos que se administran a la madre por vía tópica u oral y no se absorben; los que no pasan a la leche o pasan en cantidades mínimas; los que no se absorben por vía oral en el lactante, y los que, ampliamente utilizados durante la lactancia, no han originado reacciones adversas a pesar de alcanzar concentraciones detectables en el niño.

Deben utilizarse con *precaución*, es decir, valorando si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el niño, los fármacos para los que no hay suficiente información (más del 50% de los fármacos) o los que alcanzan altas concentraciones, aunque no se hayan descrito efectos adversos.

Finalmente, están *contraindicados* —es decir, debe suspenderse la medicación o la lactancia— los fármacos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante, aquellos cuyo uso en el neonato está contraindicado o que no se utilizan habitualmente en el lactante, los que pueden provocar anemia hemolítica cuando hay déficit de G-6-PD (v. cap. 7) y los que inhiben la secreción de leche.

Tabla 8-13 Utilización de los fármacos en la lactancia

Grupo terapéutico	Pueden usarse	Deben valorarse	Deben evitarse
1. Cardiovascular			
Antiarrítmicos	Quinidina, lidocaína y flecainida, propranolol y metoprolol, diltiazem y verapamilo	Disopiramida y procainamida. Sotalol	Amiodarona
Anticoagulantes	Heparina, ácido acetilsalicílico a dosis bajas	Warfarina[b] y acenocumarol	Fenindiona
Antihipertensivos	Metildopa[a], hidralazina[a], propranolol[a], metoprolol[a] y labetalol[a], nifedipino, nitrendipino, diltiazem y verapamilo	Captopril y enalapril[a], diazóxido	Inhibidores de la angiotensina II, prazosina
β-bloqueantes	Propranolol[a] y metoprolol[a]	Oxprenolol[a]	Acebutolol[b], atenolol[c], nadolol[b] y sotalol[c]
Digitálicos	Digoxina[a]	—	—
Diuréticos	—	Furosemida e hidroclorotiazidas[a], espironolactona	Clortalidona
2. Digestivo			
Antidiarreicos	Loperamida (tratamientos cortos)	Loperamida (tratamientos prolongados)	Atropina + difenoxilato
Antieméticos	Meclozina y domperidona[a]	Metoclopramida[b], fenotiazinas	Ciclizina
Antiulcerosos	Magaldrato y sucralfato. Famotidina[a] y nizatidina, omeprazol y pantoprazol	Ranitidina[b]	Cimetidina[c]
Enfermedades intestinales inflamatorias	Mesalazina	Sulfasalazina, corticoides rectales y sistémicos	Metotrexato
Laxantes	Laxantes de masa y bisacodilo	—	—
3. Respiratorio			
Antiasmáticos	Corticoides inhalados, salbutamol y terbutalina inhalados[a], ipratropio inhalado, cromoglicato inhalado, prednisona, prednisolona y metilprednisolona (tratamientos cortos)	Teofilina[c]. Prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Montelukast	β_2-adrenérgicos sistémicos, nedocromilo
Antihistamínicos	Loratadina, meclozina	—	—
Antitusígenos	Codeína y dextrometorfano (una dosis)	Codeína y dextrometorfano (dosis múltiples)	Otros antitusígenos
Expectorantes	Acetilcisteína, ambroxol, bromhexina	—	Yoduros

4. SNC			
Analgésicos	Paracetamol[b], ibuprofeno	Ácido acetilsalicílico, codeína, fentanilo y morfina (tratamientos cortos)	Metamizol
Ansiolíticos e hipnóticos	Difenhidramina, temazepam (corto)[a]	Benzodiazepinas (tratamiento largo)	Barbitúricos y meprobamato
Antidepresivos	Amitriptilina[a], clorimipramina e imipramina[a], sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina	—	Doxepina, IMAO y fluoxetina[b]
Antiepilépticos	Valproato[a]	Carbamazepina, fenitoína[b] y otros antiepilépticos	Fenobarbital[c], primidona, benzodiazepinas y etosuximida[c]
Antipsicóticos	Levomepromazina y perfenazina[a]	Clorpromazina[a,b] y haloperidol[a]. Clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona	—
Trastorno bipolar	Valproato[a]	Carbamazepina[b], litio	—
5. Antiinfecciosos (v. cap. sobre antiinfecciosos)			
6. Otros			
Anticonceptivos	Gestágenos a bajas dosis	Etinilestradiol + gestágenos a bajas dosis	—
Antidiabéticos	Insulina humana	Metformina, glibenclamida	Otros hipoglucemiantes orales
Antiinflamatorios	Ibuprofeno[a], flurbiprofeno[a]	Diclofenaco, prednisona, prednisolona y metilprednisolona, sulfasalazina	Inhibidores selectivos de la COX-2, indometacina, fenilbutazona, metamizol
Antimigrañosos	Paracetamol, ibuprofeno, codeína, cafeína	Ácido acetilsalicílico, dihidroergotamina, sumatriptán	—
Antineoplásicos	—	—	Antineoplásicos, isótopos radiactivos
Hierro	Sulfato ferroso	—	—
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo[a]	Carbimazol[c], metimazol[b] y yodo (260 µg/día)	
Hipotiroidismo	Tiroxina[b]	Propiltiouracilo[a]	Carbimazol[c], metimazol[b] y yodo
Inmunosupresores	—	Azatioprina[a], mercaptopurina, ciclosporina, interferones, tacrolimus, etanercept	
Vitaminas	Vitamina A (dosis bajas), vitamina D (dosis bajas), complejo B, ácido ascórbico, ácido fólico	—	—

[a]Concentración en el recién nacido de 34 a 44 semanas menor del 10% de la de la madre.
[b]Entre el 10 y el 50%.
[c]Superior al 50%. Estas concentraciones pueden ser mayores en el prematuro <34 semanas y menores en el niño mayor de 44 semanas.
Modificado de Begg et al., 1997, y de Schaeffer et al., 2007.

BIBLIOGRAFÍA

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Tucker GT. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999.

Factores genéticos y ambientales

Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of adverse drug reactions. In: Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. New York: Taylor and Francis; 2006. p. 65-89.

Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. Clin Pharmacokinet 1990;19:32-43.

Benítez J. Role of phenotyping and genotyping in the measurement of variability in human drug response. In: Tucker GT, editor. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999. p. 231-8.

Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics: current status. Clin Pharmacokinet 1998;35:83-94.

Chen M, Bertino JS, Berg MJ, Nafziger AN. Pharmacological differences between men and women. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 325-38.

Chen ML. Ethnic or racial differences revised: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2006;45:957-64.

Danesi R, Di Paolo A, Del Tacca M, De braud F. Pharmacogenetic in oncology. In: Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. New York: Taylor and Francis; 2006. p. 129-53.

EMA/CHMP EMA/CHMP/37646/2009. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.

EMA/CHMP EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories.

Ensom MHH, Blouin RA. Dietary influences on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 241-56.

Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. Annu Rev Genomics Hum Genet 2001;2:9-39.

Flockhart DA, Bertilsson L. Clinical pharmacogenetics. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 179-95.

Foster MW, Sharp RR, Mulvihill JJ. Pharmacogenetics, race, and ethnicity: social identities and individualized medical care. Ther Drug Monit 2001;23:232-8.

Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet 1997;33:79-90.

Fromm MF. Importance of p-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci 2004;25:423-9.

Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacol Rev 2006;58:521-90.

Hall IP, Pirmohamed M, editors. Pharmacogenetics. New York: Taylor and Francis; 2006.

Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. Clin Pharmacokinet 2003;42:1071-88.

Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 1999;20:342-9.

Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its implications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci 2004;25:193-2004.

Linder MW, Evans WE, McLeod HL. Application of pharmacogenetic principles to clinical pharmacology. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 165-85.

Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (p-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75:13-33.

Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000;356:1667-71.

Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends Pharmacol Sci 2001;22:298-305.

Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2003;42:107-21.

Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1999;37:213-55.

Sirot EJ, Van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Safety 2006;29:735-68.

Wood AJJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. Clin Pharmacokinet 1991;20:350-73.

Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. Clin Pharmacokinet 1999;36:425-38.

Niños

Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2006;45:1077-97.

Cruz M, Peiré MA. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs; 1999.

Fox E, Balis FM. Drug therapy in neonates and pediatric patients. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 359-73.

Jackz-Aigrain E, Choonara I. Paediatric clinical pharmacology. New York: Taylor and Francis; 2006.

Maples HD, James LP, Stowe CD. Special pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in children. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 213-30.

Regulation (EC) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/consleg/2006/R/02006R1901-20070126-en.pdf.

Walson PD. Pediatric clinical pharmacology and therapeutics. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 127-71.

Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Ancianos

Abernethy DR. Drug therapy in the elderly. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 375-88.

Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 173-223.

George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. Drug therapy in old age. Chichester: Wiley; 1998.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998;35:49-64.

Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, et al. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. Dial Traspl 2011;32:13-6.

Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update. Clin Pharmacokinet 1997;33:302-12.

Mayersohn M. Special pharmacokinetic considerations in the elderly. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics; 1992. p. 9-1-9-43.

Semla TP, Beizer JL, Highbee MD. Geriatric dosage handbook. Including monitoring, clinical recommendations and OBRA guidelines. 10th ed Hudson: Lexi-Comp; 2005.

Embarazo

Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet 2005;44:989-1008.

Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. Ann Pharmacother 2001;35:1485-9.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. Obstet Gynecol 1999;93:858-68.

Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 1997;33:328-43.

Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995;28:235-69.

Rayburn WF. Chronic medical disorders during pregnancy: guidelines for prescribing drugs. J Reprod Med 1997;42:1-24.

Rubin P. Drug treatment during pregnancy. BMJ 1998;317:1503-6.

Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alván G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. Drug Safety 1996;14:69-77.

Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Stika CS, Frederiksen MC. Drug therapy in pregnant and nursing women. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 340-57.

Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet 2004;43:487-514.

Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 75-126.

Ward RM. Pharmacological treatment of the fetus clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1995;28:343-50.

Lactancia

Anderson PO. Drug use during breast-feeding. Clin Pharmacol 1991;10:594-624.

Anónimo. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776-89.

Begg EJ, Atkinson HC, Darlow BA. Guide to safety of drugs in breast feeding. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1701-23.

Bennett PN. Drugs and human lactation. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Hale T. Drug therapy and breastfeeding from theory to clinical practice. New York: CRC Press-Parthenon Pub; 2001.

Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Capítulo 9

Influencia de los factores patológicos sobre la respuesta a los fármacos y efectos iatrogénicos

J.A. Armijo

I. Utilización de los fármacos en el enfermo renal

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal esté reducida su eliminación. Además, los fármacos que se excretan por el riñón alcanzan concentraciones en este que pueden ser nefrotóxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal, se debe: *a)* evitar los nefrotóxicos; *b)* ajustar las dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación, y *c)* vigilar la posible aparición de efectos tóxicos.

La alteración en la respuesta a los fármacos en el enfermo renal puede deberse a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Las alteraciones renales afectan principalmente a la excreción de los fármacos. También es habitual que disminuya su unión a las proteínas del plasma, especialmente a la albúmina. En algunos casos, se han descrito alteraciones en su absorción y metabolismo.

Absorción. No suele estar afectada en los enfermos renales, pero las náuseas, vómitos, diarrea y edemas pueden reducir la absorción de algunos fármacos por vía oral.

Los antiácidos y las resinas de intercambio iónico que se utilizan a veces en estos pacientes pueden tener mayor influencia sobre la absorción que la propia enfermedad renal. No obstante, es frecuente que la influencia de una menor absorción sobre las concentraciones plasmáticas sea neutralizada por la menor eliminación renal. La absorción intestinal de calcio está indirectamente reducida, porque hay una menor formación de metabolitos activos de la vitamina D en el riñón. También está reducida la biodisponibilidad de la furosemida. Por el contrario, la absorción de propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno está aumentada por disminución de su primer paso hepático.

Distribución. En los enfermos renales puede haber alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores e hipoalbuminemia que reducen la fijación de los fármacos y, como consecuencia, aumenta la concentración libre. Cuando se administran dosis únicas de fármacos que actúan con rapidez a un enfermo renal (p. ej., diazóxido o tiopental), puede producirse un efecto excesivo. Cuando se administran dosis múltiples de fármacos con baja fracción de extracción como el diazepam, la fenitoína o el ácido valproico, la concentración libre puede aumentar inicialmente e incluso producir algunos efectos tóxicos, pero después vuelve a su valor inicial (v. fig. 4-17), por lo que no es preciso reducir la dosis de mantenimiento.

Afectan más a los fármacos ácidos (tabla 9-1) y a los neutros o básicos (tabla 9-2) que se unen a la albúmina. No afecta, e incluso puede estar aumentada, la unión de los fármacos básicos que se unen a la α_1-glucoproteína ácida y a las lipoproteínas, ya que estas proteínas pueden estar elevadas en la insuficiencia renal crónica, sobre todo si hay procesos inflamatorios. Las alteraciones funcionales pueden deberse a carbamilación y afectan a los fármacos que se unen al sitio I, mientras que los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión de los fármacos al sitio II. La diálisis elimina algunos competidores endógenos y aumenta la concentración de albúmina, corrigiendo la disminución en la unión a proteínas de fenilbutazona, fenitoína, furosemida, quinidina, salicilatos, sulfamidas, tiopental y ácido valproico. En el síndrome nefrótico, las alteraciones en la unión a proteínas se deben a hipoalbuminemia y acumulación de ácidos grasos, pero no parece que haya cambios en la capacidad de unión de la albúmina. Estas alteraciones afectan de forma clínicamente significativa a los fármacos que se unen de forma importante a la albúmina del plasma. Como se indicó en el capítulo 4, la disminución en la unión a la albúmina puede aumentar el aclaramiento de los fármacos con eliminación restrictiva, como la fenitoína, reduciendo su concentración total. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, ya que, por ejemplo, un bajo nivel total puede dar la falsa impresión de que el tratamiento es insuficiente (cuando no lo es, ya que la concentración libre se mantiene), y el aumento de la dosis para corregir ese nivel total falsamente insuficiente aumentará el nivel libre provocando una intoxicación.

Excreción renal. Los fármacos se filtran en el glomérulo y pueden segregarse de forma activa o reabsorberse en el túbulo. La insuficiencia renal afecta, sobre todo, a los fármacos que se excretan preferentemente por la orina en forma inalterada (p. ej., los aminoglucósidos), y afecta menos a los que tienen otras vías de excreción (p. ej., digoxina) y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías (p. ej., rifampicina). La influencia de la enfermedad renal es particularmente intensa cuando el fármaco es nefrotóxico, ya que, al reducir aún más la función renal, multiplica la acumulación y la toxicidad del fármaco (tabla 9-3).

Asimismo, se han descrito numerosas proteínas transportadoras en las células tubulares renales (glucoproteína P, seis proteínas transportadoras, cinco transportadores de cationes y nueve transportadores de aniones orgánicos). La secreción activa, como se vio en el capítulo 4, no es restrictiva, es decir, que no está influenciada por los cambios en la unión a las proteínas del plasma, pero sí por otras sustancias que utilicen el mismo transportador (tabla 9-4). Por ejemplo, la eficacia de algunos diuréticos ácidos disminuye en la insuficiencia renal por disminución de su filtración y porque el aumento de ácidos orgánicos endógenos compite por su entrada a la célula tubular. Entre las bases, la cimetidina y la trimetoprima compiten con la secreción de creatinina, reduciendo el aclaramiento de creatinina sin que haya una lesión renal, lo que dificulta la valoración de la función renal.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 9-1 Fármacos ácidos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en el paciente urémico

Ácido valproico	Indapamida
Anfotericina B	Indometacina
Azapropazona	Metotrexato
Azlocilina	Naproxeno
Cefazolina	Penicilina G
Cefoxitina	Salicilatos
Ceftriaxona	Sulfadiacina
Clofibrato	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Teofilina
Diazóxido	Tiopental
Dicloxazolina	Tolfenámico
Diflunisal	Tolmetina
Doxicilina	Triptófano
Fenitoína	Warfarina
Furosemida	Zomepiraco

Tabla 9-2 Alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas de los fármacos neutros y básicos en el paciente urémico

Disminuye	No cambia	Aumenta
Diazepam	Carbamazepina	Aprindina
Digitoxina	Clonazepam	Cimetidina
Etomidato	Clorpromazina	Clonidina
Hidrocortisona	Dapsona	Disopiramida
Midazolam	Dextropropoxifeno	Fentanilo
Papaverina	Digitoxina	Lidocaína
Prednisolona	Fluoxetina	Morfina
Propranolol	Maprotilina	Moxaprindina
Teofilina	Metoclopramida	Oxazepam
Triamtereno	Pindolol	Propafenona
	Prazosina	Propranolol
	Propranolol	Quinidina
	Quinidina	Zolpidem
	Tertatolol	
	Trimetoprima	
	d-tubocurarina	
	Verapamilo	

Tabla 9-3 Ejemplos de fármacos nefrotóxicos y no nefrotóxicos con elevada excreción renal

Nefrotóxicos	No nefrotóxicos
1. Excretados por la orina en más del 90% de forma inalterada	
Aminoglucósidos	Cefalosporinas
Cefalotina	Atenolol
Litio	Penicilinas
Metotrexato	
2. Excretados preferentemente por la orina de forma inalterada y con un bajo índice terapéutico	
Vancomicina	Digoxina
Cefaloridina	Etambutol
Cisplatino	

Tabla 9-4 Fármacos cuya eliminación depende de la función tubular

1. Con secreción tubular

Ácidos	Bases
Acetazolamida	Amitriptilina
Acetilsalicílico	Anfetaminas
Bumetanida	Cloroquina
Cefalosporinas	Desimipramina
Clorpropamida	Dopamina
Espironolactona	Etambutol
Etacrínico	Histamina
Fenobarbital	Imipramina
Furosemida	Metilnicotinamida
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Nortriptilina
Nalidíxico	Petidina
Nitrofurantoína	Procaína
Penicilinas	Procainamida
Probenecida	Quinidina
Salicílico	Quinina
Sulfamidas	Tiamina
Sulfinpirazona	
Tiazidas	

2. Con reabsorción pasiva tubular

Ácidos débiles	pK_a	Bases débiles	pK_a
Fenobarbital	7,2	Acebutolol	9,4
Salicilatos	3,5	Anfetamina	9,8
Sulfamidas	5-7	Antidepresivos tricíclicos	8-10
		Atenolol	9,6
		Efedrina	9,4
		Fenciclidina	9,4
		Mexiletina	9
		Quinina	
		Tocainida	

Tabla 9-5 Fármacos con metabolitos activos de eliminación preferentemente renal

Fármaco	Metabolito	Riesgo
Acebutolol	Diacetolol	Mayor efecto
Alopurinol	Oxipurinol	Erupción cutánea
Clofibrato	Ácido clofíbrico	Debilidad muscular
Clorpropamida	Hidroximetabolitos	Mayor efecto
Dextropropoxifeno	Dextronorpropoxifeno	Cardiotoxicidad
Lidocaína	Glicinexilidida	Neuropatía
Nitrofurantoína	¿?	Neuritis periférica
Nitroprusiato	Tiocianato	Anorexia, espasmos musculares, desorientación y psicosis
Petidina	Norpetidina	Estupor y convulsiones
Procainamida	N-acetilprocainamida	Mayor efecto
Sulfadiazina	Acetilsulfadiazina	Náuseas, vómitos y erupción cutánea

Metabolismo. La disminución del metabolismo puede ser directa (p. ej., la del metabolismo de algunos fármacos, como la vitamina D, la insulina o el imipenem en el parénquima renal) o indirecta (p. ej., secundaria a la acumulación de metabolitos activos o inactivos que inhiban el metabolismo hepático del fármaco original). Asimismo, está disminuida la excreción renal de metabolitos activos, que pueden producir toxicidad aunque el metabolismo y las concentraciones séricas del fármaco original no estén alterados (tabla 9-5).

La insulina se filtra por el glomérulo, accede a las células del túbulo y allí se metaboliza el 50% de la insulina endógena; por ello, las necesidades de insulina están reducidas en los enfermos renales, en los que este metabolismo está disminuido. Con el imipenem sucede algo similar y por ello se utiliza la cilastatina, un inhibidor de las peptidasas tubulares para prolongar su efecto.

En el hígado disminuye el metabolismo de los fármacos por reducción (p. ej., hidrocortisona), por acetilación (p. ej., procainamida), por esterasas plasmáticas (p. ej., procaína) y por peptidasas tisulares (p. ej., insulina); sin embargo, no se afectan los procesos oxidativos, la glucuronidación, la sulfatación ni la O-metilación. Aunque las alteraciones del metabolismo de los fármacos en la enfermedad renal no suelen considerarse importantes, se ha descrito una disminución del aclaramiento no renal mayor de un 50% para el verapamilo, aciclovir, procainamida, cimetidina, moxalactam, metoclopramida e imipenem, que pueden obligar a reducir la dosis.

1.2. Factores farmacodinámicos

En los enfermos renales está aumentado el efecto de los anticoagulantes y hay mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal por ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Está aumentado el riesgo de hiperpotasemia por ahorradores de potasio, de hipoglucemia por sulfonilureas y hay mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos y de la clorpromazina, y a la acción depresora del sistema nervioso central (SNC) de opioides y sedantes. También existe un mayor riesgo de hipotensión al utilizar antihipertensores en pacientes con depleción de volumen y de sobrecarga cardíaca por la retención de sodio y agua que producen los AINE. La acidosis facilita el paso al SNC de salicilatos y barbitúricos. Hay mayor sensibilidad a la acción nefrotóxica de los fármacos. Disminuye la eficacia de algunos diuréticos que acceden con mayor dificultad a su lugar de acción. El riesgo de intoxicación digitálica está aumentado por las mayores concentraciones séricas.

2. Nefrotoxicidad de los fármacos

Los fármacos pueden producir lesiones renales que afectan al glomérulo, el túbulo, el intersticio y los vasos, así como alteraciones funcionales (tabla 9-6 y http://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.pdf). Los mecanismos pueden ser una agresión directa química o alérgica, y lesiones indirectas debidas a la precipitación del propio fármaco, de calcio o de ácido úrico. La mayoría de los efectos nefrotóxicos de los fármacos son reversibles cuando se suprime el tratamiento. Las alteraciones más importantes son la insuficiencia renal aguda y las lesiones tubulares.

Del 5 al 20% de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a fármacos. Los AINE la producen por su efecto hemodinámico intrarrenal secundario a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; también pueden producirla los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), como el captopril, por estenosis bilateral de las arterias renales; la insuficiencia renal aguda por AINE e IECA se observa con más frecuencia al comienzo del tratamiento y en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal previa, enfermedad vascular renal, depleción de sodio, cuando toman diuréticos y ciclosporina, y en los ancianos.

La lesión tubular es la más característica y suele ser dependiente de la dosis; como los fármacos que la producen suelen eliminarse por el riñón, se acumulan cuando hay lesión renal previa o como consecuencia de la nefrotoxicidad que producen. La anfotericina B y el cisplatino producen una nefrotoxicidad previsible que actúa como factor limitante de la dosis que se puede administrar. La anfotericina B produce alteraciones renales en el 80% de los pacientes. Las polimixinas, los aminoglucósidos y el litio producen toxicidad cuando se utilizan dosis altas, está reducida su eliminación o coexisten otros factores nefrotóxicos. Del 6 al 26% de los pacientes tratados con aminoglucósidos presentan alteraciones renales, y se estima que el 50% de los casos de nefrotoxicidad por fármacos se debe a los aminoglucósidos. A su vez, el 5% de los pacientes con vancomicina presenta nefrotoxicidad, pero este porcentaje alcanza el 35% cuando se administra junto con aminoglucósidos. Los contrastes radiológicos producen nefrotoxicidad en el 0,6% de los pacientes, pero puede aumentar hasta el 80% en los ancianos, en especial cuando hay lesión renal previa. La ciclosporina afecta a los vasos, el glomérulo y el túbulo, y es más frecuente en dosis altas y cuando se asocia con ketoconazol, antagonistas del calcio y eritromicina, que inhiben su metabolismo.

Las alteraciones glomerulares pueden manifestarse como proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis. La nefritis intersticial tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (fenindiona y sulfamidas) o administración intermitente (rifampicina). La necrosis papilar por analgésicos se ha relacionado con el abuso crónico y a dosis altas, sin que esté bien establecido si hay diferencias entre ellos ni su mecanismo.

Además, los fármacos pueden provocar nefropatía obstructiva por precipitación del propio fármaco, de calcio y de ácido úrico, así como alteraciones hidroelectrolíticas que representen un riesgo en el enfermo renal; por ejemplo, retención de líquidos, hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia y acidosis.

Tabla 9-6 Nefrotoxicidad de los fármacos

1. Insuficiencia renal aguda
AINE
Dextranos de bajo peso molecular (si hay hipovolemia o shock)
Diazóxido
Inhibidores de la ECA (hipovolemia)
Opioides (dosis altas)

2. Lesión tubular
Aminoglucósidos
Anfotericina B
Cefalotina
Ciclosporina
Cisplatino
Colistina
Contrastes radiológicos
Litio
Paracetamol
Polimixina B

3. Lesión glomerular (proteinuria, síndrome nefrótico o glomerulonefritis)
Captopril
Dapsona
Fenoprofeno
Halotano
Heroína
Hidralazina
Indometacina
Litio
Penicilamina
Piroxicam
Probenecida
Trimetadiona

4. Nefritis intersticial y vasculitis
AINE
Alopurinol
Cefalotina
Contrastes
Meticilina
Metoxiflurano
Rifampicina
Sulfamidas

5. Necrosis papilar
Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)

6. Alteraciones de la función tubular
Acetazolamida
Anfotericina B
Tetraciclinas caducadas

7. Nefropatía obstructiva
Aciclovir
Ciprofloxacino
Metotrexato
Sulfamidas

8. Nefrocalcinosis
Acetazolamida (uso crónico)
Vitamina D (sobredosis con hipercalciuria)

9. Nefropatía por ácido úrico
Citotóxicos (en linfomas y leucemias)
Tiazidas (con bajos pH urinarios)

10. Retención de sodio y agua
Corticoides
Diazóxido
Esteroides androgénicos
Estrógenos
Indometacina

11. Retención de agua
Carbamazepina
Clorpropamida
Tiazidas

12. Poliuria
Desmetilclortetraciclina
Dextropropoxifeno
Litio
Vitamina D

13. Hiponatremia
Carbamazepina
Ciclofosfamida
Clorpropamida
Morfina
Vincristina

14. Hipernatremia
Ampicilina (dosis altas)
Carbenicilina (dosis altas)
Penicilina G sódica (dosis altas)

15. Hipopotasemia
Anfotericina B
Corticoides
Diuréticos perdedores de potasio

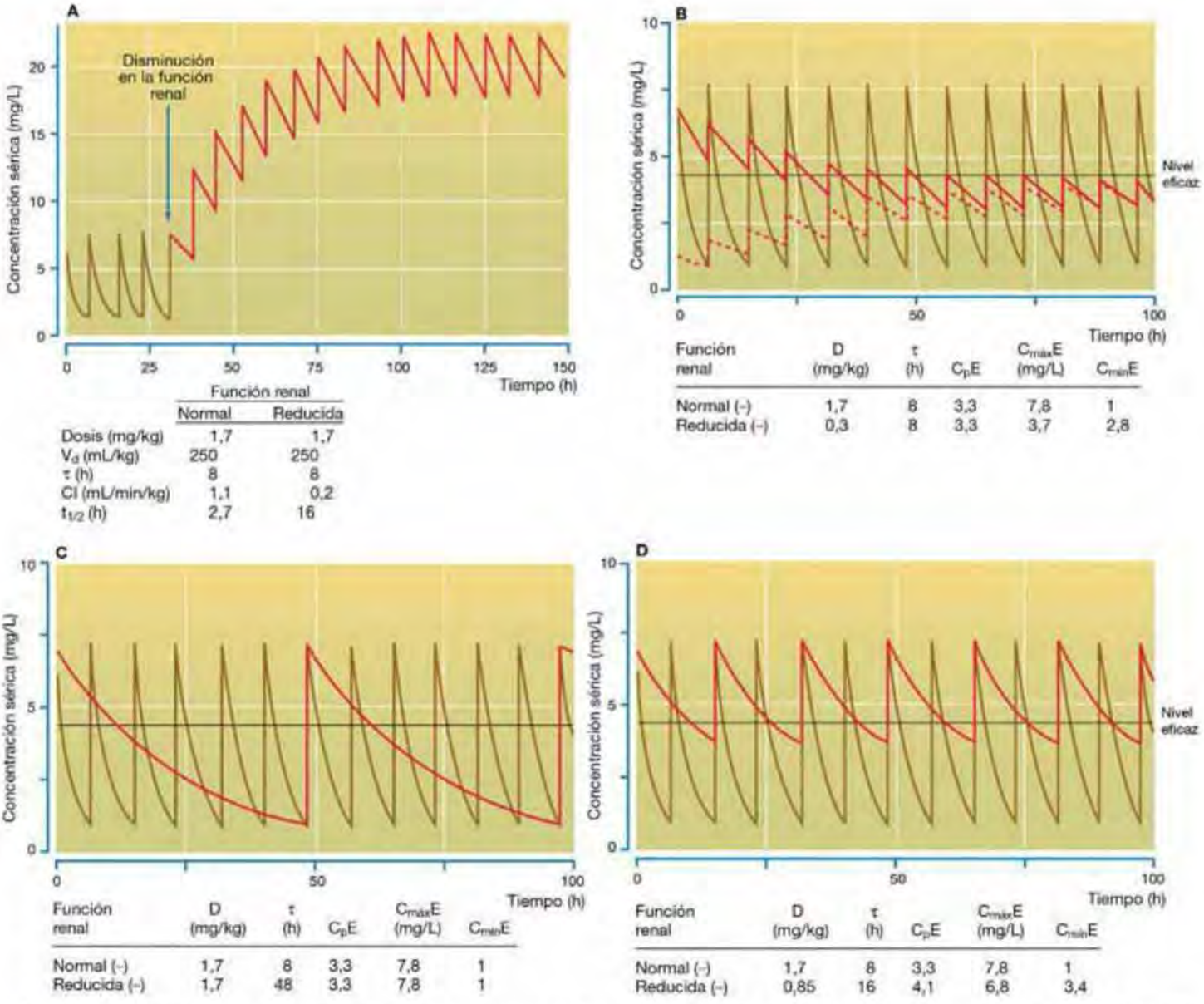
16. Hiperpotasemia
Diuréticos ahorradores de potasio
Inhibidores de la ECA

17. Hipermagnesemia
Sales de magnesio (antiácidos y laxantes)

18. Acidosis
Acetazolamida
Ácido nalidíxico
Isoniazida
Nitrofurantoína

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo renal

Los fármacos utilizados en un paciente con alteraciones renales deberían ser eficaces y seguros y no empeorar la función renal. Al valorar la utilización de un fármaco, hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico del fármaco y el riesgo de nefrotoxicidad. Las consecuencias más importantes de la enfermedad renal son la disminución del aclaramiento renal (que aumenta el nivel estable cuando se administran dosis múltiples) y el alargamiento de la semivida (que aumenta el tiempo que tarda en alcanzarse este) (fig. 9-1 A). En la tabla 9-7 se indican los fármacos de uso más habitual que deben evitarse o utilizarse con precaución en el enfermo renal.



	Función renal	
	Normal	Reducida
Dosis (mg/kg)	1,7	1,7
V_d (mL/kg)	250	250
τ (h)	8	8
Cl (mL/min/kg)	1,1	0,2
$t_{1/2}$ (h)	2,7	16

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1
Reducida (–)	0,3	8	3,3	3,7	2,8

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1
Reducida (–)	1,7	48	3,3	7,8	1

Función renal	D (mg/kg)	τ (h)	C_pE	$C_{máx}E$ (mg/L)	$C_{mín}E$
Normal (–)	1,7	8	3,3	7,8	1
Reducida (–)	0,85	16	4,1	6,8	3,4

Figura 9-1 Influencia de la insuficiencia renal sobre las concentraciones plasmáticas de gentamicina e hipotéticos ajustes de la dosis. **A.** La reducción de la función renal a un sexto reduce el aclaramiento (Cl), aumenta el nivel estable y alarga la semivida ($t_{1/2}$) y el tiempo para alcanzar el nuevo nivel estable (C_pE). **B.** La reducción de la dosis (D) sin cambiar el intervalo de administración (τ) mantiene el nivel estable, pero reduce las concentraciones máximas ($C_{máx}$) con riesgo de ineficacia inicial (---), lo que puede requerir una dosis inicial (—). **C.** El mantenimiento de la dosis alargando el intervalo de administración asegura niveles eficaces, pero mantiene concentraciones máximas y mínimas ($C_{mín}$) durante un tiempo excesivo. **D.** Reducción de la dosis y alargamiento del intervalo de administración. V_d: volumen de distribución. Líneas en marrón, función renal normal; en rojo, función renal reducida.

Cuando se administra una dosis única de un fármaco con excreción renal a un paciente con insuficiencia renal, las concentraciones máximas que se alcanzan son similares y, por tanto, también lo es la intensidad del efecto; sin embargo, el descenso de las concentraciones es más lento y, como consecuencia, aumenta la duración del efecto. Cuando se administran dosis múltiples, la cantidad eliminada en un intervalo de administración es menor y, por tanto, la acumulación de la siguiente dosis es mayor. La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto más elevado sea el porcentaje del fármaco que se elimina por el riñón (tabla 9-8); por ejemplo, la semivida de la gentamicina, que se elimina en más del 90% por el riñón, se alarga 15 veces (de 2,5 a 40 h) en el paciente anéfrico, mientras que la de la digoxina, que se elimina además por la bilis, se alarga cuatro veces (de 36 a 120 h).

Cuando el índice terapéutico es grande, es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos y, por lo tanto, que no sea necesario reducir la dosis, como sucede con las penicilinas o las cefalosporinas a dosis habituales. No obstante, cuando se utilizan dosis muy altas de penicilina en pacientes con función renal muy baja, pueden llegar a observarse efectos tóxicos no habituales, como convulsiones. Por el contrario, en los fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, anfotericina B, digoxina o vancomicina, deben utilizarse necesariamente dosis más bajas (v. tablas en los capítulos correspondientes).

Los fármacos que se eliminan por el riñón alcanzan altas concentraciones en este órgano, por lo que es frecuente que puedan producir nefrotoxicidad. A su vez, la nefrotoxicidad reducirá la eliminación del fármaco, por lo que aumentarán su acumulación y sus efectos tóxicos. Por ejemplo, los aminoglucósidos pueden provocar nefrotoxicidad, que puede no ser grave por sí misma, pero que, al aumentar las concentraciones séricas, puede producir ototoxicidad irreversible.

Tabla 9-7 Fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal

Fármaco	Riesgo	Actitud
Antiinfecciosos		
Aciclovir	Toxicidad en el SNC	Reducir dosis
Ácido nalidíxico	Náuseas, vómitos	Evitar
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Reducir dosis y aumentar intervalo
Anfotericina B	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cefaloridina	Nefrotoxicidad	Evitar
Cefalotina	Encefalopatía	Evitar
Cicloserina	Toxicidad	Evitar
Etambutol	Neuropatía óptica	Reducir dosis
Ganciclovir	Toxicidad en SNC	Reducir dosis
Nitrofurantoína	Ineficacia y neuropatía	Evitar
Penicilina	Encefalopatía y convulsiones	Evitar megadosis
Polimixinas	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Rifampicina	Nefrotoxicidad	—
Sulfamidas	Cristaluria	—
Tetraciclinas	Nefrotoxicidad	Evitar o usar doxiciclina
Vancomicina	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Cardiovascular		
Anticoagulantes	Hemorragias	Reducir dosis
Antihipertensores	Mayor efecto	Empezar con dosis bajas
β-bloqueantes	Mayor toxicidad	Reducir dosis o evitar
Clofibrato	Nefrotoxicidad	Evitar o reducir dosis
Digoxina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Disopiramida	Acumulación	
Diuréticos ahorradores de K	Hiperpotasemia	Evitar
Diuréticos tiazídicos	Menor eficacia	Evitar
Lidocaína	Neurotoxicidad	Evitar infusiones prolongadas
Potasio	Hiperpotasemia	Utilizar con precaución
Procainamida	Arritmias	Reducir dosis
Quinidina	Mayor toxicidad	Reducir dosis
Sulfinpirazona	Ineficacia	Evitar
SNC		
Analgésicos	Nefrotoxicidad	Evitar abuso
Barbitúricos	Mayor toxicidad	Evitar o reducir dosis
Fenitoína	Disociación total/libre	Monitorizar libre
Litio	Nefrotoxicidad	Reducir dosis
Opioides	Depresión respiratoria	Reducir dosis
Antineoplásicos e inmunosupresores		
Ciclosporina	Nefrotoxicidad	Vigilar
Cisplatino	Nefrotoxicidad	Evitar dosis altas
Fluorocitosina	Acumulación	
Metotrexato	Nefrotoxicidad	Evitar concentraciones altas prolongadas
Antiinflamatorios		
AINE	Insuficiencia renal	Evitar en lo posible
Indometacina	Nefrotoxicidad	Evitar
Penicilamina	Nefrotoxicidad	Evitar en lo posible
Salicilatos	Hemorragias y úlceras	Utilizar con precaución
Otros		
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua	Evitar
Cimetidina	Confusión	Reducir dosis
Clorpropamida	Mayor efecto	Evitar o reducir dosis
Corticoides	Retención de sodio y agua	Evitar en insuficiencia renal grave
Probenecida	Ineficacia	Evitar

El ajuste de la dosis de algunos fármacos en los enfermos renales puede consultarse en http://www.icf.uab.es/a_primaria/Capituls-Index-Cas/apen2cas.pdf.

Tabla 9-8 Fármacos que requieren dosis posthemodiálisis

Fármaco	$t_{1/2N}$	$t_{1/2IRT}$	$\%_{inalt}$	Fármaco	$t_{1/2N}$	$t_{1/2IRT}$	$\%_{inalt}$
Aciclovir	2-4	20	40-70	Fluorocitosina	3-6	75-200	>90
Ácido acetilsalicílico	2-30	2-30	10	Gentamicina	2-3	30-50	90-98
Amikacina	2-3	30	95	Isoniazida	1-4	17	5-30
Amoxicilina	1-2	5-20	50-70	Kanamicina	2-5	72-96	50-90
Ampicilina	1-2	7-20	30-90	Litio	14-28	Prolongada	100
Atenolol	6-9	15-35	>90	Meprobamato	6-17	6-17	8-19
Azatioprina	0,2-1	1-2	50	Metildopa	1-2	7-16	20-60
Azlocilina	1-2	5-6	50-60	Metoprolol	3-5	3-5	5
Aztreonam	2-3	6-8	75	Metotrexato	4-60	Prolongada	90
Captopril	2	21-32	50-70	Metronidazol	6-14	8-15	<10
Carbenicilina	1-2	10-20	80-85	Mezlocilina	1	3-5	60-70
Cefacetrilo	1-2	16	75	Minoxidil	3-4	3-4	15-20
Cefaclor	1	3	90-95	Moxalactam	2	18-23	61-79
Cefadroxilo	2	20-25	70-90	Nadolol	14-24	45	90
Cefalexina	1	20-40	90-96	Netilmicina	2-3	40	90-95
Cefalotina	1	3-18	60-90	Nitrofurantoína	1	1	30-40
Cefamandol	1	11	100	Paracetamol	2	2	<10
Cefapirina	1	3	50	Penicilina G	1	6-20	60-85
Cefazolina	2	40-70	90-96	Pentazocina	2-3	?	12
Cefonicid	4-5	17-56	90-99	Piperacilina	1-2	16	80-90
Cefoperazona	2	2	20	Primidona	6-12	12	15-60
Cefotaxima	1	3	50-60	Procainamida	3-5	5-6	45-65
Cefoxitina	1	13-20	77-90	Quinidina	3-16	3-16	10-50
Cefradina	1	6-15	100	Quinina	4-16	4-16	20
Cefsulodina	2	13	60	Ranitidina	2-3	6-9	25-70
Ceftazidima	2	13	60	Sisomicina	2-3	35-80	90-95
Cefuroxima	1	17	>90	Sotalol	5-15	56	60
Ciclofosfamida	5-7	4-12	<25	Sulfametoxazol	9-11	20-50	60-80
Cicloserina	12-20	Prolongada	60	Sulfisoxazol	3-8	6-12	60-80
Cisplatino	2-72	1-240	25-75	Teofilina	3-12	5-9	7-13
Diazóxido	21-36	20-53	50	Ticarcilina	1	16	80-90
Disopiramida	5-8	10-18	50-60	Tobramicina	2-3	56	90-98
Espectinomicina	2	16-29	35-90	Tocainida	11-19	22	40
Estreptomicina	2-3	100	30-90	Trimetoprima	9-13	20-49	40-70
Etambutol	4	7-15	75-90	Vidarabina	3-4	5	50
Fenobarbital	60-150	117-160	30				

Se indican las semividas de eliminación con función renal normal ($t_{1/2N}$) y en insuficiencia renal terminal ($t_{1/2IRT}$), y el porcentaje que se excreta por el riñón en forma inalterada ($\%_{inalt}$). El hecho de que un fármaco no requiera dosis posdiálisis no implica que no pueda utilizarse la diálisis en caso de intoxicación. La dializabilidad de algunos fármacos y la conveniencia de las dosis por diálisis puede verse en http://www.med.umich.edu/ccmu/docs/drug-hd.doc y en http://clinicaldruguse.com/dialysisDrugs.php.

4. Ajuste de la dosis de los fármacos en la insuficiencia renal

4.1. Dosis inicial

La enfermedad renal afecta más al aclaramiento de los fármacos que a su volumen de distribución. La dosis inicial depende del volumen de distribución y no del aclaramiento. Por tanto, en los fármacos con semivida larga en los que se requiera administrar una dosis inicial, por ejemplo la digoxina, no es necesario modificarla en caso de insuficiencia renal, salvo en los casos en que esté modificado también el volumen de distribución.

En los fármacos con semivida corta, como muchos antibióticos, no suele administrarse dosis inicial, ya que hay muy poca diferencia entre el nivel que se alcanza tras la primera dosis y tras dosis múltiples, y el nivel estable se alcanza antes de la segunda dosis. Sin embargo, en el enfermo renal se alarga notablemente el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable, por lo que puede ser necesario administrar una dosis inicial para alcanzar concentraciones terapéuticas con rapidez (fig. 9-1 B).

4.2. Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento y el aclaramiento renal de los fármacos se relaciona con el de creatinina, por lo que la dosis de mantenimiento se ajusta en función de este. En los fármacos sin efectos tóxicos dependientes de la dosis o con un alto índice terapéutico, es suficiente con reducir la dosis de mantenimiento a la mitad. Cuando el fármaco tiene un índice terapéutico menor, requiere métodos más precisos, como los nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina. En los casos en que la eficacia y toxicidad del fármaco se alcanzan en un pequeño intervalo de valores, es conveniente monitorizar, cuando se pueda, las concentraciones séricas y vigilar estrechamente la respuesta al tratamiento (p. ej., aminoglucósidos, digoxina y litio).

Hay diversos procedimientos para ajustar la dosis inicial y la dosis de mantenimiento de los fármacos en el enfermo renal (http://www.farm.ucl.ac.be/Full-texts-FARM/Verbeeck-2009-1.pdf, http://beta.factsandcomparisons.com/common/pdf/20090701_July2009_peer1.pdf y http://www.nature.com/ki/journal/v80/n11/full/ki2011322a.html) y tablas que indican las pautas que deben utilizarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente para la mayoría de los fármacos de uso habitual (http://www.aafp.org/afp/2007/0515/p1487.html).

Al emplear estas tablas hay que tener en cuenta la posibilidad de que la función renal sea cambiante, de que el paciente presente peculiaridades que alteren su significado y que estas tablas pueden no ser aplicables al niño o al anciano. Al igual que los nomogramas, son susceptibles de errores de predicción, a veces importantes, por lo que, cuando sea posible, deben controlarse las concentraciones séricas. A su vez, hay que tener en cuenta que la monitorización de las concentraciones séricas puede ser engañosa porque no refleje las variaciones de la concentración libre o por la acumulación de metabolitos activos. Por ello, es importante evitar los fármacos potencialmente peligrosos y vigilar la posible aparición de toxicidad.

Para la mayoría de los fármacos que se excretan por el riñón existe una relación lineal entre la disminución de su aclaramiento renal y la disminución del aclaramiento de creatinina. Es frecuente estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica, utilizando el peso ideal y corrigiéndolo en función de la edad.

El ajuste de la dosis de mantenimiento de un fármaco en la insuficiencia renal puede hacerse mediante una reducción de la dosis por toma, mediante un aumento del intervalo de administración o por ambos procedimientos (v. fig. 9-1):

a) La *reducción de la dosis* de cada toma, manteniendo el intervalo de administración, permite alcanzar los mismos valores medios con concentraciones mínimas más altas y valores máximos más bajos, es decir, se asemeja a una infusión continua (v. fig. 9-1 B). Este procedimiento resulta útil cuando es importante mantener el nivel medio y evitar una exposición prolongada a concentraciones demasiado bajas (ineficaces) o altas (tóxicas).

b) El *aumento del intervalo de administración*, con la misma dosis por toma, mantiene los mismos valores máximos y mínimos (fig. 9-1 C), pero entraña el riesgo de prolongar de forma excesiva la exposición a concentraciones tóxicas o subterapéuticas.

c) En el caso de los antibióticos, se utiliza con frecuencia un método intermedio, consistente en reducir la dosis y aumentar el intervalo de administración (fig. 9-1 D).

4.3. Dializabilidad de los fármacos

Cuando un paciente con insuficiencia renal que elimina con dificultad un fármaco se somete a un programa de diálisis (p. ej., diálisis peritoneal, hemodiálisis intermitente o hemofiltración continua arteriovenosa), puede aumentar la eliminación de los fármacos durante la diálisis respecto a la escasa eliminación basal del paciente, lo que puede bajar excesivamente las concentraciones plasmáticas. En estos casos puede ser necesario administrar una dosis suplementaria después de la diálisis para reponer lo eliminado (v. tabla 9-8). Además, la dializabilidad de un fármaco es importante para saber si la diálisis peritoneal o la hemodiálisis lo eliminarán en caso de intoxicación. La eficacia de la hemodiálisis depende del tipo de diálisis, tipo de membrana y duración de la diálisis y de las características del fármaco (volumen de distribución y unión a las proteínas del plasma). Para que un fármaco sea dializable se requiere que su peso molecular sea pequeño, que sea soluble en agua, que se una poco a las proteínas y células sanguíneas, y que tenga un volumen de distribución pequeño.

En la tabla 9-8 se indican las semividas de eliminación normales y en el paciente con insuficiencia renal terminal, así como los porcentajes de eliminación en forma inalterada de algunos fármacos en los que debe administrarse una dosis suplementaria al finalizar la sesión de hemodiálisis. En general, se considera necesaria cuando la sesión de hemodiálisis elimina el 30% o más del fármaco que hay en el organismo. En dicha tabla se indican direcciones de internet con tablas actualizadas sobre la dializabilidad de los fármacos y la conveniencia de administrar dosis posdiálisis.

El hecho de que no sea necesario administrar esta dosis suplementaria no implica que no pueda utilizarse la hemodiálisis en caso de intoxicación. La hemodiálisis se utiliza en intoxicaciones por metanol, etilenglicol, litio, anfetaminas, calcio, quinidina, estricnina y tiocianatos. Es poco eficaz en los fármacos con alta unión a las proteínas del plasma, como fenitoína o valproato. También es poco eficaz en fármacos muy liposolubles (glutetimida) o con un gran volumen de distribución (amitriptilina). De hecho, hay fármacos con eliminación renal importante, como la digoxina, en los que la diálisis elimina muy poca cantidad debido a su gran volumen de distribución.

En la hemofiltración se extrae el fármaco de la sangre a través del gradiente de presión hidrostático arteriovenoso; los poros son mayores que los de las membranas de hemodiálisis, lo que hace que se puedan eliminar fármacos de hasta 50 kDa, pero no pasa el fármaco unido a las proteínas del plasma. En la hemoperfusión se expone la sangre a través de un circuito extracorpóreo a un filtro de carbón activado o de resinas, que es útil en fármacos unidos a proteínas o poco hidrosolubles. En los pacientes intoxicados se considera que la hemofiltración es, en general, más eficaz para eliminar los fármacos que la hemodiálisis, y esta más que la diálisis peritoneal. Su eficacia disminuye al saturarse los puntos de adsorción. La hemoperfusión se utiliza en intoxicaciones por barbitúricos de acción corta, teofilina, antidepresivos tricíclicos, tetracloruro de carbono y DDT.

II. Utilización de los fármacos en el enfermo hepático

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

El hígado es el órgano donde se metaboliza la mayoría de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo hepático puede haber también alteraciones renales que reducen la excreción renal de los fármacos. Asimismo, está aumentado el riesgo de toxicidad de algunos fármacos, como los depresores del SNC o los diuréticos perdedores de potasio, que pueden provocar una encefalopatía, así como el riesgo de hemorragia por anticoagulantes. Aunque es frecuente que en los enfermos hepáticos deban utilizarse dosis más bajas de numerosos fármacos, el hecho de que la eliminación hepática dependa de múltiples factores que se alteran de forma distinta en cada enfermedad hepática hace más difícil prever la dirección e intensidad de los cambios que se van a producir y, por tanto, el ajuste de la dosis que se debe realizar, que en el enfermo renal.

Las alteraciones en la respuesta a los fármacos en el enfermo hepático pueden deberse a factores farmacocinéticos o farmacodinámicos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también su absorción, distribución y excreción renal. El tipo de cambio farmacocinético y su intensidad dependen de las características de los fármacos y de las características de la enfermedad hepática.

Características del fármaco. El aclaramiento hepático de los fármacos depende de su fracción de extracción y de su unión a las proteínas del plasma. En función de estos dos parámetros, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos (v. cap. 4): dependientes del flujo sanguíneo hepático, dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a las proteínas del plasma, y dependientes de la capacidad metabólica (tabla 9-9):

- Los fármacos *dependientes del flujo sanguíneo hepático* tienen una alta fracción de extracción hepática (mayor de 0,7). Su aclaramiento hepático depende críticamente de los factores que alteran el flujo sanguíneo hepático, pero es independiente de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina «de eliminación no restrictiva».
- Los fármacos *dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas* tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una alta unión a las proteínas del plasma (mayor del 70%). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero también de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina «de eliminación restrictiva».
- Los fármacos *dependientes de la capacidad metabólica* tienen una baja fracción de extracción hepática (menor de 0,3) y una escasa unión a las proteínas del plasma (menor del 30%). Su aclaramiento hepático depende críticamente de la capacidad metabólica del hepatocito, por lo que algunos, como la antipirina, se utilizan como marcadores farmacológicos de la función hepática.

Características de la enfermedad hepática. La enfermedad hepática influye de forma diferente sobre los factores que condicionan la eliminación hepática de los fármacos (tabla 9-10 y fig. 9-2). Los principales factores son:

- La *disminución de la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito* reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción, pero no altera la de los fármacos con alta fracción de extracción (v. fig. 9-2 A).
- La *disminución de la masa celular* reduce la eliminación tanto de los fármacos con alta como con baja fracción de extracción (v. fig. 9-2 B) y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.
- La *disminución del flujo sanguíneo hepático* reduce la eliminación de los fármacos con alta fracción de extracción, pero no influye en los fármacos con baja fracción de extracción (v. fig. 9-2 C).
- La *derivación portosistémica* disminuye la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción.
- La *capilarización sinusoidal* (con pérdida de fenestraciones, desarrollo de lámina basal y depósitos de macromoléculas en el espacio de Disse) hace que el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático de los fármacos poco liposolubles y con una alta unión a las proteínas del plasma pase a ser dependiente de la difusión. Además, aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por disminución de su primer paso hepático, y cuando afecta al aporte de oxígeno reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.
- La *hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la α_1-glucoproteína ácida* reducen la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja fracción de extracción y alta unión a las proteínas del plasma. El efecto neto sobre la eliminación del fármaco dependerá de que este aumento sea mayor o menor que la disminución del metabolismo producida por los otros factores.
- La *obstrucción biliar* reduce la eliminación de los fármacos que se excretan por la bilis, pero no está claro si afecta al metabolismo de los fármacos, ya que los cambios que se observan pueden deberse a alteraciones simultáneas de la capacidad metabólica o de la unión a las proteínas del plasma.
- En el *síndrome hepatorrenal* disminuye la función renal, incluso con alteraciones hepáticas moderadas. Con frecuencia pasa inadvertida porque el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta a los fármacos que se eliminan preferentemente por el riñón, pero también a los que se eliminan de forma simultánea por metabolismo y excreción renal.
- La *hepatitis aguda* influye poco en la eliminación de los fármacos, menos que los procesos crónicos, y esta influencia depende más de la extensión de la lesión que de la causa; en la hepatitis aguda vírica no se afecta la actividad del CYP2D6 ni el aclaramiento de fenitoína, tolbutamida, warfarina o lidocaína.
- La *hepatitis crónica* sin cirrosis reduce la eliminación de los fármacos, pero de forma discreta que no suele requerir una disminución de la dosis.
- La *cirrosis* afecta más a los procesos de fase I que a los de fase II, con diferencias entre las isoformas del citocromo P450. El CYP1A2, el CYP2C19 y el CYP3A4 se afectan en proporción a la gravedad de la cirrosis, el CYP2D6 y la glucuronidación suelen mantenerse en la cirrosis leve y moderada y se reducen en la grave y el CYP2C9 no se afecta.
- Los datos en pacientes con *tumores hepáticos* son escasos, pero sugieren que no suele afectarse la respuesta a los fármacos hasta que la lesión es muy extensa.

Absorción. Suele observarse un aumento en la absorción de los fármacos con un primer paso hepático importante (v. tabla 4-2). El aumento en la fracción de absorción (v. tabla 9-9) se debe a la disminución del primer paso hepático que se produce como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático, lo que permite que llegue más fármaco a la circulación sistémica. El aumento en la absorción multiplica el efecto de la disminución en la eliminación. Por ejemplo, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de la pentazocina aumenta al doble cuando se administra por vía intravenosa, por disminución del metabolismo, pero cuando se administra por vía oral aumenta ocho veces (cuatro veces por aumento de su absorción, multiplicado por dos veces por disminución de la eliminación), lo que hace que la dosis por vía oral deba ser menor que por vía intravenosa. Además, el

Tabla 9-9 Influencia de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de algunos fármacos

Fármaco	Fracción de extracción	Unión a proteínas (%)	Enfermedad hepática	Vía	Porcentaje de cambio en f o fl	Porcentaje de cambio en Cl
A. Flujo sanguíneo hepático dependiente						
Clometiazol	0,9	64	Cirrosis	Oral	f: +1.000	–94
			Cirrosis	i.v.	—	–29
Labetalol	0,7	50	Cirrosis	Oral	f: +91	–62
			Cirrosis	i.v.	—	–26
Lidocaína	0,7	45-80	Cirrosis	i.v.	—	–40
			HAV	i.v.	—	–3, –35
Metoprolol	—	—	Cirrosis	—	—	–24
Morfina	0,5-0,75	35	Cirrosis	—		–7
Pentazocina	0,8	60-70	Cirrosis	Oral	f: +278	–46
Petidina	0,5	65-75	Cirrosis	Oral	f: +81	–36
			Cirrosis	Oral	f: +40	–58
			Cirrosis	i.v.	—	–50
			HAV	i.v.	—	–9, –49
Propoxifeno	0,95	78	Cirrosis	—		–45
Propranolol	0,64	93	Cirrosis	Oral	f: +42	–33
			Cirrosis	i.v.	—	–52
			HAV	i.v.	—	–46
Verapamilo	—	90	Cirrosis		—	–65
B. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas dependientes						
Clindamicina	0,23	93	Cirrosis	i.v.	—	–59
			HC	i.v.	—	–26
			HAV	i.v.	—	–2
Clordiazepóxido	—	—	Cirrosis	i.v.	—	–50
			HAV	i.v.	—	–66
Clorpromazina	0,22	98	Cirrosis	—	fl : ¿0?	+47
Diazepam	0,03	98	Cirrosis	i.v.	fl: +210	–50
			Cirrosis	i.v.	—	–51
			HAV	i.v.	—	–42
Digitoxina	0,005	97	—	—	—	—
Fenitoína	0,03	90	HAV	i.v.	fl: +27	+18
Lorazepam	—	—	Cirrosis	i.v.	fl: +68	+80
			HAV	—	fl: +32	–10
Oxazepam	—	—	Cirrosis	Oral	fl: +16	+14
Quinidina	0,27	82-90	Cirrosis	—	—	0
Tiopental	0,28	72-86	Cirrosis	—		+13
Warfarina	0,003	99	HAV	Oral	fl: 0	0
			HAV	Oral	fl: 0	+21
C. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas independientes						
Ampicilina	—	—	Cirrosis	i.v.	—	–18
Antipirina	0,07	10	Cirrosis	i.v.	—	–69
			Cirrosis	Oral	—	–54
			HC	Oral	—	–59
			HAV	Oral	—	–37
			HAV	Oral	—	–33
Cloranfenicol	0,28	60-80	HAV	i.v.	—	–46
Hexobarbital	0,16	—	Cirrosis	i.v.	—	–62
			Cirrosis	i.v.	—	–43
			HAV	i.v.	—	–46
Paracetamol	0,43	<5	Cirrosis	—	—	–50
Teofilina	0,09	50-60	Cirrosis	Oral	fl: +102	–70
			Cirrosis	i.v.	fl: +33	–32

Cl: aclaramiento; f: fracción de absorción; fl: fracción libre; HAV: hepatitis aguda vírica; HC: hepatitis crónica.

Tabla 9-10 Cambios en los factores que influyen en el metabolismo de los fármacos en algunas alteraciones hepáticas

Enfermedad	Flujo sanguíneo hepático	Masa hepatocelular	Actividad microsómica	Concentración de	
				Albúmina	Bilirrubina
Cirrosis					
Moderada	↓	ø, ↑	ø	ø, ↓	ø, ↑
Grave	↓↓	↓	↓	↓	↑↑↑
Hepatitis					
Vírica	ø, ↑↑	ø, ↓	↓	ø, ↓	ø, ↑
Alcohólica	ø, ↓	↑, ø, ↓	↓	ø, ↓	↑↑

↑: aumento; ↓: disminución; ø: sin cambio.

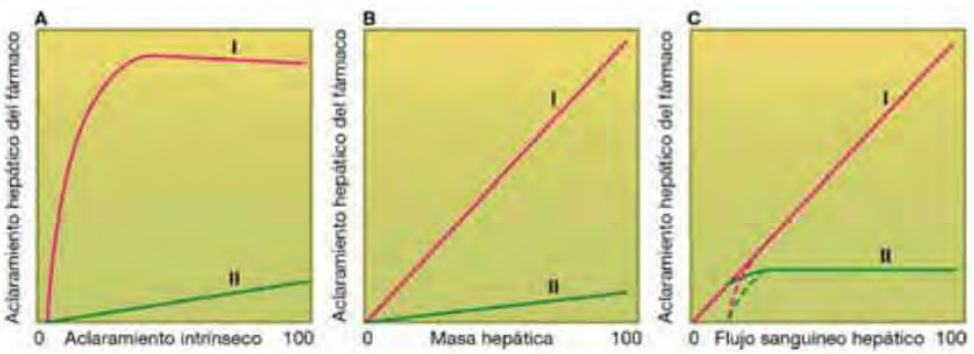


Figura 9-2 Influencia de la reducción en la cantidad de enzimas o su actividad, es decir, en su aclaramiento intrínseco **(A),** en la masa celular hepática **(B)** o en el flujo sanguíneo hepático **(C),** sobre el aclaramiento hepático de un fármaco con alta (I) y baja (II) fracción de extracción.

primer paso hepático disminuye como consecuencia del desvío, extrahepático o intrahepático, de parte de la sangre portal hacia la circulación sistémica, aumentando la cantidad de fármaco que se sustrae del primer paso hepático. Así, por ejemplo, en el caso de un fármaco con una fracción de extracción de 0,8, el desvío del 50% de la sangre portal a la cava aumenta la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica del 20 al 60%.

Esta disminución del primer paso hepático se observa incluso cuando no hay ninguna alteración del metabolismo hepático. Por ejemplo, en una esquistosomiasis en la que la función hepática está conservada, pero hay una derivación portocava, se observa un aumento de la biodisponibilidad del niridazol que puede provocar toxicidad neuropsiquiátrica. En la práctica es difícil saber cuánto aumento de la biodisponibilidad observada para algunos fármacos (v. tabla 9-9) se debe a disminución del metabolismo y cuánto a derivación portosistémica.

Distribución. Igual que en la insuficiencia renal, hay una disminución en la unión de los fármacos a la albúmina debido a la presencia de hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, pero, además, está reducida la unión a la α_1-glucoproteína ácida (que en la enfermedad renal suele estar aumentada y en la hepática reducida). Esta disminución en la unión a las proteínas del plasma aumenta el volumen de distribución (tabla 9-11). Es más frecuente observar alteraciones en la unión a proteínas en los procesos crónicos (como la cirrosis) que en los agudos (como en la hepatitis vírica).

Metabolismo. Los fármacos con una *alta fracción de extracción* (mayor de 0,7) son poco sensibles a las variaciones de la actividad enzimática y dependen principalmente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática (v. fig. 9-2). Por ello, el aclaramiento de la lidocaína o la petidina está más afectado en la cirrosis que en la hepatitis vírica (v. tabla 9-9). Además, la disminución del aclaramiento de propranolol y lidocaína se ha relacionado con la capilarización sinusoidal. Los fármacos con alta fracción de extracción tienen un primer paso hepático importante cuando se administran por vía oral, por lo que la enfermedad hepática suele aumentar su biodisponibilidad por disminución del primer paso hepático (v. tabla 9-9). Por ello, el aumento de las concentraciones plasmáticas (expresado por una mayor área bajo la curva o por un mayor nivel estable) es más intenso por vía oral que por vía paren-

Tabla 9-11 Fármacos cuya unión a proteínas plasmáticas está reducida en la enfermedad hepática

Ácido valproico	Oxprenolol
Clonazepam	Penbutolol
Diazepam	Propranolol
Disopiramida	Quinidina
Eritromicina	Salicilatos
Etomidato	Sulfadiazina
Fenilbutazona	Sulfisoxazol
Fenitoína	Tiopental
Morfina	Verapamilo
Naproxeno	

teral, ya que se multiplica el aumento de la biodisponibilidad por la disminución en la eliminación. Como consecuencia, la reducción de la dosis de los fármacos con primer paso hepático deberá ser mayor por vía oral que por vía parenteral. El metabolismo de los fármacos con *baja fracción de extracción* (menor de 0,3) disminuye con la masa hepática y con la capacidad metabólica hepática, pero es independiente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático (v. fig. 4-16). Los que se unen poco a las proteínas del plasma (<20%) son insensibles a las variaciones en la unión a proteínas, por lo que pueden utilizarse (p. ej., la antipirina) para valorar la capacidad metabólica hepática. En general, el aclaramiento de estos fármacos suele estar reducido (v. tabla 9-9), por lo que se requieren dosis menores, pero no hay diferencias entre la vía oral y la parenteral. Cuando se unen mucho a las proteínas del plasma, es posible que la disminución de la unión a proteínas que produce la hipoalbuminemia y/o la hiperbilirrubinemia contrarreste la disminución de la capacidad metabólica, y se observa disminución (mexiletina, midazolam y eritromicina) o aumento (fenitoína), e incluso no se observa ningún cambio (naproxeno) del aclaramiento (v. tabla 9-9). El aumento del aclaramiento puede reducir la concentración plasmática total, pero debe recordarse que la concentración libre se mantiene (v. fig. 4-17), por lo que no debe modificarse la dosis, ya que su aumento podría producir efectos tóxicos. En cuanto a los *procesos metabólicos,* suelen estar más afectados los oxidativos (de localización centrolobulillar) que los de conjugación (de localización periportal) o que la excreción biliar.

Como consecuencia, la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo estará afectada por el aporte de oxígeno y la existencia de hipoxia y anemia. La disminución del metabolismo oxidativo de la antipirina se ha relacionado con la capilarización sinusoidal y la reducción en el aporte de oxígeno, y el de la cafeína con la capilarización sinusoidal y la reducción de la masa celular. Los efectos sobre la glucuronidación son menos claros, ya que está reducida la de morfina, paracetamol, naproxeno y zidovudina, pero no la de furosemida, temazepam, lorazepam, oxazepam, mentol o ketoprofeno. En cuanto a la acetilación, está reducida la de isoniazida y procainamida. La sulfatación del ciprofloxacino no está alterada, pero la del paracetamol está reducida. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo no solo del fármaco original, sino de sus metabolitos activos (como sucede con el diazepam), lo que aumenta todavía más los efectos. También está reducido el metabolismo extrahepático de algunos fármacos, como la succinilcolina, por reducción de la síntesis de colinesterasa plasmática.

Además de reducir el aclaramiento (v. tabla 9-9), la enfermedad hepática puede alargar la semivida de eliminación (tabla 9-12), tanto por aumento del volumen de distribución (secundario a la disminución de la unión a proteínas) como por reducción del aclaramiento. El alargamiento de la semivida de eliminación hace que tarde más tiempo en alcanzarse el nivel estable (y, por tanto, el efecto máximo) y en desaparecer los efectos.

La mayor parte de los datos comentados se han obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica activa, pero se dispone de pocos datos sobre la influencia de procesos agudos y de estadios avanzados de la enfermedad. En general, debe considerarse que el metabolismo dependiente del flujo hepático y oxidativo se verá tanto más afectado cuanto más avanzada sea la enfermedad, por lo que deberá reducirse más la dosis en los pacientes que presenten ascitis, ictericia o encefalopatía. Por ejemplo, la eliminación de la teofilina está poco afectada en la cirrosis leve (Child-A), pero disminuye de forma drástica en la cirrosis avanzada (Child-C), lo que obliga a reducir la dosis al 25%. La alteración del metabolismo puede ser también más acusada en las fases de descompensación aguda, en especial si se acompañan de hipoxia y/o insuficiencia cardíaca. Además, debe valorarse la influencia que puede tener la presencia de anemia, de alcohol (en los cirróticos) y la coadministración de fármacos que puedan alterar el flujo sanguíneo hepático, inducir o inhibir el metabolismo, o alterar la unión a proteínas. Otro aspecto que debe valorarse es la existencia de colestasis o de alteraciones renales, ya que la eliminación habitualmente conservada de los fármacos que se metabolizan en el hígado, pero se excretan simultáneamente por el riñón o la bilis, puede reducirse de forma drástica si se alteran también estos otros mecanismos.

Tabla 9-12 Efecto de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de algunos fármacos

Semivida prolongada	Semivida inalterada
Carbenicilina	Ácido paraaminosalicílico
Clindamicina	Ácido salicílico
Cloranfenicol	Ampicilina
Diazepam	Clorpromazina
Fenitoína[a]	Colchicina
Fenobarbital	Cotrimoxazol
Isoniazida	Dicumarol
Lidocaína	Digoxina
Lincomicina	Fenitoína[a]
Meprobamato	Lorazepam
Paracetamol	Oxazepam
Petidina	Prednisona[a]
Prednisona[a]	
Procainamida	
Rifampicina	
Teofilina	

[a]Unos estudios han demostrado un alargamiento de la semivida, y otros no.

Excreción biliar. La excreción biliar de los fármacos no suele estar alterada en la enfermedad hepática hepatocelular, excepto cuando hay colestasis de origen hepático. Las consecuencias de las alteraciones de la excreción biliar dependen de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis (tabla 9-13), la forma activa o inactiva en que lo haga, y la existencia de circulación enterohepática o no.

En el caso de la rifampicina, la doxorrubicina o la vincristina, que se excretan de forma importante por la bilis, pueden alcanzar concentraciones tóxicas, por lo que debe reducirse la dosis. Por el contrario, la relevancia es menor cuando el fármaco se excreta también por el riñón. Por ejemplo, en el caso de la ampicilina y la digoxina, no se requiere ajuste de la dosis cuando hay colestasis, aunque se ha descrito algún caso de intoxicación por digoxina al cerrar el tubo «en T» de drenaje biliar. Sin embargo, cuando hay insuficiencia renal asociada a colestasis aumenta el riesgo de toxicidad, y es necesario reducir la dosis de digoxina y evitar la oxitetraciclina y la tetraciclina.

Indirectamente, la secreción biliar influye en la absorción de algunos fármacos del tracto gastrointestinal, como, por ejemplo, la ciclosporina, cuya absorción está reducida en el trasplante hepático mientras se mantiene el tubo «en T» de drenaje biliar y aumenta de forma importante cuando se cierra este.

Excreción renal. La cirrosis se acompaña de alteraciones de la función renal que producen retención de sodio y agua, y reducen el aclaramiento renal de algunos fármacos, como furosemida, bumetanida, cimetidina, ranitidina o metronidazol, lo que, unido a la disminución en el metabolismo hepático, reduce el aclaramiento total y puede originar efectos excesivos. Esta reducción de la función renal puede verse reflejada de forma inadecuada por el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica, que puede permanecer relativamente normal con aclaramientos de creatinina de 60 ml/min, debido a la disminución de la síntesis de creatinina.

Tabla 9-13 Excreción biliar de algunos fármacos

Fármaco	Bilis/plasma	Porcentaje de la dosis (%)/tiempo (h)
Acebutolol	60-100	6/24
Ampicilina	8,8	
Cefamandol	6,4	
Cefoperazona		19-36/24
Cloranfenicol	2	2,7/24
Clortetraciclina	4	
Desmetilclortetraciclina	20-30	
Digoxina	20	16/24
Doxiciclina	8,8	4/24
Estradiol		52/12
5-fluorouracilo	2	
Hidrocortisona		4/24
Indometacina		15/24
Metronidazol	1,3	
Nafcilina	19-60	
Pivampicilina	2	
Rifampicina		25/12
Terbutalina	3	
Testosterona		13/48
Vincristina		22/24

1.2. Factores farmacodinámicos

La respuesta a los fármacos puede estar alterada también por factores que aumentan el efecto de los fármacos o reducen su acceso al lugar de acción. Los pacientes con cirrosis hepática tienen de dos a cinco veces más reacciones adversas que los pacientes sin alteraciones hepáticas, y estas reacciones adversas se deben más a alteraciones farmacodinámicas que farmacocinéticas. Es especialmente relevante el riesgo de encefalopatía hepática con fármacos depresores del SNC, como analgésicos, sedantes y tranquilizantes, diuréticos perdedores de potasio y fármacos que producen estreñimiento (anticolinérgicos, opioides y sales de aluminio). La encefalopatía por diuréticos perdedores de potasio es siete veces más frecuente que la producida por sedantes. También es importante el mayor riesgo de hemorragia por fármacos anticoagulantes.

Se observa un mayor efecto sobre el SNC de los fármacos depresores del SNC, como opioides, barbitúricos o benzodiazepinas, y de otros, como clorpromazina, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), amitriptilina y cimetidina, sin que esté claro cuánto se debe a aumento en la sensibilidad de los receptores y cuánto a aumento de la concentración libre o a aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El mayor efecto de las benzodiazepinas puede atribuirse a mayor sensibilidad de los receptores GABAérgicos, aunque no se ha podido demostrar un aumento de receptores benzodiazepínicos. El menor efecto cronotropo de la isoprenalina se relaciona con una disminución de receptores β, pero no se han observado cambios en la respuesta de los receptores de enalapril, encainida, nifedipino y nisoldipino, cuyo mayor efecto debe atribuirse al aumento de las concentraciones plasmáticas.

La sensibilidad a los anticoagulantes orales está aumentada por disminución de la síntesis de factores de la coagulación (lesiones hepatocelulares) o disminución de la absorción de vitamina K (obstrucción biliar). La sensibilidad a los diuréticos, como la furosemida y torasemida, está reducida por su menor acceso a las células del túbulo renal o la menor llegada de sodio al asa de Henle. El mayor efecto del tiopental, la fenitoína y la carbenoxolona puede atribuirse al aumento de la fracción libre, y el mayor efecto de la cimetidina a un mayor paso al SNC. Los AINE y los IECA pueden desencadenar un síndrome hepatorrenal, y el paracetamol produce hepatotoxicidad a dosis relativamente bajas en pacientes alcohólicos.

2. Hepatotoxicidad de los fármacos

El hígado es un órgano de eliminación en el que numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones que pueden producir efectos tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. La hepatotoxicidad de los fármacos puede ser hepatocelular o citotóxica, colestásica o mixta (tabla 9-14), y su instauración puede ser aguda o crónica. La gravedad varía desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una sintomatología moderada, grave e incluso mortal. El mecanismo hepatotóxico puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente, con un período de latencia corto, suele

Tabla 9-14 Características de la hepatotoxicidad por fármacos

Lesión	SGOT, SGPT	Fosfatasas alcalinas	Colesterol	Cuadro clínico	Mortalidad
Citotóxica					
Necrosis	++++	+	0	Hepatitis vírica	Alta
Esteatosis	++	+	0	Hígado graso	Alta
Colestásica					
Hepatocanalicular	+	+++	+++	Ictericia obstructiva	Baja
Canalicular	+	+	+	Ictericia obstructiva	Baja
Mixta	+/+++	+/+++	+/0	Hepatitis vírica/ictericia obstructiva	Variable

SGOT: transaminasa glutamicooxalacética sérica; SGPT: transaminasa glutamicopirúvica sérica.

producir un cuadro necrótico o esteatósico, es dependiente de la dosis, predecible y reproducible, aunque puede depender de factores coadyuvantes, como el alcoholismo. El idiosincrásico (alérgico o relacionado con la formación de metabolitos tóxicos) suele ser menos frecuente, con períodos de latencia más largos, mayor variedad de afectación hepática, es independiente de la dosis y no predecible ni reproducible. Los fármacos son responsables del 5% de las ictericias y del 10% de las hepatitis diagnosticadas en hospitales. La hepatotoxicidad representa el 6% de todas las reacciones adversas y el 12% de las muertes por medicamentos. Los fármacos que producen con más frecuencia efectos hepatotóxicos son halotano, clorpromazina, anticonceptivos orales, cotrimoxazol y AINE, y los más implicados en casos mortales son halotano, antituberculosos y clorpromazina. La clasificación clínicamente más importante tiene en cuenta el tipo de lesión hepática y su carácter directo o idiosincrásico (tabla 9-15). Hay tablas sobre la hepatotoxicidad de los fármacos (http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview#a1).

3. Criterios de utilización de los fármacos en el enfermo hepático

Los pacientes con enfermedad hepática tienen una frecuencia 2-3 veces mayor de reacciones adversas que la población general. Al utilizar fármacos en el enfermo hepático, nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta —porque esté reducida su eliminación, o porque esté aumentada la sensibilidad— y que el fármaco pueda empeorar la función hepática. Al valorar el riesgo, debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado posee una gran reserva funcional y, en general, las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias serán mayores en los fármacos con un índice terapéutico pequeño. En la tabla 9-16 se resumen los principales fármacos cuyo uso en pacientes con enfermedad hepática implica un claro riesgo, por lo que deben evitarse, utilizarse a dosis más bajas y monitorizar sus efectos (y, cuando sea posible, sus niveles plasmáticos), especialmente en pacientes que tienen ascitis, ictericia y/o encefalopatía. Debe tenerse especial cuidado con los fármacos sedantes, diuréticos perdedores de potasio y fármacos astringentes por el riesgo de encefalopatía; con los IECA y los AINE, por el riesgo de precipitar un síndrome hepatorrenal, y con algunos β-lactámicos que inhiben la γ-carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, por el riesgo de hemorragia. Algunos fármacos en los que debe reducirse la dosis de mantenimiento más de un 50% en pacientes con cirrosis moderada son: morfina, petidina, pentazocina, propafenona, verapamilo, nifedipino, nitrendipino, nisoldipino, losartán, omeprazol y tacrolimus.

4. Ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática

Los criterios comentados permiten predecir la mayor o menor influencia de una determinada patología sobre un determinado fármaco en función del tipo de patología (grado de afectación de la masa celular, flujo sanguíneo hepático, capacidad metabólica y presencia de hipoalbuminemia y/o hiperbilirrubinemia), y de las características del fármaco (que sea dependiente del flujo sanguíneo hepático, dependiente de la capacidad metabólica y/o dependiente de la unión a proteínas). Sin embargo, hay numerosas situaciones intermedias e influencias que hacen difícil estimar con mayor precisión el grado de alteración farmacocinética y, por tanto, la actitud a tomar.

No hay un parámetro que valore de forma global la función hepática y permita estimar su repercusión sobre la eliminación de los fármacos, como se hace con el aclaramiento de creatinina en los enfermos renales. Las recomendaciones de ajuste de la dosis en el enfermo hepático suelen hacerse en función de la clasificación de menor a mayor gravedad de Child o de Pugh. Se han descrito diferentes procedimientos para ajustar la dosis de los fármacos en el enfermo hepático (http://www.springerlink.com/content/t56l04u3w07wj031/fulltext.pdf; http://edoc.unibas.ch/926/1/Dose_Adaptation_of_Drugs_in_Patients_with_Liver_Disease.pdf) y hay tablas de ajuste de la dosis para los fármacos más habituales (http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=4620184&TO=RVN&Eng=1).

En algunos casos en los que se conoce la o las enzimas que intervienen en el metabolismo de un determinado fármaco, pueden utilizarse pruebas farmacológicas específicas que valoren la actividad de dicha enzima (p. ej., la actividad del CYP1A2 mediante la cafeína o lidocaína, del CYP2C9 mediante la tolbutamida o warfarina, del CYP2C19 mediante el omeprazol, del CYP2D6 mediante el dextrometorfano, del CYP3A4 mediante el midazolam o la eritromicina y la glucuronidación mediante la morfina). Sin embargo, es frecuente que la eliminación de un fármaco dependa de la actividad de varias enzimas, y también del flujo sanguíneo hepático, de la unión a las proteínas del plasma, y de la excreción biliar y renal. Además, las pruebas específicas de un determinado citocromo pueden verse afectadas por polimorfismos genéticos o por factores como la dieta, el tabaco o el alcohol, lo que limita la utilidad de estas pruebas farmacológicas.

En la práctica, se ajusta la dosis mediante reglas generales, como evitar y usar con precaución los fármacos en los que se ha constatado la existencia de un riesgo en los enfermos hepáticos (v. tabla 9-16), utilizar, en general, dosis más bajas de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas. Las dosis de los fármacos con primer paso hepático importante deberían ser más bajas cuando se administran por vía oral (del 50 al 90%) que cuando se administran por vía parenteral (50%). La dosis oral debe ser especialmente baja si hay derivación porta-cava importante. En los fármacos con una baja fracción de extracción, debería darse la mitad de la dosis tanto por vía oral como parenteral. En los fármacos que se eliminan por oxidación, debería administrarse la mitad de la dosis (la cuarta parte si hay signos de descompensación, como ascitis, encefalopatía o hipoalbuminemia intensa). En los que se eliminan por glucuronidación, se puede mantener, en general, la dosis estándar. Hay tablas sobre la dosificación de fármacos concretos en el enfermo hepático. Además, debe reducirse la dosis de fármacos que se eliminan por el riñón cuando a la afectación hepática se suma la afectación renal.

III. Utilización de los fármacos en el enfermo cardiovascular

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

En la insuficiencia cardíaca hay una disminución del flujo sanguíneo que llega a los tejidos, incluidos los órganos de excreción, como el hígado y el riñón. Por ello está reducido tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, por lo que puede ser necesario reducir las dosis inicial y de mantenimiento. Además, hay fármacos que provocan arritmias, reducen la contractilidad cardíaca o el flujo coronario, o provocan hipotensión, los cuales deben evitarse o utilizarse con precaución en el paciente con enfermedades cardiovasculares.

Tabla 9-15 Ejemplos de fármacos hepatotóxicos

Lesión hepática	Hepatotoxicidad de los fármacos	
	Directa	Idiosincrásica
1. Aguda		
Hepatocelular	Metotrexato	Cimetidina
	Paracetamol	Dantroleno
	Salicilatos	Disulfiram
	Tetraciclinas	Fenitoína[a]
		Halotano[a]
		Isoniazida
		Ketoconazol
		Metildopa
		Metoxifluorano[a]
		Pirazinamida
		Progabida
		Propiltiouracilo
		Quinidina[a]
		Salicilatos
		Valproato
Mixta	Ciclosporina	Alopurinol
		Amitriptilina[a]
		Captopril
		Carbamazepina[a]
		Ibuprofeno[a]
		Imipramina[a]
		Indometacina[a]
		Naproxeno[a]
		Ranitidina[a]
		Sulfamidas[a]
Colestásica (sin hepatitis)	Azatioprina	Clorpromazina[a]
	Novobiocina	Clorpropamida
		Cloxacilina
		Dextropropoxifeno
		Eritromicina
		Nitrofurantoína[a]
Hiperbilirrubinemia		
Por disminución de la eliminación	Ácido fusídico	—
	Anabolizantes	
	Andrógenos	
Por desplazamiento de la albúmina	Anticonceptivos	
	Rifampicina	
	Salicilatos	—
Hemólisis (con déficit de G-6-PD)	Sulfamidas	Sulfamidas
	—	Metildopa
2. Crónica		
Hepatitis crónica activa	—	Dantroleno
		Isoniazida
		Metildopa
		Nitrofurantoína
Fibrosis/cirrosis	Hipervitaminosis A	—
	Metotrexato	
Esteatonecrosis (tipo hepatitis alcohólica)	—	Amiodarona
		Perhexelina
Lesiones vasculares	Anticonceptivos orales	—
	Azatioprina	
	Dacarbazina	
Adenomas y carcinomas hepáticos	Anticonceptivos orales	—
	Esteroides anabolizantes	

[a]Suelen acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad, como anticuerpos, eosinofilia y/o fiebre, exantema y linfoadenopatía.

Tabla 9-16 Ejemplos de fármacos que deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con patología hepática*

AINE	Riesgo de síndrome hepatorrenal. Evitar o reducir la dosis
Alprazolam	Reducir la dosis a la mitad
Aminoglucósidos	Mayor riesgo de nefrotoxicidad, especialmente si hay síndrome hepatorrenal. Monitorizar
Antagonistas del calcio	Felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y nitrendipino tienen mayores niveles por disminución del metabolismo. Reducir la dosis a la mitad
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragias en pacientes con cirrosis (menos factores de coagulación) o ictericia obstructiva (menos vitamina K). Evitar o monitorizar
Antidepresivos	Reducir la dosis de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y moclobemida
Atenolol	Riesgo de deterioro renal en cirróticos. Preferir propranolol a dosis bajas
Benzodiazepinas	Evitar las que se eliminan por el CYP3A4 (alprazolam, midazolam, triazolam) y utilizar las que se eliminan por glucuronidación
Carbenoxolona	Retención de sodio y agua por menor metabolismo y mayor fracción libre. Evitar
Ciclosporina	Reducir dosis y monitorizar
Cimetidina	Inhibición enzimática. Preferir ranitidina reduciendo la dosis si hay cirrosis avanzada o alteración renal
Cloranfenicol	Riesgo de alteraciones hematológicas cuando hay ascitis e ictericia por menor eliminación. Evitar
Clometiazol	Riesgo de toxicidad por mayor primer paso hepático y menor metabolismo. Reducir dosis
Depresores del SNC	
Morfina, barbitúricos, clorpromazina, IMAO	Pueden precipitar encefalopatía en pacientes con precoma hepático por depresión respiratoria, mayor sensibilidad del SNC y disminución del metabolismo. Evitar. Preferir fármacos poco sedantes
Petidina y diazepam	Riesgo de encefalopatía por disminución del metabolismo. Evitar dosis múltiples. Preferir oxazepam, lorazepam o temazepam
Diuréticos perdedores de potasio	Riesgo de encefalopatía en pacientes cirróticos con edemas y ascitis por hipopotasemia y alcalosis hipoclorémica. Evitar o asociar a ahorradores
Ergotamina	Ergotismo en pacientes con HAV e ictericia por disminución de su metabolismo. Evitar
Fenitoína	Alteraciones cerebelosas en pacientes con síndrome hepatorrenal por disminución del aclaramiento y aumento de la fracción libre. Monitorizar la concentración libre
Flecainida	Reducir la dosis y vigilar si hay síndrome hepatorrenal. Evitar
Fluvastatina	Reducir dosis
Hipoglucemiantes orales	Riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas) y de acidosis (biguanidas) por disminución de su metabolismo. Evitar en lo posible
IECA	Enalapril, quinalapril y cilazapril son profármacos que pasan pobremente a los metabolitos activos. Utilizar IECA que no sean profármacos, como el lisinopril
Lidocaína	Riesgo de convulsiones por disminución de la eliminación en la cirrosis. Monitorizar
Losartán y valsartán	Sus concentraciones plasmáticas son mayores por disminución del metabolismo (losartán) o de la excreción biliar (valsartán), por lo que debe reducirse la dosis. Pueden utilizarse fármacos metabolizados por el CYP2C9, como el irbesartán
Metoclopramida	Evitar si hay síndrome hepatorrenal
Mexiletina	Reducir a la tercera o cuarta parte de la dosis
Midazolam	Reducir la dosis a la mitad y vigilar
Niridazol	Riesgo de toxicidad en bilarciasis por disminución del primer paso hepático
Ondansetrona	Reducir la dosis
Pancuronio	Menor efecto (requiere mayor dosis inicial) pero más prolongado (riesgo de toxicidad tras dosis múltiples)
Paracetamol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad. Evitar dosis >4 g/día en alcohólicos
Pirazinamida y rifampicina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad por disminución de la eliminación. Reducir la dosis
Pravastatina	Reducir la dosis y vigilar. Si hay síndrome hepatorrenal, evitar
Propafenona	Reducir a la mitad de la dosis
Tacrolimus	Reducir la dosis y monitorizar
Teofilina	Riesgo de convulsiones por disminución del metabolismo. Monitorizar
Tiagabina	Reducir la dosis o evitar
Tiopental	Mayor efecto por mayor fracción libre. Vigilar
Tolcapona	Reducir la dosis a la mitad
Toremifeno	Reducir la dosis
Tubocurarina y succinilcolina	Mayor efecto por disminución de la síntesis de esterasas plasmáticas
Vitamina D	Ineficacia por menor hidroxilación. Administrar 25-hidroxi-vitamina D
Zidovudina	Reducir la dosis a la mitad

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HAV: hepatitis aguda vírica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; SNC: sistema nervioso central.
*La mayor parte de estos datos se ha obtenido en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica. Los datos en hepatitis aguda y en tumores hepáticos son escasos, pero no suele estar menos afectada la respuesta a los fármacos.

1.1. Factores farmacocinéticos

Absorción. La disminución del flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal producida por el aumento del tono simpático reduce la velocidad de absorción de algunos fármacos, por lo que puede provocar concentraciones máximas más bajas y tardías cuando se administran dosis únicas. La disminución de la motilidad se acentúa cuando se administran opioides o fármacos con acción anticolinérgica (p. ej., disopiramida y quinidina). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca no reduce la cantidad absorbida ni, por tanto, el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples. Cuando la insuficiencia cardíaca es más grave, puede haber edema de la mucosa y reducción del flujo sanguíneo hepático, que aumenta la absorción de los fármacos con primer paso hepático (v. tabla 4-2). La absorción está reducida por vía intramuscular y subcutánea, por lo que no es recomendable la utilización de procainamida por vía intramuscular en pacientes con infarto y debe evitarse la administración de digoxina, fenitoína o quinidina por esta vía. En el edema agudo de pulmón, la absorción de la morfina subcutánea está reducida; cuando mejora la función cardíaca, puede producirse una rápida absorción del fármaco administrado por vía subcutánea y provocar una intoxicación, por lo que se prefiere administrarla en inyección intravenosa.

Distribución. El aumento del tono simpático que se observa en la insuficiencia cardíaca reduce el flujo sanguíneo de la piel y el área esplácnica, pero preserva el riego cerebral y cardíaco. El volumen de distribución de disopiramida, lidocaína, procainamida y quinidina está reducido en el 25-40%, por lo que deben utilizarse dosis iniciales más pequeñas. También la disminución del volumen de distribución hará que una determinada dosis inicial origine concentraciones plasmáticas excesivamente altas que pueden ser tóxicas en el SNC (lidocaína y tiopental) o en el miocardio (procainamida y quinidina), por lo que deben administrarse más lentamente. En cambio, no está reducido el volumen de distribución de la digoxina ni de la teofilina, por lo que no es necesario reducir la dosis inicial. Los edemas aumentan el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los aminoglucósidos. La acidosis favorece la entrada a las células de los ácidos y reduce la de las bases (p. ej., noradrenalina).

Excreción renal. La disminución del gasto cardíaco, que reduce el flujo sanguíneo renal, y la hipoperfusión tisular, que produce una insuficiencia renal de tipo prerrenal, disminuyen la eliminación de fármacos.

Metabolismo. En la insuficiencia cardíaca se producen también una disminución del flujo sanguíneo hepático del 20-40%, que reduce el metabolismo de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Además, la congestión hepática, la hipoxemia y la acidosis disminuyen el metabolismo de los fármacos dependientes de la capacidad metabólica, como la teofilina o la warfarina.

La alteración simultánea de la excreción renal y hepática afecta a fármacos que se eliminan por ambas vías. La disminución del aclaramiento produce acumulación y efectos tóxicos, por lo que debe reducirse la dosis de mantenimiento. Los efectos sobre la semivida dependerán de los efectos sobre el volumen de distribución y el aclaramiento: cuando ambos están reducidos, la semivida se altera menos de lo que corresponde a la reducción de la eliminación.

1.2. Factores farmacodinámicos

Si hay hipoperfusión tisular, congestión, edemas, alteraciones electrolíticas, hipoxemia y acidosis, puede estar alterada también la respuesta a los fármacos. La acción arritmogénica de los digitálicos está aumentada por la cardiomegalia, el tono simpático elevado, la isquemia coronaria y la hipopotasemia, en particular cuando se utilizan diuréticos perdedores de potasio. En el infarto de miocardio está aumentado el riesgo de arritmias por aminofilina, levodopa, simpaticomiméticos y antidepresivos tricíclicos. También está aumentado el riesgo de hemorragia por warfarina y de disminución de la contractilidad por β-bloqueantes, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo. La acción diurética de los perdedores de potasio puede ser menor, y la de los ahorradores de potasio, mayor, por la existencia de hiperaldosteronismo.

2. Alteraciones cardiovasculares provocadas por fármacos

Algunas de las principales alteraciones son producidas por los propios fármacos que se utilizan en terapia cardiovascular, como las arritmias por digoxina y antiarrítmicos, pero hay muchos otros fármacos que pueden producir alteraciones cardiovasculares, especialmente en pacientes susceptibles, como los ancianos o los enfermos con alteraciones cardíacas.

a) *Alteraciones del ritmo y la frecuencia.* Los digitálicos producen taquiarritmias (extrasístoles, ritmo bigémino y taquicardia ventricular) y bloqueo auriculoventricular; la procainamida, el propranolol y la quinidina disminuyen la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción; la quinidina y la procainamida pueden provocar taquicardia ventricular, y la lidocaína reduce la frecuencia cardíaca. La atropina y la teofilina suelen producir taquicardia, y los simpaticomiméticos, taquiarritmias. Otros fármacos que pueden provocar alteraciones del ritmo o la frecuencia cardíacos son los antidepresivos tricíclicos, el litio, la doxorrubicina, la daunorrubicina, la levodopa, la lincomicina en inyección intravenosa rápida y la penicilina G potásica a altas dosis.
b) *Insuficiencia cardíaca.* Puede deberse a una disminución de la contractilidad (doxorrubicina, β-bloqueantes, ciclofosfamida, disopiramida, procainamida, quinidina y verapamilo) o a un aumento de la volemia (antiácidos con sodio, corticoides).
c) *Hipotensión.* Los antihipertensores, como los vasodilatadores diazóxido o nitroprusiato, pueden producir un efecto hipotensor excesivo. Los β-bloqueantes, la fenitoína, la morfina, la procainamida, la quinidina y el verapamilo ocasionan hipotensión cuando se administran en inyección intravenosa rápida. También producen con frecuencia hipotensión los diuréticos potentes, las fenotiazinas y la levodopa.
d) *Angina de pecho e infarto.* Pueden estar causados por disminución del flujo coronario por vasoconstricción (vasopresina, oxitocina, ergotamina intravenosa), por estimulación cardíaca directa (digitálicos cuando no hay insuficiencia cardíaca, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y teofilina), por estimulación cardíaca secundaria a hipotensión (diazóxido, hidralazina, nifedipino y prazosina) y por supresión brusca de antianginosos, como los β-bloqueantes.

3. Criterios de utilización de los fármacos en pacientes con alteraciones cardiovasculares

En los pacientes con insuficiencia cardíaca deben utilizarse dosis iniciales más bajas de lidocaína, quinidina y procainamida, y dosis de mantenimiento más bajas de aminoglucósidos, digoxina, lidocaína, litio, procainamida y quinidina. Puede estar aumentada la sensibilidad a los anticoagulantes orales y a los digitálicos, y reducida la respuesta a los diuréticos. La doxorrubicina, los antidepresivos tricíclicos, los β-bloqueantes, los corticoides, la quinidina, la procainamida y el verapamilo deben evitarse o utilizarse con precaución por el riesgo de que empeoren la insuficiencia cardíaca. Es conveniente asociar a los diuréticos perdedores de potasio, como furosemida o tiazidas, un ahorrador de potasio para evitar

el hiperaldosteronismo y la hipopotasemia, sobre todo si se están administrando digitálicos.

Los digitálicos, los simpaticomiméticos y la teofilina pueden empeorar una isquemia coronaria o una arritmia preexistentes. Los simpaticomiméticos aumentan las arritmias por digoxina o teofilina. El propranolol, la quinidina o la procainamida reducen la eliminación de la lidocaína con riesgo de toxicidad. Cuando hay bloqueo auriculoventricular deben evitarse la digoxina, los β-bloqueantes, la procainamida y la quinidina. El exceso de oxígeno puede provocar vasoconstricción. En el edema agudo de pulmón es preferible la hipotensión de la morfina que la hipertensión de la pentazocina. La isoprenalina agrava la hipotensión preexistente si no se ha aumentado previamente la volemia.

IV. Utilización de los fármacos en el enfermo respiratorio

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

El pulmón constituye la vía de entrada de los fármacos que se administran por vía inhalatoria, como los anestésicos y los antiasmáticos. La absorción se produce, en general, por difusión pasiva, pero algunos fármacos, como el cromoglicato, pueden pasar a la circulación sistémica por transporte activo. El pulmón puede desempeñar un papel en la acumulación y el metabolismo de algunos fármacos, en particular las aminas.

Además, las alteraciones que se observan en las enfermedades pulmonares pueden modificar la disposición de los fármacos en el resto del organismo: la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis producen alteraciones de la permeabilidad de las membranas, aumento de la concentración libre y disminución de las actividades hepática y renal. Cuando hay una disminución del gasto cardíaco por *cor pulmonale*, también se encuentran reducidos los flujos sanguíneos hepático y renal. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha descrito una disminución en la absorción de procainamida, un aumento de la unión de la quinidina a la α_1-glucoproteína ácida, una reducción del aclaramiento renal de la amikacina y una disminución del metabolismo de la teofilina, mientras que el metabolismo del cortisol al parecer está aumentado y, de hecho, pueden ser necesarias dosis más altas.

Está aumentada la sensibilidad a la acción de fármacos depresores del SNC, como morfina y otros opioides, barbitúricos e incluso benzodiazepinas. Por ejemplo, debe tenerse cuidado al utilizar benzodiazepinas por vía intravenosa para realizar una broncoscopia en un paciente con EPOC grave. En los pacientes con hipoxia aguda y *cor pulmonale* está aumentado el riesgo de arritmias digitálicas. En los pacientes asmáticos hay mayor riesgo de broncoconstricción por AAS y otros AINE, y por β-bloqueantes.

2. Alteraciones respiratorias provocadas por fármacos

a) *Broncoespasmo.* Puede ser provocado por acción directa broncoconstrictora de los β-bloqueantes (incluidos los cardioselectivos y las gotas oftalmológicas de timolol cuando se administran a pacientes asmáticos) y de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. La irritación mecánica del cromoglicato y de la *N*-acetilcisteína puede evitar su adecuada penetración hasta las vías respiratorias bajas, por lo que es conveniente administrar previamente un broncodilatador. La broncoconstricción que producen el AAS y otros AINE se observa en el 25% de los asmáticos: el broncoespasmo aparece a los 15-30 min, puede ser grave y prolongado, y acompañarse de edema angioneurótico y urticaria. También producen broncoespasmo por mecanismos no bien definidos la tartrazina (colorante utilizado en alimentos y medicamentos) y el alcohol. Finalmente, hay numerosas sustancias que pueden producir broncoespasmo en el contexto de una reacción alérgica (antibióticos como penicilinas, cefalosporinas o aminoglucósidos, contrastes yodados, el excipiente cremofor, e incluso broncodilatadores, como isoprenalina, terbutalina o ipratropio).

b) *Reacciones pulmonares.* La hidralazina, la procainamida, la fenitoína, las penicilinas, las sulfamidas y la isoniazida pueden provocar reacciones pulmonares diversas en el contexto de una afectación sistémica tipo lupus. Además, los fármacos pueden provocar reacciones pulmonares localizadas, como alveolitis y fibrosis pulmonar de origen tóxico, alérgico de tipos III o IV o, con frecuencia, desconocido (bleomicina, busulfán, carmustina y otros citotóxicos, radioterapia, amiodarona, nitrofurantoína, sulfamidas), eosinofilia (nitrofurantoína, carbamazepina, desipramina, clofibrato, sulfasalazina, etc.), edema de pulmón no cardiogénico (β-adrenérgicos en infusión continua, hidroclorotiazida, medios de contraste, salicilatos, heparina, metadona, etc.).

c) *Otras alteraciones pulmonares.* Puede producirse hipertensión pulmonar (hidralazina, indometacina y radioterapia), hemoptisis (anticoagulantes orales), embolia (anticonceptivos orales), fibrosis pleural, (ergotamina, dantroleno y metotrexato) y neumotórax (quimioterapia con carmustina). Finalmente, debe recordarse la posibilidad de depresión respiratoria producida por anestésicos, barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, relajantes musculares, hipnóticos, alcohol, antihistamínicos H_1 e inhibidores de la colinesterasa.

V. Utilización de los fármacos en gastroenterología

1. Factores que alteran la respuesta a los fármacos

La influencia de los factores que alteran la función gastrointestinal y de las enfermedades digestivas sobre la absorción de los fármacos es variable, a veces poco predecible, y con frecuencia clínicamente poco relevante, ya que afecta más a la velocidad de absorción que a la cantidad absorbida. Las alteraciones en la velocidad de absorción solo son importantes en la administración de dosis únicas, así como de dosis múltiples de fármacos, como analgésicos o antibióticos, cuyo efecto guarda una relación directa con la velocidad y la intensidad de las concentraciones que se alcanzan, pero tienen poca repercusión sobre la mayoría de los medicamentos, cuyo efecto depende del nivel estable alcanzado tras la administración de dosis múltiples. Sería un error favorecer el incumplimiento recomendando no tomar la medicación con los alimentos para evitar una influencia poco importante, o suponer, por ejemplo, que la absorción del propranolol tiene que estar reducida en la enfermedad celíaca, cuando, en realidad, está aumentada.

a) *Vaciado gástrico.* Los vómitos pueden impedir la absorción de cualquier fármaco administrado por vía oral, pero, a pesar de ser tan obvio, continúan administrándose los antieméticos por vía oral. La absorción de los fármacos se produce principalmente en el intestino delgado, incluso de fármacos ácidos como el AAS. Los alimentos, la existencia de factores patológicos (úlcera gástrica, estenosis pilórica, migraña, náuseas, infarto de miocardio, parto, traumatismos o dolor) o iatrogénicos (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, narcóticos y sales de aluminio) que reducen la velocidad del vaciado gástrico disminuyen la velocidad de absorción de fármacos como el paracetamol, el AAS y preparados con cubierta entérica. Por el contrario, la úlcera duodenal, la gastrectomía parcial, la pancreatitis crónica y algunos fármacos aumentan la velocidad del vaciado gástrico; por ejemplo, el AAS actúa más rápidamente en la migraña cuando se administra con metoclopramida por vía intramuscular.

b) *Tránsito intestinal.* Un tránsito intestinal prolongado por la acción de fármacos anticolinérgicos reduce la absorción de fármacos que se metabolizan en la pared intestinal o en la luz intestinal (levodopa, metotrexato y sulfasalazina) y aumenta la absorción de fármacos poco solubles, con

cubierta entérica y de liberación lenta. Por el contrario, un tránsito intestinal demasiado rápido, como el que se produce en una gastroenteritis, reduce la absorción.

c) *pH gástrico.* La influencia de las variaciones del pH gástrico son poco predecibles, ya que influyen de forma simultánea, y a veces en direcciones opuestas, sobre la velocidad de disolución y el grado de ionización. Por ejemplo, la administración de AAS en medio alcalino aumenta su absorción por favorecer su disolución, a pesar de que aumenta su grado de ionización. Un pH elevado (neonato, embarazo, anciano y antiácidos) aumenta la absorción de fármacos que son destruidos a pH ácido, como sucede con algunas penicilinas. Los antiácidos pueden interferir, además, en la absorción de los fármacos por la formación de complejos insolubles, por lo que es conveniente administrarlos 30 a 60 min antes que el antiácido.

d) *Alimentos.* Los alimentos influyen en la absorción de numerosos fármacos. Su influencia sobre la velocidad de absorción no suele ser clínicamente relevante, por lo que se prefiere administrar los medicamentos con las comidas para mejorar el cumplimiento terapéutico, con la excepción de isoniazida, rifampicina, penicilina, quinolonas y glibenclamida, que no deben administrarse con los alimentos.

e) *Enfermedad celíaca.* Puede retrasar (amoxicilina, lincomicina y practolol), reducir ligeramente (paracetamol y pivampicilina) o moderadamente (digoxina, penicilina V y tiroxina), no alterar (amoxicilina, ampicilina, AAS, clindamicina, indometacina, lincomicina, rifampicina o trimetoprima) o aumentar (ácido fusídico, cefalexina, cotrimoxazol y propranolol) la absorción de los fármacos. Su influencia varía en función de su gravedad y tratamiento; por ejemplo, la absorción de la penicilina V está reducida y la del propranolol aumentada en la enfermedad celíaca sin tratar, pero son normales tras varios meses de tratamiento.

f) *Enfermedad de Crohn.* Puede retrasar (trimetoprima), reducir ligeramente (metronidazol y paracetamol) o moderadamente (eritromicina y lincomicina), no alterar (cefalexina y rifampicina) o aumentar (clindamicina y sulfametoxazol) la absorción de los fármacos, sin que esté clara la causa; en el caso del propranolol, el aumento de las concentraciones puede deberse a una disminución del metabolismo hepático más que a problemas de absorción.

g) *Otras enfermedades.* En la diverticulosis del intestino delgado, no parece haber alteraciones en la absorción. La absorción de la digoxina está reducida cuando hay alteraciones de la mucosa, pero no en la pancreatitis. Las concentraciones de cefalexina y penicilinas semisintéticas están aumentadas en la fibrosis quística, pero en el caso de las penicilinas está contrarrestada por un aumento de su eliminación renal.

h) *Cirugía.* La gastrectomía de tipo Billroth II reduce la absorción de cefalexina, etionamida y nitrofurantoína, pero no altera la de ampicilina, digoxina o tetraciclinas. La resección de parte del intestino delgado (en el tratamiento de la obesidad) reduce la absorción de noretindrona e hidroclorotiazida, pero no la de ampicilina o el propiltiourazilo. La resección de colon en la colitis ulcerosa puede disminuir la absorción de la sulfasalazina.

2. Alteraciones digestivas provocadas por fármacos

La vía oral es la más utilizada para la administración de fármacos que producen, con frecuencia, efectos secundarios locales que afectan al tubo digestivo, desde la cavidad bucal hasta el colon. En otros casos, las alteraciones del aparato digestivo son una manifestación más de un cuadro generalizado.

Las alteraciones digestivas son frecuentes y, aunque afortunadamente no suelen ser graves, resultan molestas y en algunas ocasiones entorpecen el diagnóstico o la valoración del paciente. Aunque la mayoría de los fármacos pueden producirlas, hay algunos que lo hacen con mayor frecuencia.

a) *Alteraciones bucofaríngeas.* Tienen importancia las *úlceras bucales,* que pueden producirse por irritación directa (p. ej., AAS) o ser consecuencia de otras manifestaciones de toxicidad directa (indometacina y metotrexato), mielosupresión (citotóxicos, fenotiazinas), inmunodeficiencia (corticoides e inmunosupresores), reacción liquenoide (cloroquina), eritema multiforme (sulfamidas), síndrome de Stevens-Johnson (barbitúricos), enfermedades del colágeno (hidralazina y procainamida) o dermatitis exfoliativa (metales pesados). Las úlceras bucales pueden aparecer en zonas de roce con dentaduras postizas, especialmente si hay sequedad de boca. Cuando forman parte de un cuadro más amplio, pueden constituir un aviso para reducir la dosis o suprimir la medicación. Puede producirse también *hiperplasia gingival,* característica de la fenitoína, o *coloración de los dientes* por tetraciclinas. La *candidiasis bucofaríngea* es más frecuente en pacientes tratados con antibacterianos, corticoides inhalatorios o sistémicos, e inmunosupresores. La *sequedad de boca* se observa en pacientes tratados con fármacos que presentan acción antimuscarínica (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y algunos antiparkinsonianos), clonidina, opioides y algunos antineoplásicos.

b) *Alteraciones esofágicas.* Los anticolinérgicos empeoran la sensación de ardor de la hernia de hiato y la esofagitis de reflujo. Los AINE, el cloruro potásico, el sulfato ferroso, la quinidina y las tetraciclinas pueden producir úlceras esofágicas si hay estasis, especialmente si se toma la medicación sin líquidos y en decúbito. Los β-bloqueantes pueden originar espasmo esofágico.

c) *Alteraciones gastroduodenales. i) Náuseas y vómitos.* La mayoría de los fármacos que se administran por vía oral puede producirlos en algunos casos. Los que lo hacen con mayor frecuencia son: antibióticos, sulfato ferroso, estrógenos, opioides (al comienzo del tratamiento) y algunos antineoplásicos, como el cisplatino. También los producen a menudo la levodopa, el cloruro potásico y, en caso de intoxicación, los digitálicos y la teofilina. *ii) Irritación gastroduodenal.* La mayoría de los fármacos pueden provocar dispepsia. Los que la producen con mayor frecuencia son: AINE, antibióticos, cloruro potásico, digitálicos, estrógenos, opioides, sulfonilureas, teofilina, alcohol y tabaco. Los AINE ocasionan microhemorragias (4-6 ml/día), que en algunos enfermos pueden originar anemia y en pacientes ulcerosos provocan el 30% de las hemorragias importantes. La aparición de úlcera gástrica se ha relacionado con la ingesta de AINE y tabaco (presentes en el 80% de los casos). La aparición de úlcera duodenal se ha relacionado con el tabaco y el alcohol (presentes en el 70% de los casos). Los corticoides pueden empeorar una úlcera preexistente y hay cierta relación entre su uso y la aparición de úlceras en pacientes con artritis reumatoide o lupus, pero no en el asmático o en la colitis ulcerosa. El cloruro potásico produce úlceras gástricas que pueden reducirse con el empleo de preparados con cubierta entérica.

d) *Alteraciones intestinales: i) Mala absorción.* Los citotóxicos, la colchicina y la neomicina (a dosis de 3-12 g/día) producen un efecto tóxico directo, con atrofia de las vellosidades. Los antibióticos, la colchicina, la colestiramina, el ácido paraaminosalicílico (PAS) a dosis altas y el abuso crónico de laxantes estimulantes causan esteatorrea, que interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles. Los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona), el PAS, los anticonceptivos y el alcohol disminuyen la absorción de ácido fólico, y la colchicina, la colestiramina, la neomicina y el PAS producen déficit de vitamina B_{12}, que puede ser clínicamente relevante cuando hay una depleción previa. *ii) Ulceraciones.* El cloruro potásico y los AINE producen úlceras intestinales cuando se utilizan preparados con cubierta entérica. *iii) Reacciones peritoneales.* Se ha observado ocasionalmente con algunos β-bloqueantes. *iv) Íleo.* El íleo paralítico o espástico puede ser producido por fármacos con acción anticolinérgica, alcaloides de la *vinca* y opioides. *v) Estreñimiento.* Se observa con sulfato de bario, opioides, fármacos con acción anticolinérgica, carbonato cálcico, colestiramina, sales de aluminio, sulfato ferroso y alcaloides de la *Vinca. vi) Diarrea.* Es uno de los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos. Se observa más a menudo por abuso de laxantes (sales de magnesio). Los antibióticos alteran la flora intestinal y producen sobreinfecciones por gérmenes resistentes. *vii) Colitis.* La colitis seudomembranosa aparece en tratamientos con diversos antibióticos, se debe a sobreinfección por *Clostridium difficile* y se trata con metronidazol o vancomicina. El abuso durante años de laxantes estimulantes produce colon «catártico», con diarrea, molestias abdominales, debilidad, deshidratación e hipopotasemia.

VI. Utilización de los fármacos en el enfermo endocrinológico

1. Utilización de los fármacos en el enfermo diabético

En la diabetes hay alteraciones en la absorción, en la unión a las proteínas del plasma y en la eliminación renal de algunos fármacos, pero, además, hay fármacos que pueden producir hipoglucemia o hiperglucemia, especialmente relevantes en el paciente diabético.

En la diabetes hay: *a)* una reducción de la absorción intramuscular de penicilina G que puede provocar ineficacia; *b)* una disminución de la unión a proteínas de diazepam, lidocaína y warfarina, atribuida a una reducción de la concentración de albúmina, a un aumento de ácidos grasos y a glucosilación de la albúmina, y *c)* un aumento de la eliminación renal de amikacina, kanamicina, carbenicilina y penicilina, que determina bajas concentraciones séricas, por lo que pueden ser necesarias dosis más altas de aminoglucósidos.

Los antidiabéticos orales a dosis excesivas pueden producir hipoglucemia. En las intoxicaciones por AAS se han observado hipoglucemia e hiperglucemia. Los β-bloqueantes no cardioselectivos, como el propranolol, pueden alterar la tolerancia a la glucosa en enfermos diabéticos y provocar hipoglucemia en pacientes no diabéticos, poco frecuente con los cardioselectivos como atenolol o metoprolol. Las tiazidas alteran la tolerancia a la glucosa y pueden desencadenar una diabetes latente; el riesgo aumenta al asociar β-bloqueantes y tiazidas. En ocasiones se ha observado diabetes reversible en pacientes no diabéticos tratados con tiazidas y furosemida, y coma diabético hiperosmolar en pacientes tratados con tiazidas, furosemida y metolazona. Los glucocorticoides, los anticonceptivos orales y el litio también pueden alterar la tolerancia a la glucosa, sobre todo en pacientes predispuestos. El diazóxido y la estreptozotocina pueden producir hiperglucemia intensa, que se ha utilizado en el tratamiento de la secreción excesiva de insulina. También se observa hiperglucemia en intoxicaciones por teofilina, cafeína y β_2-adrenérgicos.

2. Utilización de los fármacos en el enfermo tiroideo

En los pacientes hipertiroideos está aumentado el metabolismo e incluso la eliminación renal de algunos fármacos, lo que puede requerir mayores dosis de mantenimiento. En el hipotiroidismo sucede lo contrario. Por otra parte, hay algunos fármacos que pueden producir alteraciones tiroideas.

Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener esteatorrea y aumento de la motilidad intestinal, que reducen la absorción de la digoxina. La velocidad de absorción del paracetamol y del propranolol es mayor en el paciente hipertiroideo que en el hipotiroideo. En el hipertiroidismo está reducida la unión del propranolol y la warfarina a proteínas, lo que se atribuye a una disminución de la α_1-glucoproteína ácida y de la albúmina, respectivamente. La tasa de filtración glomerular y el aclaramiento renal de digoxina están aumentados, pero la eliminación del sotalol o atenolol (con eliminación preferentemente renal) no está aumentada y no se dispone de datos sobre otros fármacos, como los aminoglucósidos. La influencia sobre el metabolismo de los fármacos depende del proceso metabólico: está aumentado el del paracetamol y oxazepam (que se eliminan por glucuronidación), y el de la teofilina, pero no se altera el metabolismo del diazepam, la fenitoína, el metimazol y el propiltiouracilo. El aclaramiento del propranolol aumenta al doble por vía intravenosa, pero su semivida no se alarga por el incremento del volumen de distribución. También está aumentado el aclaramiento del metoprolol. Por el contrario, la tiroidectomía aumenta dos o tres veces las concentraciones plasmáticas de propranolol por disminución de su metabolismo. La semivida de la L-tiroxina, la L-triyodotironina y el cortisol está reducida por aumento del metabolismo. Las mayores necesidades de digoxina pueden deberse a menor absorción, mayor excreción renal, mayor metabolismo hepático y mayor excreción biliar, unidos a una menor sensibilidad del paciente hipertiroideo.

Se observa hipotiroidismo, con frecuencia asociado a bocio, en pacientes tratados con litio o yoduros. La ingesta de yoduros como expectorantes por la madre puede provocar bocio en el feto. La amiodarona puede producir hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los salicilatos, la testosterona, la asparraginasa, los glucocorticoides y los β-bloqueantes pueden interferir en la valoración de la función tiroidea. Los yoduros que se encuentran en expectorantes, contrastes radiológicos e hidroxiquinolonas interfieren en la valoración de la función tiroidea, a veces durante años.

3. Utilización de los fármacos en el enfermo obeso

El 14,5% de la población española de entre 25 y 60 años es obesa. En niños, la obesidad mórbida afecta al 14%, por encima de la media europea y próxima a la de Estados Unidos. La obesidad influye en la distribución de los fármacos dependiendo de su liposolubilidad. La obesidad afecta especialmente al volumen de distribución y, por tanto, a la dosis inicial, pero también puede aumentar el aclaramiento y, por tanto, la dosis de mantenimiento. Algunos fármacos pueden producir aumento de peso, sea por retención de sodio y agua o por aumento del apetito. En algunos casos, este

Tabla 9-17 Ejemplos de la influencia de la obesidad sobre el aclaramiento de los fármacos

Aumenta[a]	No cambia[b]	Disminuye
Bisoprolol	Alprazolam	Carbamazepina
Cimetidina	Cafeína	Doxorrubicina
Ciprofloxacino	Cefotaxima	Metilprednisolona
Diazepam	Ciclofosfamida	Remifentanilo
Enflurano	Ciclosporina	Triazolam
Gentamicina	Demetildiazepam	
Halotano	Diazepam	
Ibuprofeno	Digoxina	
Litio	Fenitoína	
Lorazepam	Glipizida	
Nitrazepam	Ifosfamida	
Oxazepam	Labetalol	
Paracetamol	Lidocaína	
Prednisolona	Midazolam	
Tiopental	Procainamida	
Tobramicina	Propofol	
Vancomicina	Propranolol	
	Sotalol	
	Sufentanilo	
	Teofilina	
	Trazodona	
	Vancuronio	
	Verapamilo	

[a]La dosis de mantenimiento de los fármacos en los que aumenta el aclaramiento en el paciente obeso debería calcularse en función del peso total.
[b]En los fármacos en los que no cambia el aclaramiento debería calcularse en función del peso ideal.
(Tomado de De Blouin y Ensom, 2006.)

aumento de peso puede agravar un sobrepeso previo y, en otros casos, provocar que el paciente rechace un tratamiento.

El volumen de distribución de fármacos poco liposolubles, como la ciclosporina, cimetidina, digoxina, prednisolona o procainamida, es prácticamente igual en los pacientes obesos que en los no obesos, por lo que la dosis inicial debe calcularse basándose en el peso ideal y no en el peso total. El volumen de distribución de fármacos más liposolubles, como amikacina o cafeína, es intermedio entre el que corresponde al peso total y al peso ideal, por lo que la dosis inicial debería ser menor que la sugerida por el peso total, pero mayor que la que correspondería al peso ideal; en la práctica, la dosis se calcula de acuerdo con el peso total, sabiendo que las concentraciones serán tanto más elevadas cuanto mayor sea la proporción de grasa. El volumen de distribución de los fármacos muy liposolubles, como el verapamilo o el diazepam, está aumentado, por lo que debe calcularse la dosis inicial de acuerdo con el peso total. La unión a la albúmina, la α_1-glucoproteína y lipoproteínas no está modificada de una forma importante.

En cuanto a la eliminación, el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la secreción tubular renal están aumentados y se acompañan de un incremento de la excreción renal de los fármacos (p. ej., aminoglucósidos, procainamida y vancomicina), por lo que debería calcularse la dosis de mantenimiento en función del peso total; sin embargo, la excreción de cimetidina y digoxina no lo está y debería calcularse en función del peso ideal. La actividad del CYP2E1 está aumentada y la del CYP3A4 y CYP2B6 reducida, con datos poco concluyentes sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Estos efectos no siempre son consistentes; por ejemplo, el metabolismo mediante el CYP3A4 de la eritromicina y del triazolam está reducido, pero el del cortisol y el midazolam no. La glucuronidación (p. ej., paracetamol, lorazepam y oxazepam) está aumentada (por lo que debe calcularse la dosis de mantenimiento en función del peso total), mientras que la conjugación con glicina (p. ej., salicilatos) y la acetilación (p. ej., procainamida) no están alteradas. A pesar de que el flujo sanguíneo hepático está aumentado en la obesidad, el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático (p. ej., lidocaína, midazolam o verapamilo) no está alterado (tabla 9-17) y, por tanto, debería calcularse la dosis de mantenimiento en función de su peso ideal y no de su peso total. Los efectos sobre la semivida dependen de los efectos sobre el aclaramiento y el volumen de distribución. Por ejemplo, la semivida del diazepam está alargada, porque está aumentado su volumen de distribución, a pesar de que su aclaramiento no está afectado. En el caso del bisoprolol, están aumentados el volumen de distribución y el aclaramiento sin cambios aparentes en su semivida.

Cuando se ajusta la dosis de mantenimiento de los fármacos a la función renal en los pacientes obesos, se observa que, si se utiliza el peso total, se sobreestima el aclaramiento de creatinina y, por tanto, el del fármaco, mientras que, si se utiliza el peso ideal, se infraestima el aclaramiento de creatinina y del fármaco. Por ello se han propuesto fórmulas específicas para calcular el aclaramiento de creatinina en el paciente con obesidad. Hay tablas para ajustar la dosis de los fármacos en el paciente obeso (http://www.cshp-sk.org/documents/Obese%20Patients%20-%20Medication%20Dosing%20RQHR.pdf).

En pacientes tratados crónicamente con algunos neurolépticos, litio o antidepresivos tricíclicos, se observa un aumento de peso, atribuido a retención de líquidos y aumento del apetito por acción hipotalámica. También aumentan el apetito algunos antiserotonínicos, como el pizotifeno y la ciproheptadina, utilizados como antimigrañosos. Otros fármacos pueden producir un incremento de peso por retención de líquidos (corticoides, AINE, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

Factores patológicos

Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997;277:312-7.

Speight TM, Holford NHG. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997.

Tucker GT. Variability in human drug response. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999.

Enfermedad renal

Aronoff GR, Bennet WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.

Atkinson AJ, Reidenberg MM. Effects of renal disease on pharmacokinetics. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 51-8.

Atkinson AJ, Susla GM. Pharmacokinetics in patients requiring renal replacement therapy. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 59-72.

Bjornsson TD. Nomogram for drug dosage adjustment in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet 1986;11:164-70.

Brater DC. Renal disorders and the influence of renal function on drug disposition. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. Melmon and Morrelli's clinical pharmacology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 363-400.

Critchley JAJH, Chan TYK, Cumming AD. Renal diseases. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1067-112.

Dresser MJ, Leabman MK, Giacomini KM. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: organic anion transporters and organic cation transporters. J Pharm Sci 2001;90:397-421.

Gary R, Matzke GR, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International 2011;80:1122-37. http://www.nature.com/ki/journal/v80/n11/full/ki2011322a.html.

Greenberg E, Saad N, Abraham T, Balmir E. Drug Dosage Adjustment Using Renal Estimation Equations: A Review of the Literature. Hospital Pharmacy 2009;44:577-83. http://beta.factsandcomparisons.com/common/pdf/20090701_July2009_peer1.pdf.

Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. Clin Pharmacokinet 1997;32:30-57.

Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007;75:1487-96. http://www.aafp.org/afp/2007/0515/p1487.html.

Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008 Sep 15;78(6):743-50. (http://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.html o http://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.pdf.

Thummel KE, Shen DD. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological

basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1924-2023.

Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:757-73. http://www.farm.ucl.ac.be/Full-texts-FARM/Verbeeck-2009-1.pdf.

Winchester JF. Active methods for detoxification. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

Enfermedad hepática

Armijo JA. Iatrogenia hepática y digestiva. In: Esplugues JV, Pique JM, Ponce J, editors. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: Eunsa; 1996. p. 469-87.

Armijo JA. Influencia de la patología hepática y digestiva sobre las acciones de los fármacos. In: Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editors. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: Eunsa; 1996. p. 449-68.

Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Liver 2003;362:1819-27.

Hebert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1761-92.

Kashuba ADM, Park JJ, Persky AM, Brouwer KLR. Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 121-64.

Leonor Periáñez-Párraga. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2012;104:165-84. http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=4620184&TO=RVN&Eng=1.

Mehta Mehta N. Drug-Induced Hepatotoxicity. Medscape Drugs, diseases and procedures.(http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview#a1).

Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. Clin Pharmacokinet 1995;29:370-91.

Piper DW, De Carle DJ, Talley NJ, et al. Gastrointestinal and hepatic diseases. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 933-1022.

Roberts MS, Magnusson BM, Burccznski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. Clin Pharmacokinet 2002;41:751-90.

Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet 1999;37:399-431.

Schlatter-Häner Ch. Dose Adaptation of Drugs in Patients with Liver Disease. Tesis doctoral. http://edoc.unibas.ch/926/1/Dose_Adaptation_of_Drugs_in_Patients_with_Liver_Disease.pdf.

Susla GM, Atkinson AJ. Effect of liver disease on pharmacokinetics. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP, editors. Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 73-87.

Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the cocktail approach for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? J Clin Pharm Ther 2003;28:157-65.

Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1147-61. http://www.springerlink.com/content/t56l04u3w07wj031/fulltext.pdf.

Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Safety 1997;17:47-73.

Enfermedad cardiovascular

Benowitz NL. Effects of cardiac disease on pharmacokinetics: pathophysiologic considerations. In: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio G, editors. Pharmacokinetic basis of drug treatment. New York: Raven Press; 1984. p. 89-103.

McNeil JJ, Krum H. Cardiovascular disorders. In: Speight TM, Holford HG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS Press; 1997. p. 809-96.

Shammas FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: an updated review. Clin Pharmacokinet 1988;15:94-113.

Otras enfermedades

Blouin RA, Ensom MHH. Special pharmacokinetic considerations in the obese. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 231-41.

Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000;39:215-31.

Douglas JG, et al. Respiratory diseases. In: Speight TM, Holford HG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 1023-66.

Gubbins O, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clin Pharmacokinet 1991;21:431-47.

Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. Clin Pharmacokinet 1991;20:477-90.

O'Connor P, Feely J. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders: Therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 1987;13:345.

Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. Clin Pharmacokinet 1998;34:25-56.

Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet 1998;35:313-29.

Semchuk Semchuk W. Medication Dosing Guidelines in Obese Adults. RQHR Pharmacy Services http://www.cshp-sk.org/documents/Obese%20Patients%20-%20Medication%20Dosing%20RQHR.pdf.

Vanakowski J, Seppälä T. Heat exposure and drugs: a review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1998;34:311-22.

Capítulo 10

Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas

M.A. de Cos

I. Consideraciones generales

1. Concepto y planteamiento general

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que este experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada (fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

Con frecuencia asociamos fármacos para potenciar sus efectos terapéuticos y obtener un beneficio (p. ej., diurético más β-bloqueante en la hipertensión arterial, corticoide más agonista β_2 inhalados en el asma). En estos casos, la incidencia de interacción se acerca al 100% de los casos. Pero las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia resulta perjudicial, bien por exceso, porque originan efectos adversos, bien por defecto, porque tienen una respuesta insuficiente. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Lógicamente, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos administrados de forma simultánea. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4% en los pacientes que reciben de uno a cinco medicamentos, al 28% en los que reciben de 11 a 15, y al 54% en los que tienen prescritos de 16 a 20. Este crecimiento, casi exponencial, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas. En pacientes de más de 75 años, la probabilidad de experimentar interacciones clínicamente relevantes es proporcional al número de medicamentos prescritos de un orden similar: el 4% de probabilidad cuando se asocian hasta siete fármacos diferentes y por encima del 45% cuando se asocian más de 20 fármacos. Para tratamientos controlados por las concentraciones séricas de fármacos, como es el caso de los antiepilépticos, se considera que hasta el 6% de los casos de toxicidad pueden estar relacionados con interacciones farmacológicas.

La frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia, define, junto con otras características, la *importancia clínica* de esa interacción. Otro aspecto de vital importancia es la *gravedad del efecto* de la interacción, en particular las que tienen riesgo potencial para la vida del paciente, como son las que afectan a los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes. El médico, por lo tanto, debe conocer qué fármacos, entre los que prescribe, experimentan interacciones con mayor frecuencia y cuáles pueden ser graves. Como guía orientadora, la tabla 10-1 recoge las más frecuentes interacciones con repercusión clínica. Posteriormente, en cada capítulo descriptivo de los fármacos, se dedica un apartado a la exposición de las interacciones.

El conocimiento de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, de las proteínas transportadoras y de la variedad de sus isoformas (v. caps. 4, 5 y 8) ha permitido explicar los mecanismos de buena parte de las interacciones farmacocinéticas. La capacidad de un nuevo fármaco para inhibir enzimas o proteínas transportadoras *in vitro* se aplica para predecir su potencial de interacción. Pero los datos obtenidos a partir de estudios *in vitro*, con animales de experimentación e incluso de individuos sanos, son orientadores y deben llevarnos a establecer una estrecha vigilancia del paciente cuando recibe fármacos potencialmente interactivos. La posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga de manera constante, ya que son muchos los factores que influyen, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y la situación del paciente.

2. Tipos de interacciones y mecanismos fundamentales

a) *De carácter fisicoquímico:* se refieren a las incompatibilidades de tipo fisicoquímico, que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar correctamente las soluciones que hay que administrar.

b) *De carácter farmacodinámico:* se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada: *i)* en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores); *ii)* en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y *iii)* en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

c) *De carácter farmacocinético:* se deben a modificaciones sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco interferido. Lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector; dicho número aumentará si la interacción favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuye los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá si estos procesos se alteran en sentido contrario.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Analgésicos			
Ácido acetilsalicílico y salicilatos	Antiácidos (hidróxido de aluminio, de magnesio y carbonato cálcico)	Solo es perceptible a dosis antiinflamatorias Alcalinización de la orina y aumento de la excreción de salicilato	Si es posible, no usar antiácidos cuando se precisen concentraciones antiinflamatorias. Alternativa: cambiar de AINE
	Corticoides	Aumentan la eliminación de salicilatos: al reducir la dosis de corticoides, aumenta la concentración de salicilato y puede aparecer toxicidad. Mayor riesgo de úlcera gastroduodenal	Valorar la necesidad de dosis más altas de salicilatos. Vigilar clínica de toxicidad al reducir el corticoide
	Etanol	Mayor riesgo de lesiones de mucosa gástrica. Se prolonga el tiempo de hemorragia	Evitar la asociación. Advertir al paciente de sus riesgos
	Ibuprofeno	Inhibe el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico y puede reducir su eficacia cardioprotectora. El ibuprofeno puede bloquear el sitio activo de la ciclooxigenasa plaquetaria	Administrar el ibuprofeno 2 h más tarde que el ácido acetilsalicílico, o bien sustituirlo por diclofenaco o paracetamol
Paracetamol	Etanol (uso crónico)	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad	Evitar dosis altas y tratamientos prolongados en bebedores importantes. Si es preciso, asociar acetilcisteína
Opioides en general	Etanol, butirofenonas, fenotiazinas, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos	Potenciación de los efectos depresores del SNC. Alteraciones de la psicomotricidad	Evitar ingesta de alcohol. Evitar conducción de vehículos
	Selegilina, rasagilina, antidepresivos IMAO e ISRS	Síndrome serotonérgico que puede ser grave. Tramadol, petidina, metadona y probablemente propoxifeno tienen efectos serotonérgicos y, en asociación con IMAO, desencadenan este síndrome	Evitar el uso concomitante
Codeína	Quinidina	Inhibe el metabolismo de codeína a morfina y disminuye su efecto analgésico	Utilizar otros analgésicos. Vigilar síntomas de toxicidad al suspender la quinidina
Petidina	Barbitúricos y fenitoína	Disminución del efecto analgésico y aumento de la toxicidad de la norpetidina	Ajustar la dosis de uno o de los dos fármacos
	Clorpromazina	Hipotensión y excesiva depresión del SNC	Vigilar estos efectos y ajustar la dosis
	IMAO	Reacciones adversas graves (síndrome serotonérgico)	Evitar. Usar morfina
Metadona	Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, fenitoína	Síndrome de abstinencia. Aumenta la eliminación de metadona por inducción enzimática	Aumentar la dosis de metadona si aparecen síntomas de abstinencia. Reajustar la dosis al retirar el inductor
	Diazepam, eritromicina, fluvoxamina, ritonavir	Aumento de la concentración de metadona. Toxicidad opioide	Evitar si es posible. Valorar posible toxicidad opioide al asociar el fármaco, o cuadro de abstinencia al retirarlo

(Continúa)

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Ansiolíticos e hipnóticos			
Benzodiazepinas en general	Carbamazepina, rifampicina	Ineficacia de la benzodiazepina al disminuir su concentración por inducción de su metabolismo	Considerar la necesidad de la asociación. Aumentar la dosis de benzodiazepina si se observa ineficacia
	Antihistamínicos, opiáceos, antidepresivos, antipsicóticos, etanol (aguda)	Aumento de la depresión del SNC, por efecto central o por inhibición del metabolismo	Advertir al paciente. Evitar alcohol. Evitar riesgos de accidente, al menos al principio
Alprazolam, midazolam, triazolam	Cimetidina, ranitidina, omeprazol, diltiazem, verapamilo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, itraconazol, delavirdina, saquinavir, zumo de pomelo	Aumento de la concentración de las benzodiazepinas prolongando la duración de la sedación, particularmente cuando se administran por vía oral. Aumenta la $C_{máx}$ y la semivida de eliminación	Evitar la asociación si no es posible reducir la dosis de la benzodiazepina. Elegir benzodiazepinas que no se metabolizan por el CYP3A4, como oxazepam, lorazepam o temazepam
Antiarrítmicos			
Amiodarona	Bloqueantes β-adrenérgicos	Bradicardia, paro cardíaco o fibrilación ventricular	Evitar la asociación. Si fuera necesario asociar un β-bloqueante, debe hacerse en el hospital y monitorizando la actividad cardíaca
	Colestiramina	Disminución de las concentraciones de amiodarona y reducción de la eficacia antiarrítmica por reducción de su circulación enterohepática	Valorar la necesidad de dosis más altas de amiodarona durante la asociación y su rectificación al retirar colestiramina para evitar toxicidad
	Antineoplásicos: ciclofosfamida, busulfán, bleomicina	Puede sumarse su potencial para producir toxicidad pulmonar	Controlar síntomas y signos de toxicidad pulmonar cuando se asocie alguno de estos antineoplásicos
	Diltiazem y verapamilo	Bradicardia y disminución del gasto cardíaco	Vigilar signos de cardiotoxicidad
	Antirretrovirales: indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir	Aumentan los efectos de la amiodarona al aumentar sus concentraciones por inhibición del CYP3A4	Vigilar el efecto antiarrítmico y valorar toxicidad
Digoxina	Diuréticos perdedores de K^+, anfotericina B	La hipopotasemia y la hipomagnesemia predisponen al desarrollo de toxicidad	Controlar la concentración sérica de K y Mg; aportarlos si es preciso. Asociar diuréticos ahorradores de K
	Amiodarona, verapamilo, diltiazem, propafenona, quinidina, macrólidos, cotrimoxazol, sulfasalazina, ciclosporina, itraconazol, omeprazol, ritonavir	Aumentan los niveles séricos de digoxina, disminuyendo el aclaramiento y algunos aumentando la biodisponibilidad. Los antagonistas del calcio suman sus efectos a la altura del nodo AV	Controlar los niveles séricos y ajustar la dosis de digoxina. Vigilar la aparición de bradicardia o de bloqueo AV
	Rifampicina	Disminución de los niveles séricos de digoxina, reduce su absorción oral por inducción de la Pgp	Vigilar niveles de digoxina y ajustar la dosis
Anticoagulantes			
Anticoagulantes orales	Salicilatos y otros AINE	Se suma la acción antiagregante. Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva (también con heparina). Los inhibidores de la COX-2 no son antiagregantes, pero pueden aumentar la hipoprotrombinemia en algunos pacientes	Evitar. Si fuera necesario un salicilato sustituir el AAS por un antiinflamatorio o utilizar un salicilato no acetilado. Indometacina, ibuprofeno o naproxeno no aumentan la hipoprotrombinemia, pero persiste el riesgo de hemorragia. Se puede probar un inhibidor de la COX-2. En cualquier caso, controlar el INR y vigilar signos de hemorragia

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Paracetamol	Aumento del INR, potencial riesgo de hemorragia	Utilizar las dosis más bajas posibles de paracetamol y controlar el INR
	Amoxicilina + ácido clavulánico	Aumento del INR y riesgo de hemorragia por destrucción de la microflora intestinal productora de vitamina K	Evitar. Si no hay otra alternativa vigilar el INR con más frecuencia y ajustar la dosis de anticoagulante, durante el tratamiento con el antibiótico y al finalizarlo
	Cefalosporinas (moxalactam, cefoperazona, cefamandol, cefotetán y cefmetazol)	Producen hipoprotrombinemia, inhibiendo la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K	Evitar estas cefalosporinas en pacientes tratados con anticoagulantes orales
	Eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, metronidazol, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol	Potenciación del efecto anticoagulante, en algunos pacientes muy marcada, debido a la inhibición del metabolismo. Además, cotrimoxazol podría desplazar al anticoagulante de su unión a las proteínas plasmáticas	Si es preciso asociarlos controlar el INR cada 2 días y ajustar la dosis del anticoagulante. El efecto de la interacción suele observarse a lo largo de la primera semana. Al retirar el antibiótico es necesario mantener el control estrecho del INR para reajustar la dosis del anticoagulante
	Cimetidina	Potenciación del efecto anticoagulante	Evitar esta asociación. Utilizar otros anti-H_2
	Omeprazol, alopurinol	En ocasiones aumentan el efecto por inhibición del metabolismo del anticoagulante	Vigilar el INR
	Clofibrato, gemfibrozilo, fluvastatina, lovastatina	Potenciación en un elevado número de pacientes. Fluvastatina inhibe el CYP2C9 y puede inhibir el metabolismo de la S-warfarina	Controlar el INR y reducir anticoagulante. Con pravastatina no se ha descrito esta interacción
	Amiodarona	Riesgo de hipoprotrombinemia y hemorragia por inhibición del metabolismo de los anticoagulantes. El hipertiroidismo (que puede producir la amiodarona) aumenta la susceptibilidad a la acción anticoagulante	Controlar el INR durante varias semanas al inicio de la asociación y durante varios meses al retirar la amiodarona
	Quinidina	Potenciación importante	Evitar esta asociación
	Sulfinpirazona	Potenciación importante por inhibición del metabolismo del anticoagulante, acción antiagregante y desplazamiento de unión a proteínas	Si es necesaria la asociación, vigilancia extrema
	Paroxetina	Aumenta el riesgo de hemorragia por mecanismo desconocido. Casos de hemorragia en voluntarios sanos	Evitar la asociación
	Fluvoxamina, sertralina	Aumento de la concentración del anticoagulante con prolongación del tiempo de protrombina, por inhibición metabólica y desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Vigilar la evolución del INR y ajustar la dosis de anticoagulante
	Hormonas tiroideas	Potencian el efecto anticoagulante	Reducir dosis de anticoagulante, vigilar el INR diariamente al inicio de la asociación

(Continúa)

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Danazol y esteroides anabolizantes	Potencian al anticoagulante y aumentan la actividad fibrinolítica. Riesgo de hemorragia aun con tiempo de protrombina normal	Evitar la asociación siempre que sea posible. Vigilar el INR y posibles signos de hemorragia
	Tamoxifeno	Aumento del efecto hipoprotrombinemiante de la warfarina	Vigilar la evolución del INR y ajustar la dosis de anticoagulante
	Vitamina E	Potenciación del efecto anticoagulante	Evitar la asociación
	Zafirlukast	Aumento del AUC de la warfarina con aumento del tiempo de protrombina	Vigilar el INR y ajustar la dosis de anticoagulante si es preciso
	Rifampicina	Reduce el efecto anticoagulante por inducción del metabolismo	Ajustar dosis según el INR. A veces es difícil conseguir un nivel adecuado de anticoagulación. Mejor, evitar la asociación. Reajustar la dosis al retirar la rifampicina
	Barbitúricos, fenobarbital, primidona	Reducen el efecto anticoagulante por inducción. Riesgo de hemorragia al retirar el inductor	Controlar el INR al introducir, retirar o cambiar la dosis de los inductores
	Fenitoína	Inicialmente aumenta la acción anticoagulante, pero en 1-2 semanas disminuye. La fenitoína puede inducir el metabolismo, desplazar al anticoagulante de su unión a proteínas e incluso producir hipoprotrombinemia por sí misma	Evitar la asociación si es posible
	Carbamazepina	Disminuye el efecto anticoagulante por inducción enzimática	Ajustar dosis según el INR, tanto al introducir como al retirar la carbamazepina
	Colestiramina	Disminuye la absorción del anticoagulante	Evitar la asociación si es posible. Distanciar la administración unas 6 h y controlar el INR para ajustar la dosis
	Antitiroideos	La acción antitiroidea reduce el catabolismo de los factores de la coagulación	Vigilar el INR al introducir, retirar o cambiar la dosis del antitiroideo
Anticonceptivos			
Anticonceptivos orales	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan	Ineficacia anticonceptiva debido a inducción enzimática. Ritonavir induce la glucuronil transferasa	Si es preciso asociarlos, recomendar un método anticonceptivo alternativo o administrar un anticonceptivo con mayor dosis de estrógeno (>35 mg de etinilestradiol)
	Cotrimoxazol	Disminuye la eficacia, se desconoce el mecanismo	Asociar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento antibiótico
Antidepresivos			
Tricíclicos	Adrenalina y otros simpaticomiméticos directos	Riesgo de hipertensión arterial y arritmias	Evitar en lo posible
	Cimetidina, diltiazem, verapamilo, fluconazol, quinidina, labetalol, ritonavir, neurolépticos	Pueden aumentar la concentración sérica del antidepresivo y aumentar sus efectos. Los neurolépticos suman la acción anticolinérgica	Vigilar la aparición de efectos adversos y reducir la dosis si es preciso. Sustituir la cimetidina por otros anti-H_2

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
	Antidepresivos ISRS	Aumentan, de manera importante en algunos casos, la concentración de tricíclico con riesgo tóxico	Reducir el tricíclico antes de asociar y medir niveles
	IMAO no selectivos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar IMAO hasta pasados 7 días de suspender el tricíclico, salvo que se inicien simultáneamente dosis reducidas. Menor riesgo con amitriptilina
	Moclobemida	Síndrome serotonérgico, que puede ser grave	No asociar. Esperar 2 semanas después de suspender el tricíclico
	Litio	Aumenta el riesgo de neurotoxicidad: temblor, ataxia, convulsiones en ancianos	Utilizar dosis más bajas de litio
	Etanol	Depresión del SNC y riesgo de íleo paralítico	No tomar bebidas alcohólicas
	Carbamazepina, fenitoína, barbitúricos	Disminuyen las concentraciones por inducción	Valorar síntomas de depresión. Los pacientes pueden requerir dosis más altas
IMAO no selectivos	Efedrina, fenilefrina, seudoefedrina, levodopa, anfetaminas, éxtasis, cocaína, alimentos con tiramina	Crisis hipertensora (cefalea, hipertensión arterial y hemorragia subaracnoidea)	Evitar la asociación
	Antidepresivos tricíclicos	Agitación, temblor, fiebre y coma	No iniciar el tricíclico hasta 2 semanas después de suspendido el IMAO
	ISRS	Síndrome serotonérgico (calambres abdominales, mioclonías, confusión, sudación, taquicardia e hipertensión)	Esperar 2 semanas después de retirar el IMAO para iniciar el ISRS
	Petidina, dextrometorfano, tramadol	Excitación, rigidez, hipo- o hipertensión, sudoración, temblor, mioclonías, coma	Evitar la asociación. La morfina tiene menos riesgo de desencadenar síndrome serotonérgico
ISRS	Triptanos antimigrañosos	Síndrome serotonérgico	Evitar la asociación. Si no es posible, vigilar la aparición de síntomas y signos serotonérgicos
	Tramadol	Riesgo de convulsiones y síndrome serotonérgico	Considerar otras opciones analgésicas. Vigilar la aparición de efectos adversos
	Ritonavir	Aumento de las concentraciones de fluoxetina por inhibición de su metabolismo. Riesgo de toxicidad	Iniciar con dosis más bajas de fluoxetina e ir aumentándolas vigilando la aparición de efectos adversos. Considerar otros antidepresivos
	IMAO no selectivos y selectivos (moclobemida, selegilina), tricíclicos, litio, hierba de San Juan	Síndrome serotonérgico	Esperar 5 semanas tras retirar el ISRS para iniciar el IMAO no selectivo, o 2 semanas para iniciar moclobemida o tricíclico. Vigilar signos serotonérgicos y suspender si aparecen
	Carbamazepina	Síndrome serotonérgico en algunos pacientes	Vigilar la aparición de efectos adversos. Posibilidad de otro antiepiléptico
Litio	AINE, clásicos e inhibidores de COX-2, diurético, IECA, ARA-II	Aumento de los niveles de litio con riesgo de toxicidad	Reducir la dosis de litio y controlar sus niveles
	Metildopa, verapamilo, diltiazem, carbamazepina	Aumentan el riesgo de neurotoxicidad sin modificar los niveles de litio	Utilizar dosis más bajas de metildopa o antagonista del calcio y vigilar la clínica de neurotoxicidad

(Continúa)

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antiepilépticos			
Fenitoína	Cimetidina, isoniazida, fluconazol, fluoxetina, sulfamidas, cotrimoxazol, fluvastatina, dicumarol, amiodarona, etanol (agudo)	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo tóxico	Controlar niveles y ajustar dosis. Evitar dosis altas de alcohol
	Fenobarbital	Efecto variable. Inicialmente puede aumentar los niveles y después reducirlos	Controlar niveles y ajustar dosis
	Salicilatos	Desplazan la unión a proteínas	Controlar niveles y ajustar dosis
	Rifampicina, vigabatrina	Disminuyen los niveles séricos de fenitoína	Controlar niveles y ajustar dosis
	Antiácidos y nutrición enteral (sonda)	Disminuyen los niveles de fenitoína	Separar la administración del antiácido al menos 2 h. Con nutrición enteral mejora la biodisponibilidad dando la dosis en una única toma separada
	Etanol (crónico)	Disminuyen los niveles en bebedores importantes	Mantener ingesta moderada, controlar niveles
Fenobarbital	Rifampicina	Disminución de los niveles de fenobarbital	Controlar la evolución de los niveles, inicialmente a los 4-6 días de la asociación. Ajustar la dosis basándose en los niveles
	Fenitoína y ácido valproico	Aumentan los niveles de fenobarbital	Controlar niveles y ajustar dosis
	Etanol	La intoxicación aguda aumenta los niveles por inhibición del metabolismo. Crónicamente tiene efecto inductor. Se suman los efectos en el SNC	Evitar la asociación, controlar niveles
Carbamazepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamazepina y aumentan la de 10,11-epoxicarbamazepina	Controlar niveles y ajustar la dosis al introducirla, retirarla o cambiarla
	Ácido valproico, lamotrigina	Aumentan las concentraciones de 10,11-epoxi con toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis
	Isoniazida, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumento de concentraciones y toxicidad, en muchos casos por inhibición metabólica. Con isoniazida, la toxicidad aparece con dosis superiores a 200 mg/día al primer o segundo día de asociación. La fluoxetina puede producir parkinsonismo y síndrome serotonérgico	Controlar niveles y ajustar dosis. Valorar otros antibióticos y antagonistas del calcio
Ácido valproico	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina	Disminución de los niveles por inducción enzimática	Controlar niveles y ajustar dosis, o cambiar de fármaco
	Salicilatos	Aumentan la fracción libre de ácido valproico	Vigilar
Lamotrigina	Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína	Reducción de los niveles de lamotrigina	Controlar niveles y ajustar dosis
	Ácido valproico	Aumento de los niveles y riesgo de toxicidad	Controlar niveles y ajustar dosis. Vigilar toxicidad

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antihipertensores			
Todos los antihipertensores	AINE	Disminuyen el efecto hipotensor	Controlar la cifra de presión arterial y, si es necesario, aumentar la dosis de hipotensor. El sulindaco es el que menos interfiere
IECA	Diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+ y cotrimoxazol	Aumentan el riesgo de hiperpotasemia, particularmente en pacientes con insuficiencia renal	Evitar esta asociación. Controlar las cifras de potasio sérico
	Azatioprina	Aumenta el riesgo de neutropenia	Controlar leucocitos. La neutropenia aparece hacia los 3 meses
	Diuréticos de asa	Se potencia el efecto hipotensor	Utilizar dosis más bajas y vigilar la presión arterial
Bloqueantes β-adrenérgicos	Diltiazem, verapamilo, disopiramida, flecainida	Disminución de la contractilidad cardíaca y de la velocidad de conducción AV	Emplear dosis más bajas. Vigilar la aparición de insuficiencia ventricular o bradiarritmia. No asociar en pacientes con enfermedad del seno, bradicardia sinusal o bloqueo AV
	Glucósidos cardiotónicos	Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV	Controlar ECG
	Cimetidina, ritonavir, fluoxetina	Aumentan la concentración sérica y los efectos de alprenolol, metoprolol, propranolol y oxprenolol	Sustituir cimetidina por otros del mismo grupo. El atenolol puede ser una alternativa
Bloqueantes de los canales del calcio	Ketoconazol, itraconazol, fluconazol	Aumento de las concentraciones de felodipino	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, reducir la dosis
	Delavirdina	Aumento del efecto de las dihidropiridinas	
	Cimetidina	Aumento de concentraciones séricas y efectos del verapamilo, diltiazem y nifedipino. Disminuye su aclaramiento y aumenta su biodisponibilidad	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, reducir la dosis del antagonista del calcio o cambiar de anti-H_2 (la ranitidina aumenta también la biodisponibilidad de las dihidropiridinas)
	Rifampicina	Disminución importante de los niveles séricos y del efecto de los antagonistas del calcio	Evitar la asociación. Utilizar otros antihipertensores
	Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína	Disminución del efecto del verapamilo y nifedipino por inducción enzimática	Vigilar la presión arterial y, si es preciso, aumentar la dosis del antagonista del calcio
Bloqueantes α-adrenérgicos	Bloqueantes β-adrenérgicos, IECA, bloqueantes de los canales del calcio, etanol	Aumentan el efecto hipotensor, pueden desencadenar síncope como efecto de primera dosis del α-bloqueante	Iniciar la asociación con dosis bajas, advertir al paciente de las precauciones que debe tomar en la primera dosis y vigilar la presión arterial. Evitar la ingesta de alcohol
Antihistamínicos			
Loratadina	Ketoconazol, eritromicina, cimetidina	Riesgo de sedación	Advertir al paciente y vigilar si aparece sedación
Terfenadina, astemizol	Macrólidos, ketoconazol, fluvoxamina, indinavir, ritonavir, saquinavir	Arritmias por inhibición metabólica de CYP3A4 y aumento de concentración	Evitar la asociación. Loratadina o cetirizina son posibles alternativas en la asociación con fluvoxamina
Antihistamínicos sedantes (prometazina, difenhidramina, clorfeniramina)	Hipnóticos y etanol	Depresión del SNC con afectación de la psicomotricidad y de la capacidad de respuesta	Evitar la ingesta de alcohol. No realizar actividades con riesgo de accidente, al menos al inicio del tratamiento

(Continúa)

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Antiinfecciosos			
Ampicilina y amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea	Evitar la asociación
Cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, cefotetán y moxalactam)	Etanol	Reacción tipo disulfiram	No tomar alcohol durante el tratamiento y hasta 2-3 días después de finalizarlo
Aminoglucósidos	Vancomicina, anfotericina B, cefalotina, clindamicina y ciclosporina	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y, en el caso de vancomicina, también de la ototoxicidad	Vigilar la función renal si es necesaria la asociación. Controlar las concentraciones séricas de vancomicina y aminoglucósidos
	AINE	Disminuyen el aclaramiento renal de aminoglucósidos con riesgo de nefrotoxicidad en neonatos pretérmino y en ancianos	Controlar niveles de aminoglucósidos y ajustar las dosis si es necesaria la asociación
	Diuréticos de asa	Aumenta el riesgo de ototoxicidad en pacientes con insuficiencia renal	Si es preciso asociarlos, mantener la dosis mínima eficaz y vigilar la función renal y auditiva
Macrólidos	Etanol	Disminuye la absorción de la eritromicina	Evitar la asociación
	Cimetidina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir	Inhiben el metabolismo de la eritromicina, claritromicina y troleandomicina. Con cimetidina se han observado casos de sordera reversible	Vigilar la aparición de efectos adversos
Fluoroquinolonas	Antiácidos, didanosina, sulfato ferroso, cinc y sucralfato	Disminuyen la absorción del antibiótico con riesgo de ineficacia. La leche, el yogur y la alimentación enteral también pueden reducir la absorción	Evitar la asociación siempre que sea posible, o distanciar la administración entre los fármacos 2-4 h
		La didanosina lleva un tampón que es quelante para las fluoroquinolonas	Administrar la quinolona en primer lugar
Cotrimoxazol	Ritonavir	Acelera la eliminación de sulfametoxazol, por inducción enzimática	Vigilar la posible ineficacia antiinfecciosa
	Indinavir	Disminuye la eliminación de trimetoprima	Vigilar si aparecen efectos adversos
Rifampicina	Antiácidos, didanosina	Disminuyen la absorción de rifampicina	Administrar 2 h después de la rifampicina
	Cotrimoxazol	Aumento en los niveles de rifampicina	Vigilar efectos adversos
	Fenobarbital	Disminución importante de la concentración de rifampicina, por inducción enzimática	Aumentar las dosis de rifampicina
Rifabutina	Claritromicina, fluconazol, itraconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir	Aumentan los niveles de rifabutina, con riesgo de uveítis y poliartralgia, toxicidad hepática o de médula ósea. Además, la rifabutina reduce la concentración de claritromicina	No asociar rifabutina con claritromicina. En los demás casos, reducir la dosis de rifabutina al 50-75% o considerar otra alternativa
	Delavirdina	Toxicidad por rifabutina; además, la rifabutina induce el metabolismo de la delavirdina	Evitar la asociación

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Isoniazida	Rifampicina	En acetiladores lentos aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, porque la rifampicina induce el metabolismo a hidrazina que es hepatotóxica	Controlar la evolución de la función hepática
	Hidróxido de Al	Disminución de la absorción de isoniazida	Administrar la isoniazida al menos 1 h antes que los antiácidos
	Metilprednisolona	Disminución de la concentración de isoniazida, probablemente por inducción metabólica. Los acetiladores rápidos tienen más riesgo de interacción	Aumentar la dosis de isoniazida
Metronidazol	Etanol, tinturas orales o medicamentos i.v. que contienen etanol como excipiente (cotrimoxazol, diazepam, nitroglicerina, fenobarbital, fenitoína), ritonavir	Reacción tipo disulfiram	Evitar la ingesta de alcohol. Vigilar si aparece la reacción cuando se asocien fármacos cuyo excipiente lleve etanol
Ketoconazol, itraconazol	Antiácidos, anti-H_2, omeprazol, sucralfato, didanosina	Menor eficacia antifúngica por disminución de la absorción, al elevar el pH gástrico	Administrar el ketoconazol o itraconazol 2 h antes que los antiácidos, el sucralfato o la didanosina. Si es preciso, asociar con anti-H_2 o bloqueantes de la bomba de protones, administrar el antifúngico con bebidas ácidas
Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	Rifampicina, fenitoína, carbamazepina	Fracaso del tratamiento antifúngico al disminuir sus niveles por inducción metabólica	Si se precisa la asociación, utilizar dosis más altas del antifúngico
Antimigrañosos			
Alcaloides ergóticos	Eritromicina, troleandomicina, delavirdina, inhibidores de la proteasa, voriconazol	Ergotismo agudo, hipertensión y vasoespasmo, que puede llevar a la amputación	Evitar la asociación
	Triptanos	Riesgo de excesiva vasoconstricción	No se pueden administrar triptanos hasta pasadas 24 h de la supresión de alcaloides ergóticos
Hipocolesterolemiantes			
Estatinas	Colestiramina, colestipol	Disminución del efecto por disminución de la absorción	Administrar la estatina 2 h antes o 4-6 h después de la resina
	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína	Disminución del efecto por inducción de CYP3A4, afecta de manera importante a simvastatina y lovastatina, e inducción o competición por CYP2C9 que afecta, en menor grado, a fluvastatina y atorvastatina	Elegir estatinas con menos interacción: pravastatina. Vigilar las cifras de colesterol
Simvastatina, lovastatina, atorvastatina	Niacina, gemfibrozilo	Riesgo de rabdomiólisis	Evitar la asociación
	Amiodarona, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, diltiazem, mibefradil, nefazodona, verapamilo, nelfinavir, ritonavir, telitromicina, tacrolimus, ciclosporina, zumo de pomelo	Riesgo de rabdomiólisis. Aumento importante del AUC de simvastatina. Casos de rabdomiólisis con lovastatina y simvastatina	Evitar esta asociación. Pravastatina y fluvastatina son una alternativa con menos riesgo de interacción. Controlar la CPK sérica y la aparición de dolor muscular

(Continúa)

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Hipoglucemiantes, antidiabéticos orales			
Sulfonilureas	β-bloqueantes	Ocultan ciertos síntomas de hipoglucemia, retrasan la recuperación de la hipoglucemia y pueden desencadenar hipertensión	Preferible un cardioselectivo, si es necesario
	Antiácidos, anti-H_2, omeprazol	Aumenta la absorción de tolbutamida, glibenclamida y glipizida, con producción de hipoglucemia	Si no se puede evitar la asociación, vigilar posible hipoglucemia
	Salicilatos	Aumenta la acción hipoglucemiante, particularmente de la clorpropamida	Evitar asociación y controlar síntomas
	Clofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo	Hipoglucemia, en algunos casos grave	Vigilar la glucemia y la sintomatología
	Fluoxetina e IMAO no selectivos	Aumento del efecto hipoglucemiante	Controlar la glucemia al asociar el antidepresivo
	Cotrimoxazol, sulfamidas, sulfinpirazona	Hipoglucemia. Disminuyen la eliminación de tolbutamida, clorpropamida, glipizida y glibenclamida	Evitar la asociación
	Rifampicina	Casos de hipoglucemia al retirar el antibiótico. La rifampicina disminuye el efecto y hace que se aumente la dosis del hipoglucemiante	Reajustar la dosis de sulfonilurea al retirar rifampicina. Cuando se inicie tratamiento con este antibiótico, advertir al paciente de las consecuencias de la retirada
Repaglinida, nateglinida	Gemfibrozilo, trimetoprima	Gemfibrozilo aumenta el AUC de repaglinida hasta ocho veces, con claro riesgo de hipoglucemia. Ambos fármacos aumentan las concentraciones, inhibiendo el metabolismo por el CYP2C8	Evitar la asociación con gemfibrozilo. Utilizar otro tipo de hipocolesterolemiante y, si fuera necesario utilizar gemfibrozilo, utilizar un hipoglucemiante que no se metabolice por el CYP2C8, como glipizida o tolbutamida. Vigilar la clínica de hipoglucemia
	Claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, ciclosporina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol	Aumentan las concentraciones y los efectos de las glínidas, particularmente repaglinida, por inhibición del CYP3A4	Es preferible utilizar un hipoglucemiante que no se metabolice por el CYP3A4, como glipizida o gliburida. Vigilar la glucemia y los síntomas de hipoglucemia
	Rifampicina	Reduce las concentraciones del antidiabético por inducción enzimática	Controlar la glucemia tanto al introducir como al retirar la rifampicina. Vigilar la ineficacia al comienzo y la toxicidad al retirar
Metformina	Cimetidina, procainamida, trimetoprima	Riesgo de acidosis láctica en caso de insuficiencia renal. Cimetidina inhibe la secreción tubular de metformina, aumenta así su concentración y sus efectos	Vigilar posibles efectos adversos. Utilizar famotidina en lugar de cimetidina
Pioglitazona	Gemfibrozilo, trimetoprima, fluvoxamina	Aumentan las concentraciones de las glitazonas por inhibición del CYP2C8. Riesgo de hipoglucemia	En la asociación con gemfibrozilo, se recomienda reducir un 50% la dosis de las glitazonas. En todos los casos, vigilar la glucemia y los síntomas de hipoglucemia
	Rifampicina	Ineficacia de las glitazonas por inducción de su metabolismo (CYP2C8 + CYP2C9)	Vigilar la glucemia, aumentar la dosis de glitazonas según necesidades al asociar rifampicina. Estrecha vigilancia al retirar la rifampicina y reducción de la dosis de glitazonas para evitar toxicidad

Tabla 10-1 Interacciones farmacológicas de importancia clínica *(cont.)*

Fármaco interferido	Fármaco desencadenante	Posibles consecuencias	Prevención de la interacción y/o control de sus consecuencias
Neurolépticos			
Clozapina	Eritromicina, fluvoxamina	Aumento de los niveles séricos de clozapina y toxicidad. Riesgo de convulsión. Fluvoxamina inhibe el CYP1A2, enzima implicada en el metabolismo de la clozapina	Evitar la asociación o reducir la dosis de clozapina a la mitad. Elegir un ISRS distinto de fluvoxamina
Pimozida	Claritromicina	Aumento del AUC y prolongación del espacio Q-T. Riesgo de muerte súbita	Asociación contraindicada
Clorpromazina, tiotixeno, tioridazina	Propranolol	Aumentan las concentraciones de las fenotiazinas, y estas las del propranolol por inhibición del metabolismo. Riesgo de reacciones adversas	Utilizar β-bloqueantes de eliminación renal. Si fuera necesaria la asociación con propranolol, utilizar dosis más bajas de ambos

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; anti-H_2: antihistamínico H_2; COX-2: ciclooxigenasa-2; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; INR: *International Normalized Ratio;* ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

3. Fármacos implicados más frecuentemente

La importancia de una interacción depende tanto de los fármacos empleados como de la enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende de la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas; si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad, si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

3.1. Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción

a) Los que muestran una alta afinidad a proteínas y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación (p. ej., muchos antiinflamatorios no esteroideos).
b) Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan (p. ej., algunos antiepilépticos, rifampicina) o porque lo inhiben (p. ej., omeprazol, macrólidos, antifúngicos azólicos, metronidazol, diltiazem).
c) Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos (p. ej., diuréticos, aminoglucósidos).

3.2. Fármacos que potencialmente son objeto de interacción

Los fármacos que con más frecuencia provocan un efecto no deseado porque sufren la acción del desencadenante suelen ser:

a) Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la concentración producen grandes cambios en el efecto, lo que es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco.
b) Los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables.
c) Aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción. Tal es el caso de los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, así como diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC).

4. Detección y prevención de las interacciones

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello es útil seguir las siguientes reglas prácticas:

a) Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial los que más se utilizan.
b) Tener en cuenta de forma especial las interacciones causantes de situaciones más graves (crisis hipertensoras, descenso brusco de la presión arterial, hemorragias, convulsiones, arritmias, hipoglucemia).
c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas (p. ej., inhibidores de la monoaminooxidasa con inhibidores de la recaptación de serotonina).
d) Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede facilitar una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).
e) Reducir siempre al mínimo el número de medicamentos administrados.
f) Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico o falta de respuesta).
g) Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.
h) Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos, inmunodepresores).

i) Sustituir el fármaco desencadenante/interferido por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina; pravastatina en lugar de simvastatina, lovastatina o atorvastatina, si se tienen que asociar fármacos inhibidores del CYP3A4).

II. Interacciones farmacológicas de interés clínico

Es relativamente fácil, desde un punto de vista académico, delimitar la trascendencia clínica de las múltiples interacciones farmacológicas que se describen: tienen o no consecuencias para el paciente. Sin embargo, al situarnos ante los pacientes concretos que reciben tratamiento con fármacos cuya interacción es potencialmente grave, se nos plantea un dilema difícil de resolver: por una parte, debemos evitar las graves consecuencias de la posible interacción y, por otra, evitar una reacción sistemática, modificando el tratamiento en todos los casos en que se prescribe la asociación, pues, aunque la interacción se produzca solo en un porcentaje de casos *a priori* no siempre identificables, se va a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana. En este sentido, la tabla 10-1 no pretende ser exhaustiva sino recoger ejemplos de interacciones seleccionadas por la mayor frecuencia con que provocan alteraciones clínicas o requieren modificaciones en el tratamiento, atendiendo a la frecuencia de uso de los fármacos por la población general.

El conocimiento de los mecanismos de producción de las interacciones farmacológicas ayudará a perfilar el criterio de actuación más adecuado a cada caso. A continuación se describen algunas interacciones clasificadas según el mecanismo.

1. Interacciones de carácter farmacocinético

1.1. Absorción

Las interacciones en la absorción gastrointestinal se deben a diferentes causas: cambios en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos y alteraciones en el metabolismo o el transporte por la glucoproteína P a nivel intestinal. Sin embargo, salvo algunas excepciones, la importancia clínica en conjunto es escasa.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso, cambiará la $C_{máx}$, lo cual solo es importante si se busca un efecto rápido del fármaco (p. ej., analgésicos o hipnóticos) o para fármacos con semivida muy corta. En el segundo caso, se modifica la concentración estable.

El vaciamiento gástrico y, en consecuencia, la absorción intestinal, son ralentizados por los opioides y por los fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas. Los fármacos procinéticos (metoclopramida, domperidona) aceleran el vaciamiento gástrico de otros fármacos, y reducen así su $T_{máx}$ y aumentan su $C_{máx}$, pero la cantidad total absorbida no varía. Las resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol) forman complejos no absorbibles con warfarina, digoxina y otros. Los antiácidos también pueden interferir en la absorción de algunos fármacos (v. cap. 4). En general, este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos el tiempo suficiente.

La inhibición del citocromo P450 y/o de la glucoproteína P aumenta la biodisponibilidad oral de midazolam, felodipino, ciclosporina y otros, contribuyendo al aumento en el área bajo la curva (AUC) que se observa en estas interacciones.

1.2. Distribución

Los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas; en consecuencia, aumenta la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual, en teoría, puede acompañarse de un aumento en sus efectos. En la práctica, las interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suelen tener consecuencias clínicas. Solo los fármacos cuya unión a proteínas es elevada (el 90% o más) y cuyo volumen de distribución es pequeño pueden llegar a ser objeto de interacción por este mecanismo. Sin embargo, hay que tener presente que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco, por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio (v. cap. 4).

Pueden ser objeto de este tipo de interacción la warfarina (unión a proteínas del 99%; V_d: 9 L), la tolbutamida (unión a proteínas del 96%, V_d: 10 L) y la fenitoína (unión a proteínas del 90%; V_d: 35 L). Estos fármacos, que dependen del metabolismo hepático para su eliminación, tienen una fracción de extracción hepática pequeña, por lo que su aclaramiento depende de la fracción libre en plasma y aumenta de forma proporcional al aumento de fracción libre. Así, como consecuencia de la interacción, se llega a un nuevo equilibrio en que la concentración de fármaco libre es igual a la que había antes de ser desplazado de la unión a proteínas, la concentración total de fármaco es menor, pero la fracción de fármaco libre es mayor (no se debe ajustar la dosis de acuerdo con la concentración total, sino en función de la respuesta clínica y, si es posible, determinando la concentración de fármaco libre). Como fármacos que producen desplazamiento suelen comportarse los salicilatos, las sulfamidas y el valproato.

Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al variar su grado de ionización.

Un último tipo de interacción tiene lugar en ciertos tejidos o células cuando los fármacos dificultan la penetración o la salida de otros en su zona específica de acción, lo que en unos casos impide y en otros favorece que ejerzan su efecto.

La rifampicina inhibe la entrada de warfarina al hepatocito y, aunque este no es el mecanismo fundamental de la interacción entre estos dos fármacos, se suma al efecto inductor de la rifampicina para disminuir la eficacia del anticoagulante. Los fármacos inhibidores de la glucoproteína P y otros transportadores de membrana (v. cap. 3 y 4) bloquean el transporte de algunos fármacos antineoplásicos hacia el exterior de la célula, facilitando así su acción en el interior celular (v. cap. 59); además, pueden aumentar la distribución al SNC de digoxina, ondansetrón, domperidona, ciclosporina, vimblastina y otros, bloqueando la glucoproteína P de la barrera hematoencefálica.

1.3. Biotransformación

Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica. Se deben a que algunas enzimas que metabolizan fármacos pueden ser inducidas o inhibidas por otros fármacos (v. cap. 5).

La estimulación del metabolismo de los fármacos aumenta su aclaramiento y, en consecuencia, disminuye su concentración en la fase estacionaria y su eficacia terapéutica. El proceso de inducción es gradual tanto en su inicio, al introducir el fármaco inductor, como en su desaparición, al retirar dicho fármaco. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco inductor; el proceso se prolonga en el tiempo con inductores de semivida larga, como el fenobarbital, en relación con inductores de semivida corta, como la rifampicina.

La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su semivida y su nivel estable, aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que produzca toxicidad. La mayoría de las interacciones por inhibición enzimática afectan el sistema de oxidasas del citocromo P450 (CYP); los fármacos inhibidores pueden afectar a una isoenzima concreta del sistema sin afectar las demás. En el

capítulo 5 (v. tabla 5-2) se exponen los inductores e inhibidores de los diversos CYP. El proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable. Las isoenzimas que con mayor frecuencia se han visto implicadas en interacciones adversas son CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A (v. cap. 5). Otras enzimas, cuya inhibición es fuente de interacción, son la xantinooxidasa, la alcohol deshidrogenasa o la monoaminooxidasa.

1.4. Excreción renal

La interferencia tiene lugar principalmente en los mecanismos de transporte en el túbulo renal. Aparte de esto, los cambios en el pH de la orina pueden modificar el grado de ionización de los fármacos y alterar así la intensidad de los procesos de reabsorción pasiva (v. cap. 4).

La probenecida inhibe la secreción de penicilina; la quinidina, la amiodarona y el verapamilo, que bloquean la glucoproteína P en el túbulo renal, inhiben la secreción tubular de digoxina, pudiendo elevar su nivel plasmático, con el consiguiente peligro de intoxicación digitálica. Los salicilatos inhiben la secreción activa de metotrexato, aumentando su toxicidad. Los diuréticos, al inhibir la reabsorción de sodio, favorecen la retención de litio; la furosemida reduce la eliminación de gentamicina y aumenta su toxicidad.

1.5. Moléculas de transporte

Vista la importancia de la función de las moléculas de transporte en los procesos farmacocinéticos, las modificaciones que se realicen sobre ellas pueden tener consecuencias que repercutirán sobre los efectos finales de los fármacos. Estas proteínas pueden ser inducidas o inhibidas por fármacos. La inducción de la glucoproteína P puede significar una reducción de la absorción intestinal y de la correspondiente biodisponibilidad, o un aumento en el aclaramiento renal o biliar de otro fármaco. Además, puede ocurrir que el fármaco inductor de la glucoproteína P favorezca de forma simultánea la inducción del CYP3A4. La inhibición de la glucoproteína P, por el contrario, puede significar una reducción en el aclaramiento renal de otro fármaco, o un incremento en su absorción, o un aumento en la eficacia al impedir que el fármaco sea expulsado de sus células diana (p. ej., el caso de algunos antineoplásicos).

2. Interacciones de carácter farmacodinámico

2.1. En receptores farmacológicos

Las interacciones son múltiples conforme se van identificando los receptores de los diversos grupos farmacológicos y de elementos endógenos, y se van obteniendo antagonistas cada vez más específicos (v. caps. 2 y 3). El lector las irá analizando a lo largo de los diversos capítulos.

2.2. Por sinergias funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas.

a) *En el sistema nervioso central.* Se observan con frecuencia situaciones de sinergia de efectos depresores: anestésicos y opioides; hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolépticos y opioides; neurolépticos y anestésicos. Sinergias de efectos estimulantes: antidepresivos, anfetaminas e IMAO; levodopa, anfetaminas e IMAO. Existen también antagonismos funcionales: neurolépticos y anfetaminas, neurolépticos y levodopa.

b) *En el aparato circulatorio.* Son muy útiles las sinergias entre fármacos antihipertensores, por acción a distintos niveles o por suprimir mecanismos compensadores. Igualmente, las sinergias entre fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos o entre fármacos antiarrítmicos por acción a distintos niveles. En relación con los cardiotónicos, algunas sinergias pueden favorecer la toxicidad; por ejemplo, los diuréticos que facilitan la pérdida de K^+ o los adrenérgicos que aumentan la sensibilidad a las arritmias.

c) *En el sistema renal y endocrino.* Es posible reducir la pérdida de K^+ que algunos diuréticos producen mediante la acción de otros diuréticos que retienen K^+. La acción hipoglucemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos (tiazidas, esteroides corticales y anticonceptivos orales) o incrementada por otros (β-bloqueantes).

d) *En la terapia anticoagulante.* Se provocan acciones sinérgicas entre anticoagulante, antiagregante, fármacos que reducen la flora bacteriana intestinal y su producción de vitamina K.

e) *En la terapia antineoplásica.* Se producen importantes sinergias al administrar fármacos que actúan por mecanismos distintos y en momentos diferentes del ciclo celular.

f) *En la terapia antiinfecciosa.* Aunque es preferible administrar antibióticos específicos en función del germen patógeno, existen asociaciones muy bien fundamentadas que actúan por mecanismos sinérgicos. Serán analizadas en los correspondientes capítulos.

En la tabla 10-1 se exponen las interacciones que se considera que tienen mayor trascendencia clínica para su rápida localización. A lo largo de los capítulos del libro se indicarán las interacciones de los distintos grupos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. Am Fam Physician 2000;61:1745-54.

Anónimo. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. Inf Ter Sist Nac Salud 2011;35:124-8.

Hansten PD, Horn JT, editors. Drug interactions, analysis and management. St. Louis-Missouri: Facts and Comparison; 2010.

Hennessy S, Flockhart DA. The need for translational research on drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther 2012;91:771-3.

Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety 2007;30:911-8.

Lin JH, Lu AYH. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:535-67.

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. Clin Pharmacol Ther 1977;22:322.

Modok S, Mellor HR, Callaghan R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. Curr Opin Pharmacol 2006;6:350-4.

Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2006;80:565-81.

Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Houston JB, Tremaine LM. In vitro cytochrome P450 inhibition data and the prediction of drug-drug interactions: qualitative relationships, quantitative predictions, and the rank-order approach. Clin Pharmacol Ther 2005;78:582-92.

Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. J Clin Pharmacol 2011;51:1043-50.

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption. Combined role of cytochrome P4503A and P glycoprotein. Clin Pharmacokinet 2000;40:159-68.

Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica 2008;38:802-32.

Capítulo 11

Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología

C. Avendaño y J.A. Armijo

I. Desarrollo y autorización de nuevos medicamentos

Los medicamentos están sometidos, en España, en la Unión Europea (UE) y en todos los países desarrollados, a un régimen estricto de evaluación y autorización oficial que debe superarse de forma previa a su comercialización como medicamento. Esta intervención de las administraciones públicas está recogida en una normativa que se desarrolló a lo largo del siglo xx, en respuesta a la demanda de la sociedad de que exista una autoridad sanitaria que vele por que los medicamentos que se comercializan y promocionan con una determinada indicación lo hagan con las debidas garantías de eficacia, calidad, seguridad e información.

El desarrollo de la legislación sobre autorización de medicamentos está íntimamente ligado a algunos sucesos desgraciados, relacionados con los medicamentos, y que en su momento impulsaron la adopción de medidas para evitar que tales tragedias pudieran repetirse en el futuro. Uno de estos sucesos históricos ocurrió en 1937, cuando en Estados Unidos se comercializó un elixir de sulfamida que incluía dietilenglicol como excipiente, una sustancia con importante toxicidad. El resultado fue la muerte de 107 personas, la mayoría de ellos niños. El segundo hecho histórico que debe mencionarse fue la tragedia de la focomelia producida por talidomida (v. cap. 7). Se estima que hubo en Europa decenas de miles de niños nacidos con secuelas de la talidomida. Esta tragedia motivó una revisión de las garantías exigidas por las autoridades antes de permitir la comercialización de un nuevo medicamento y estuvo en la base de la aparición inmediata y sucesiva de nueva legislación estadounidense y europea (nueva ley de medicamentos de 1962 en Estados Unidos, Medicines Act de 1968 en el Reino Unido) y legislaciones posteriores, como el primer procedimiento reglamentado de autorización de medicamentos en España, en el año 1973. Es en estas legislaciones de los años sesenta y setenta cuando aparece por primera vez la exigencia, al propietario del medicamento, de que presente ante las autoridades un cuerpo sólido de datos con estudios toxicológicos, estudios clínicos de eficacia, descripción de reacciones adversas, farmacocinética, etc. Posteriormente, otros hechos han ocasionado múltiples revisiones de la legislación, como las referidas a acelerar el acceso precoz a medicamentos necesarios (la epidemia de VIH) o diversos problemas de seguridad de los medicamentos que han llevado a la revisión de los métodos para el seguimiento constante del beneficio-riesgo de los medicamentos tras su autorización, y a aumentar las garantías de transparencia y acceso público a la información en materia de medicamentos.

La legislación europea y española asignan esta responsabilidad reguladora y de supervisión a organismos públicos independientes, de carácter científico-técnico, de ámbito estatal, que, antes de autorizar un nuevo medicamento, evalúan toda la información obtenida en el proceso de investigación y desarrollo del medicamento, tanto la información publicada en medios científicos como la no publicada o confidencial de la compañía farmacéutica fabricante o propietaria del medicamento. En España, el organismo que tiene asignada esta responsabilidad es la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** (AEMPS).

El proceso de obtención de un nuevo medicamento se inicia con la investigación o descubrimiento de un nuevo principio activo y se continúa con el proceso de desarrollo, que persigue demostrar que se dispone de las suficientes garantías sobre la calidad del producto (procedimiento de fabricación, impurezas, estabilidad y caducidad, etc.) y sobre su eficacia terapéutica, así como de un conocimiento razonable sobre su perfil de riesgos o reacciones adversas a partir de los estudios realizados en seres humanos. Este proceso de investigación y desarrollo se realiza por parte de las compañías farmacéuticas, a menudo en colaboración con otras instituciones e investigadores, y está también sujeto a un régimen de vigilancia por parte de la AEMPS, con el fin de proteger los derechos de las personas participantes y, al mismo tiempo, garantizar la credibilidad de los datos obtenidos.

Cuando, finalmente, las autoridades reguladoras emiten una autorización de comercialización, esta supone la declaración pública de que las autoridades sanitarias consideran que los beneficios o eficacia terapéutica de ese medicamento son superiores a los riesgos esperados por su administración. Este aval al medicamento se otorga para su uso de acuerdo con determinadas instrucciones de uso que las propias autoridades autorizan y se recogen en la llamada *ficha técnica* oficial del medicamento (v. cap. 12, tabla 12-2).

1. Investigación y desarrollo de un nuevo medicamento

La identificación o descubrimiento de nuevo fármaco o principio activo utiliza múltiples fuentes de conocimiento y herramientas: aislamiento de sustancias activas de origen vegetal o animal, identificación de nuevas dianas terapéuticas mediante investigación básica, síntesis química junto con herramientas de diseño molecular o de cribado farmacológico, síntesis de anticuerpos, hormonas u otras proteínas con actividad biológica mediante tecnología recombinante o, más recientemente, utilización de células vivas (terapia celular) o vectores virales que modifiquen la dotación genética de determinadas células del cuerpo (terapia génica) (v. cap. 73). En ocasiones, se parte de un fármaco previo, se analiza la relación entre estructura y actividad, y se modifica la estructura sintetizada para aumentar su eficacia, reducir la toxicidad o mejorar sus características farmacocinéticas. A veces, el descubrimiento de nuevos fármacos se ha realizado de forma accidental, al identificar un efecto inesperado en un medicamento (p. ej., el caso del sildenafilo, inicialmente previsto como antianginoso, pero desarrollado luego para la disfunción

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

eréctil del varón a raíz de la observación de sus efectos inesperados en los primeros voluntarios que recibieron el fármaco).

El nuevo fármaco descubierto debe someterse a un proceso de desarrollo por el que se genere la información necesaria para convertirse en un medicamento autorizado. Este proceso incluye un desarrollo químico-farmacéutico o biológico, un desarrollo preclínico y un desarrollo clínico o desarrollo en seres humanos (figs. 11-1 y 11-2).

El *desarrollo químico-farmacéutico o biológico* se refiere a los aspectos de calidad del medicamento. Persigue la obtención de una forma farmacéutica y excipientes óptimos para el uso terapéutico del producto, así como el desarrollo de los procesos de fabricación, la identificación de impurezas, el establecimiento de las especificaciones de calidad del futuro medicamento o de sus condiciones de estabilidad y caducidad.

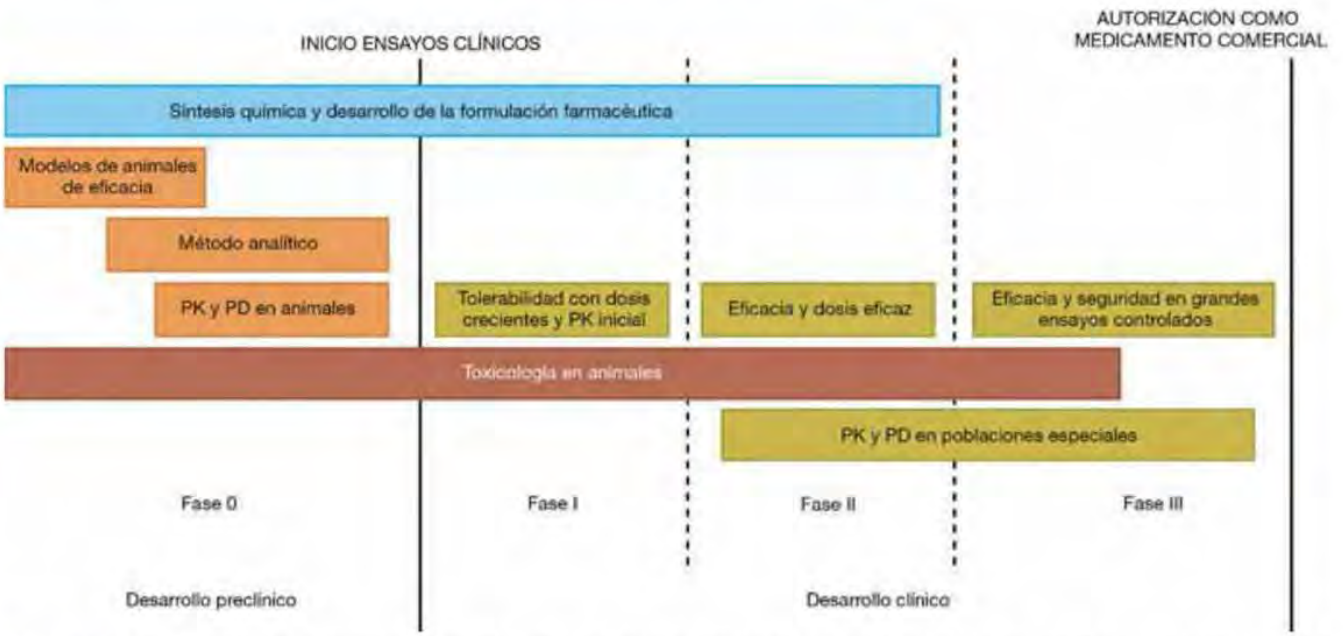


Figura 11-1 Fases del desarrollo de nuevos fármacos. PD: estudios farmacodinámicos; PK: estudios farmacocinéticos. *(Modificado de Atkinson et al., 2007.)*

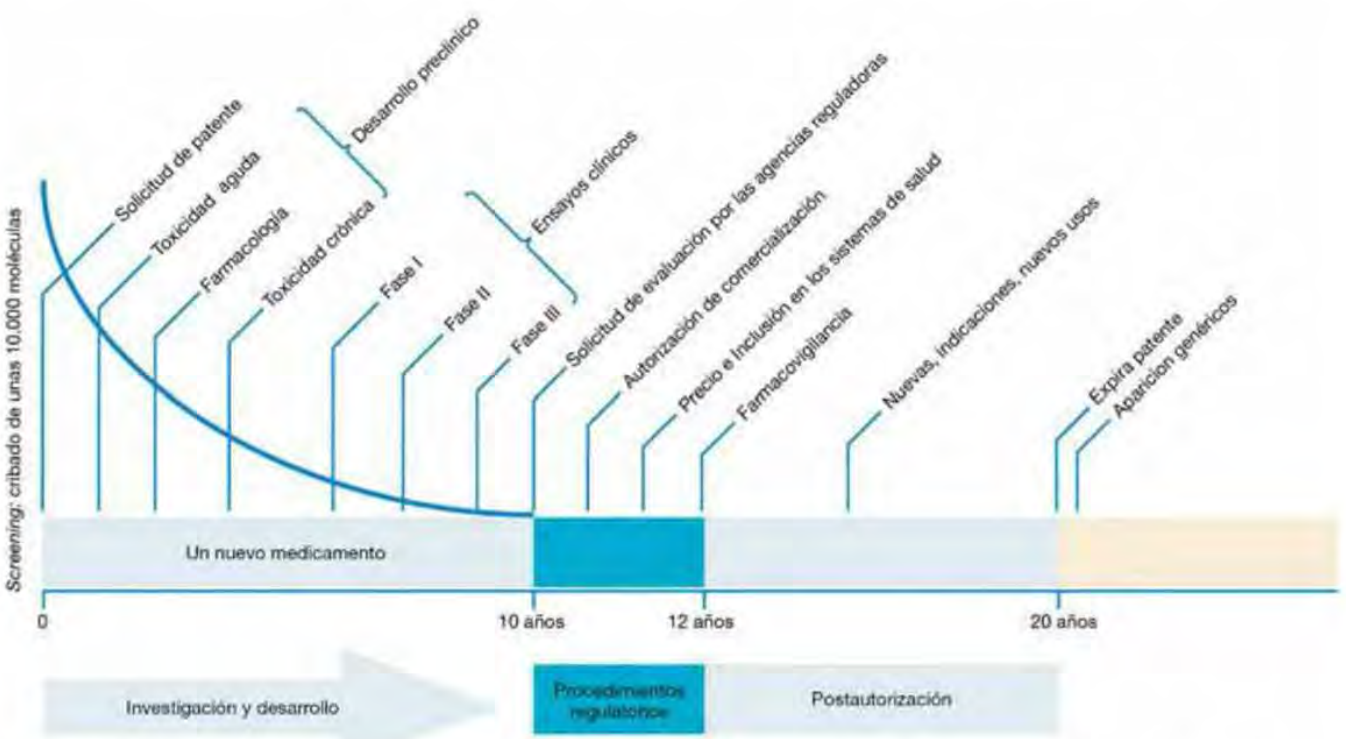


Figura 11-2 Investigación y desarrollo de un medicamento. *(Modificado a partir de EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data, 2012.)*

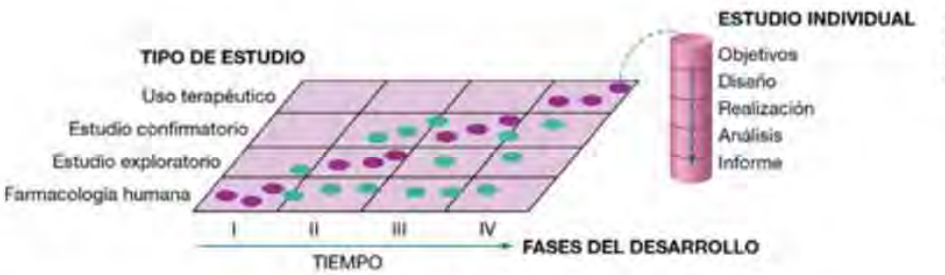


Figura 11-3 Fases del desarrollo clínico y tipos de estudios. *(Tomado de International Conference of Harmonisation: General Considerations for clinical trials, Ref CPMP/ICH/291/95.)*

El *desarrollo preclínico* se refiere a la investigación en animales de experimentación o en modelos *in vitro* con el objetivo de determinar si el nuevo fármaco tiene un perfil de eficacia y toxicidad suficientemente favorable como para pasar a investigarlo en seres humanos y proseguir con su desarrollo como medicamento. Incluye estudios para definir el mecanismo de acción y las acciones farmacológicas, tanto la farmacodinamia primaria (relacionada con el efecto terapéutico que se persigue) como la farmacodinamia secundaria (efectos no buscados sobre otros órganos o sistemas), estudios para determinar las características farmacocinéticas, el potencial para interaccionar con otros medicamentos, y estudios de seguridad. Estos últimos comprenden estudios de toxicidad aguda y crónica en animales, estudios *in vitro* de genotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción, carcinogenicidad y análisis de riesgos para el medio ambiente o ecotoxicidad.

El desarrollo de estudios preclínicos constituye una etapa preliminar indispensable para seleccionar medicamentos con buenas perspectivas de eficacia y seguridad e iniciar los estudios clínicos con suficientes garantías de protección a los sujetos participantes. Se estima que, de cada 250 fármacos que entran en la fase preclínica, solo siete inician la fase clínica, y de ellos solo uno llegará a autorizarse como medicamento.

Tanto el desarrollo químico-farmacéutico como el preclínico se solapan en el tiempo con el desarrollo clínico, de modo que algunos de los estudios preclínicos serán forzosamente previos al desarrollo clínico y son fundamento de él (efectos farmacológicos agudos, farmacocinética o toxicidad aguda), mientras que otros estudios se irán completando durante el desarrollo clínico (toxicidad crónica, carcinogenicidad, toxicidad para la reproducción).

Debe destacarse que existen limitaciones para la extrapolación de datos farmacológicos y toxicológicos de las especies animales a la humana. En ocasiones, no existen modelos animales o no son buenos predictores del efecto terapéutico real (p. ej., neuroprotección), o se estudia una proteína específica humana (p. ej., un anticuerpo monoclonal humano) que no puede evaluarse adecuadamente en otra especie animal.

El *desarrollo clínico* comprende todos los estudios realizados en seres humanos, tanto en voluntarios sanos como en pacientes, y su objetivo es demostrar la eficacia del nuevo fármaco, determinar su perfil de reacciones adversas y establecer las dosis, la pauta de administración y las condiciones generales de uso para asegurar un perfil de beneficios y riesgos favorable. Cualquier estudio experimental que se realice en seres humanos con un medicamento en desarrollo, todavía no autorizado, se considera legalmente un ensayo clínico con medicamentos y queda sometido por la normativa vigente a una estricta revisión por parte de la AEMPS y los comités de ética de la investigación. Los participantes deben otorgar su consentimiento informado por escrito, antes de iniciar su participación en el estudio y después de haber sido adecuadamente informados sobre el ensayo. Cabe señalar que esta es la concepción legal de ensayo clínico, si bien, desde un punto de vista metodológico estricto, el término ensayo clínico corresponde, como veremos en el siguiente apartado, a un diseño experimental concreto.

Los estudios en seres humanos se han dividido clásicamente en las llamadas fases de la investigación clínica de medicamentos (fase I a IV). Sin embargo, en los últimos tiempos, en el ámbito de la regulación de los medicamentos, se tiende más bien a clasificar los estudios, según su objetivo, en estudios de farmacología humana, estudios exploratorios, estudios confirmatorios de eficacia y seguridad, y estudios postautorización (fig. 11-3).

Estudios de farmacología humana. Incluyen los estudios de farmacodinamia (primaria y secundaria), de farmacocinética, de interacción con alimentos u otros medicamentos de uso probable, y en poblaciones especiales (insuficiencia renal, ancianos, etc.). Son los estudios que clásicamente se describen como propios de la fase I del desarrollo. Sin embargo, se realizan a lo largo de todo el proceso de desarrollo o, incluso, una vez que está el medicamento ya autorizado, para ampliar conocimiento sobre el fármaco.

Estudios exploratorios. Son los estudios propios de la fase II, que obtienen datos preliminares de efecto terapéutico y efectos adversos en un grupo muy seleccionado y controlado de pacientes. También se incluyen los llamados estudios de búsqueda de dosis, en los que se establece la relación de eficacia y seguridad en distintas dosis y pautas de utilización.

Estudios confirmatorios. En ellos se demuestra la eficacia terapéutica y el perfil de reacciones adversas del nuevo fármaco en una indicación concreta y en un número suficiente de pacientes como para que los resultados sean concluyentes. Estos estudios son, la mayoría de las veces, comparativos frente al tratamiento establecido y permiten a las agencias reguladoras evaluar el perfil beneficio-riesgo del nuevo medicamento y tomar una decisión sobre su autorización y sus condiciones de uso. Son los estudios propios de la fase III del desarrollo. Se utiliza el término «estudios pivotales» para denominar a uno o dos estudios fundamentales en los que se basa la demostración de eficacia terapéutica.

Estudios postautorización. Estudios realizados sobre el medicamento ya comercializado y en las condiciones normales de uso en la práctica clínica real, habitualmente con el objetivo de ampliar el conocimiento de su seguridad. Estos estudios pueden ser observacionales, si se observa a los pacientes sin intervenir ni modificar sus circunstancias de tratamiento, o experimentales, si se somete a los pacientes a una intervención y a una observación de sus efectos. Son los estudios que se realizan en la llamada fase IV.

Una vez que el medicamento está autorizado para una indicación y una población, puede continuarse su desarrollo para otras indicaciones u otras poblaciones, lo que requerirá sus correspondientes estudios de farmacología humana, exploratorios y confirmatorios.

2. Fases del desarrollo clínico de un nuevo medicamento

El desarrollo de un fármaco puede dividirse en unas fases con estudios sucesivos en el que los resultados de un estudio sirven para diseñar los siguientes. Los estudios de cada fase pretenden responder a determinadas preguntas del desarrollo del medicamento.

Fase I. Los objetivos fundamentales de la fase I son determinar el perfil de seguridad a corto plazo en el ser humano, los efectos adversos a distintos niveles de dosis y las características farmacocinéticas

del fármaco. Incluye las primeras administraciones del medicamento en seres humanos y siguientes estudios de farmacología humana, tanto de farmacodinamia como de farmacocinética. Se realizan estudios de tolerancia y farmacocinética a dosis únicas y múltiples, con distintas dosis, estudios sobre la influencia de los alimentos y otros factores en la absorción o en la eliminación, y estudios de interacciones con otros medicamentos que puedan ser esperables. Se realizan, generalmente, en voluntarios adultos sanos que no tengan ninguna enfermedad ni ningún otro factor que pueda alterar la respuesta y que, tras recibir la adecuada información, accedan a participar.

De forma excepcional, pueden realizarse en enfermos si el riesgo de efectos secundarios solo está justificado en pacientes que pudieran obtener un beneficio por el tratamiento (p. ej., estudio de nuevos antineoplásicos). Los ensayos en fase I se realizan en un pequeño número de voluntarios (p. ej., de 8 a 36 por ensayo, con un total de 30 a 200 sujetos en la fase I), dentro de unidades de farmacología clínica que garantizan control médico continuo, monitorización semiintensiva de parámetros biológicos y tratamiento de posibles urgencias médicas, y suelen ser de corta duración. Inicialmente se administran dosis únicas crecientes (en los mismos voluntarios o en grupos diferentes), y después dosis múltiples.

Aunque la mayor parte de los estudios de farmacología humana se realizan en la primera fase del desarrollo, también hay estudios de este tipo que se realizan en fases más avanzadas, por ejemplo, los estudios que se realizan en voluntarios sanos sobre interacciones con otros medicamentos, o los estudios de farmacocinética en enfermos renales o hepáticos con el fin de conocer las alteraciones en la eliminación y poder conocer los ajustes de dosis necesarios en estos pacientes. Son estudios de farmacología humana que clásicamente se considerarían de fase I, pero que, sin embargo, se realizan cuando el desarrollo del medicamento ya se encuentra en fase II, III o incluso IV, o en poscomercialización.

Fase II. Su objetivo es obtener datos preliminares de eficacia terapéutica y establecer la relación entre las dosis y la eficacia, determinando el rango de dosis adecuado para los estudios posteriores confirmatorios. También se amplía la información sobre la seguridad del medicamento en pacientes y se confirman los datos farmacocinéticos. Típicamente incluye estudios terapéuticos exploratorios que se realizan en pacientes con la enfermedad para la que se está desarrollando el medicamento. Los criterios de inclusión son restringidos y se escoge a grupos de pacientes seleccionados para evitar factores de confusión que dificulten la obtención de resultados concluyentes, evitando, por ejemplo, pacientes con patologías de larga evolución o con enfermedades o medicaciones concomitantes.

En la fase II se realizan, entre otros, los estudios llamados de *búsqueda de dosis,* en los que se comparan los resultados de eficacia y efectos adversos en diferentes niveles de dosis e intervalos de administración, con el fin de elegir la dosis y pauta para los estudios confirmatorios. Se realizan, generalmente, con diseño controlado, paralelo y enmascarado, asignando de forma aleatoria a los pacientes a distintos grupos de tratamiento. También pueden realizarse estudios de titulación de dosis, en los que la dosis se aumenta según la respuesta obtenida por el paciente, aunque este diseño presenta algunas dificultades de orden práctico y metodológico. La fase II incluye, típicamente, varios centenares de pacientes (por ejemplo 200-500) en varios estudios.

Los ensayos iniciales se denominan a veces *estudios piloto,* que dan una primera impresión de los resultados, así como una estimación de la variabilidad en los parámetros de medida que se necesita para calcular el número de pacientes de estudios posteriores, así como la viabilidad y rentabilidad del estudio.

Fase III. Su objetivo es demostrar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en la indicación concreta y en la población en la que será autorizado, e incluye típicamente los llamados estudios terapéuticos confirmatorios. Se trata de ensayos comparativos frente al tratamiento estándar, frente a placebo o frente a ambos, en un número mayor de pacientes, con mayor duración de tratamiento y seguimiento (6 meses-2 años de seguimiento), y en condiciones clínicas próximas a las de la población en que se utilizará el medicamento cuando se autorice. Es imprescindible que las variables estudiadas y el tiempo de estudio reflejen de forma adecuada el efecto buscado, y que la magnitud del efecto observado sea no solo estadísticamente significativa, sino clínicamente relevante. Estos estudios son esenciales para la autorización del nuevo fármaco.

Los ensayos clínicos de fase III se realizan en hospitales u otros centros asistenciales, utilizando el contexto de la práctica clínica, pero siguiendo un estricto protocolo y bajo estrecha vigilancia del desarrollo del ensayo. Acostumbran a ser multicéntricos y multinacionales, para poder reunir un número elevado de pacientes en un tiempo razonable. Como en los casos anteriores, los pacientes son informados previamente y deben otorgar su consentimiento por escrito antes de iniciar su participación en el ensayo.

La fase III incluye generalmente dos o más ensayos y varios miles de pacientes. En ocasiones, si en la fase II no se ha podido concluir acerca de las dosis o pautas terapéuticas, se realizan en esta fase estudios para confirmar la posología óptima. Esto se puede abordar, por ejemplo, con un ensayo en el que se comparan los resultados obtenidos en tres grupos de tratamiento, dos grupos experimentales con dos posologías distintas del medicamento en investigación y un grupo control que recibe tratamiento estándar o placebo.

A menudo, una vez que se dispone de los resultados de los ensayos fundamentales, los llamados *ensayos pivotales,* se prepara ya la documentación para solicitar la autorización a las agencias reguladoras, aunque siguen realizándose estudios en fase III para completar la información.

Fase IV postautorización. En esta fase se incluyen los estudios que se realizan una vez que el medicamento ya está autorizado, y se refiere, fundamentalmente, a estudios que tienen el objetivo de optimizar el uso del fármaco y perfilar su lugar en la terapéutica, así como mejorar el conocimiento de su perfil de reacciones adversas. En esta fase es frecuente que se realicen estudios con diseños observacionales en lugar de experimentales (v. «Farmacoepidemiología», más adelante). El objetivo de la farmacovigilancia es relevante en esta fase, puesto que en las fases preautorización se ha incluido un número relativamente pequeño de pacientes, insuficiente para detectar las reacciones adversas poco frecuentes, durante un tiempo de tratamiento relativamente corto y en poblaciones seleccionadas (v. cap. 7). Por ello, en la fase IV se descubren a veces reacciones adversas que no se habían detectado en las fases preautorización debido a su baja frecuencia (reacciones idiosincrásicas) o que ocurren en determinados pacientes con una frecuencia mayor a la esperada. Hay fármacos que, una vez autorizados y tras un tiempo en el mercado, han sido retirados debido a la detección de reacciones adversas graves que determinaban que la relación entre beneficios y riesgos dejaba de ser favorable (v. cap. 7, «Farmacovigilancia»).

3. Autorización de un nuevo medicamento

La autorización de un medicamento se emite por los organismos reguladores (en España, la AEMPS), tras evaluar toda la información generada durante el desarrollo del producto. Se evalúa la información existente y relevante para la toma de decisión, tanto la publicada como la no publicada o confidencial de la compañía fabricante o propietaria del producto. A partir de los datos de eficacia, seguridad y calidad del producto, las agencias deciden sobre la autorización del medicamento. La autorización se otorga para unas indicaciones concretas y de acuerdo con determinadas condiciones de uso que quedan recogidas en la llamada *ficha técnica del medicamento.*

La ficha técnica es el documento autorizado por la AEMPS, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y se recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios, señalando las indicaciones terapéuticas, posología para

los distintos tipos de pacientes, advertencias y precauciones, interacciones, contraindicaciones, reacciones adversas, etc. (v. cap. 12, tabla 12-2). La ficha técnica es un documento para médicos y otros profesionales sanitarios, y es distinta del prospecto para pacientes. El *prospecto* es la información escrita dirigida al paciente o usuario, que se incluye en el envase del medicamento, y que recoge, redactada de forma asequible, la información relevante para los usuarios. La AEMPS mantiene en su página web la relación actualizada de medicamentos autorizados, junto con sus fichas técnicas y los prospectos para pacientes. En España, al igual que en todos los países de la Unión Europea, es ilegal comercializar un producto, ofreciéndolo como un medicamento, si no ha sido previamente autorizado por la agencia reguladora.

Tras su aprobación, los medicamentos quedan sometidos a supervisión constante, de modo que puede revisarse dicha autorización y modificar las condiciones de uso concretas que se reflejan en la ficha técnica autorizada con el fin de mantener la relación beneficio-riesgo favorable del medicamento. Las modificaciones a la autorización pueden ser ampliaciones de las condiciones de uso debido a la obtención de datos sobre nuevas utilidades del medicamento, pero también restricciones que se fundamenten en problemas de seguridad.

El volumen de actividades de desarrollo y seguimiento que se realiza sobre los medicamentos autorizados es muy elevado. Cada año, las agencias de medicamentos autorizan varios miles de modificaciones en las condiciones de autorización de los medicamentos, y muchas de ellas suponen un cambio en la ficha técnica. Por ello, es fundamental consultar una fuente fiable y actualizada para la ficha técnica (la que proporciona la compañía titular o la disponible en la página web de la agencia reguladora).

A veces, en la práctica clínica, los medicamentos se utilizan en condiciones distintas de las autorizadas, es el llamado uso *off-label* o uso fuera de ficha técnica. Esto puede ocurrir porque haya un lapso de tiempo entre el acceso a la publicación científica de los resultados de un ensayo clínico y la autorización de la nueva indicación por las autoridades, o también porque, aunque no exista la evidencia suficiente para aprobar ese uso distinto, se plantee la necesidad clínica de utilizarlo en algunos pacientes concretos. El uso *off-label* es relativamente frecuente en situaciones en las que, aunque exista la necesidad clínica, la inversión en investigación no resulta rentable para las compañías farmacéuticas, debido a que el volumen de ventas resultante no suponga un retorno de la inversión: uso de fármacos en neonatos y pediatría en general, enfermedades raras, nuevos usos de medicamentos antiguos ya sin patente, etc. El uso *off-label* será lícito cuando responda a una necesidad médica del paciente individual, aunque es necesario que médico y paciente sean conscientes de ello. Algunas veces, un uso *off-label* puede tener un aval robusto, incluso a través de una guía de práctica clínica de una sociedad científica médica, pero, en otras ocasiones, será un uso experimental y será imprescindible documentar en la historia clínica la justificación médica del uso y el consentimiento del paciente o de sus representantes. Las compañías titulares de un medicamento no están autorizadas a promocionar un uso *off-label*, y se les impondría una importante sanción por incurrir en esta práctica.

Desde hace ya décadas, se inició un proceso de armonización y aproximación entre las agencias reguladoras de los distintos estados miembros que forman parte de la UE. Este proceso ha culminado en la constitución de una Red de Agencias de Medicamentos de la UE, que trabajan de forma coordinada con el fin de optimizar los recursos destinados a la evaluación y asegurar un criterio común de autorización en el seno de la UE.

La Red de Agencias de Medicamentos de la UE, de la que la AEMPS es miembro activo, utiliza distintos procedimientos de coordinación y reconocimiento mutuo para sus evaluaciones y dictámenes. Uno de los procedimientos de evaluación coordinada, el que se hace a través de la llamada Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aunque sea el más infrecuente, es quizá el más conocido, debido a que es el utilizado para alcanzar los dictámenes comunes de todas las agencias nacionales sobre los principios activos más novedosos y los problemas de seguridad más relevantes. Asimismo, las agencias nacionales utilizan el amparo de esta agencia virtual o de coordinación, la EMA, para el establecimiento y comunicación de los criterios y requisitos técnicos comunes de autorización de medicamentos en la UE. Por ello, algunas decisiones reguladoras aplicables en nuestro país se comunican públicamente con el logo de la EMA. Esto supone que se han acordado por todas las agencias nacionales, en el seno de la EMA, pero no se trata de evaluaciones técnicas distintas o adicionales a las de la propia AEMPS.

En su evaluación del balance entre los beneficios y los riesgos de un medicamento, las agencias reguladoras europeas tienen muy en cuenta las alternativas ya existentes para el tratamiento de la enfermedad de que se trate. Esto es así porque la evaluación del beneficio-riesgo de un medicamento implica que tanto los beneficios como los riesgos se deban valorar, directa o indirectamente, en relación con los perfiles de beneficios y riesgos de las alternativas existentes. No podría autorizarse en la UE un nuevo medicamento con un perfil beneficio-riesgo peor que el del estándar ya disponible en el mercado para la misma patología y los mismos pacientes.

Lo que ocurre, sin embargo, es que las legislaciones europea y española vigentes establecen que, para la autorización, no podrá exigirse que el nuevo medicamento aporte ventajas sobre lo ya existente. Bastará con que las agencias dictaminen que el beneficio-riesgo es similar a lo existente para que el medicamento deba ser autorizado. Puede que, incluso, se autorice un nuevo medicamento que apunte un peor perfil de eficacia o seguridad que el medicamento estándar, si el nuevo medicamento supone una alternativa real para pacientes que no puedan ser tratados con el estándar; en este caso, esa indicación de segunda línea se hará constar en la indicación autorizada para el medicamento.

En lo que se refiere a la cantidad de información exigible por las agencias para emitir la autorización, esta se mueve en unos determinados estándares que se han considerado a nivel europeo razonables y proporcionados en relación con la inversión en tiempo y recursos económicos necesarios para obtenerla, así como en lo que se refiere a las demoras aceptables para que los pacientes tengan acceso a nuevos medicamentos. Esta limitación de información supone que, en el momento de la autorización, existan incertidumbres sobre las que se adquiere el compromiso de investigación y seguimiento tras la autorización, a menudo ya en condiciones reales de uso del medicamento. Así, a menudo asistiremos a la comercialización de nuevos medicamentos que parecen ser similares al estándar y que, en el momento de la comercialización, disponen de una acumulación de datos forzosamente más limitada que la de medicamentos similares que llevan años comercializados para esa misma indicación.

A veces existen medicamentos en investigación, todavía no comercializados, pero que, a la vista de sus expectativas de eficacia, podrían ofrecer alguna oportunidad para determinados pacientes en situaciones graves y a quienes no les quedan alternativas terapéuticas disponibles. Se llama *uso compasivo de medicamentos en investigación* al procedimiento por el que las compañías y las agencias acuerdan habilitar el acceso precoz de un paciente concreto a un medicamento experimental, todavía no autorizado, entendiendo que se trata de pacientes para quienes el medicamento llegará tarde si se espera a disponer de los datos necesarios para obtener la autorización de comercialización.

Cada país tiene su propia agencia reguladora y, aunque los datos y los criterios científicos para la autorización son cada vez más similares, existen

diferencias en los medicamentos aprobados. Las decisiones de las agencias nacionales no son aplicables en otros países. No es infrecuente leer noticias referidas a decisiones de la autoridad reguladora estadounidense, la Food and Drug Administration (FDA), que generan confusión en los pacientes o profesionales españoles. Es posible que un determinado medicamento haya sido autorizado en Estados Unidos por la FDA y, en cambio, no lo haya sido por ninguna de las agencias europeas, o lo haya sido para una indicación más restringida. O que una determinada alerta emitida por la FDA no sea aplicable a los medicamentos existentes en España. Es necesario comprender que, tanto desde el punto de vista legal como científico, son las decisiones de la AEMPS las que prestan cobertura a las actuaciones de los profesionales españoles y las que estos deben seguir en su manejo diario de los medicamentos.

4. Condiciones de acceso a los medicamentos en los sistemas públicos de salud

Por imperativo legal europeo, las agencias no pueden tener en cuenta en sus evaluaciones y decisiones de autorización los aspectos económicos o de sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud. La comparación de costes con lo ya existente y el impacto económico no forma parte de la evaluación para la autorización. Esto es así porque los aspectos de coste para los sistemas de salud tienen relación con cuestiones políticas, económicas y estructurales de cada país. Cada estado miembro de la UE decide, de forma independiente, sobre la incorporación del medicamento a su sistema público de salud, en contraposición con el acuerdo europeo alcanzado sobre las cuestiones exclusivamente técnicas y científicas (calidad, eficacia y seguridad) de la autorización.

En España existen dos autorizaciones. La primera, la autorización de comercialización emitida por la AEMPS como integrante de la red europea de agencias de medicamentos. La segunda, la emitida por el Ministerio de Sanidad y que se refiere a la incorporación al Sistema Nacional de Salud, teniendo en cuenta lo que aporta el nuevo medicamento al arsenal disponible y determinando el precio que el sistema está dispuesto a pagar por ello (v. cap. 12, «Farmacoeconomía»). En consecuencia, puede haber medicamentos autorizados por la AEMPS y comercializados en España que no están financiados por el sistema público (p. ej., los medicamentos para la disfunción eréctil, la obesidad, los antigripales, los laxantes, etc.). Puede que no merezca la pena (o no se pueda) disponer del medicamento en el sistema público en ningún caso, o puede que solo se considere justificado su empleo en un grupo seleccionado de pacientes. En este último supuesto, deben generarse recomendaciones de uso en el Sistema Nacional de Salud, restrictivas sobre las indicaciones autorizadas por la AEMPS en la ficha técnica. Es decir, se tratará de recomendaciones de uso en el Sistema Nacional de Salud, basadas en aspectos de coste-efectividad y que requieren, por tanto, comunicarse mediante un documento distinto de la ficha técnica autorizada.

5. Condiciones de uso y prescripción de los medicamentos

La autorización de un medicamento incluye la decisión sobre las categorías de prescripción del medicamento. Un medicamento puede estar sujeto a prescripción médica, en cuyo caso no podrá dispensarse en una oficina de farmacia sin la correspondiente receta médica (del ámbito del Sistema Nacional de Salud o del ámbito privado), o puede autorizarse para su dispensación libre sin receta médica. Se trata de medicamentos que, por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento. Se incluyen los indicados para tratar síndromes menores (resfriado, analgésicos menores, antidiarreicos o laxantes, antiácidos), y debe tratarse de medicamentos que contienen principios activos bien conocidos y no son objeto de abuso.

Existen determinadas categorías especiales o restringidas de prescripción médica:

a) *Medicamentos de uso hospitalario (H).* Son los que exigen particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud y solo pueden utilizarse en medios hospitalarios o centros asistenciales autorizados. En estos medicamentos se incluyen anestésicos generales, antineoplásicos y medicamentos por vía intravenosa.
b) *Medicamentos de diagnóstico hospitalario o de prescripción por determinados médicos especialistas (DH).* Se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en un medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (p. ej., inmunosupresores, algunos antineoplásicos).
c) *Medicamentos de especial control médico (ECM).* Están destinados a pacientes ambulatorios, pero su utilización puede producir reacciones adversas muy graves, lo que requiere prescripción por determinados médicos especialistas y, además, el cumplimiento de una vigilancia especial durante el tratamiento (p. ej., algunos que pueden producir efectos teratógenos, como la talidomida e isotretinoína, y quedan obligados a cumplir determinada supervisión en el caso de mujeres en edad fértil).
d) *Medicamentos estupefacientes* (llevan el símbolo ● en su envase). Son los que contienen sustancias estupefacientes, que se definen por su inclusión en las listas I y II anexas al Convenio Único de 1961 de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes y quedan sujetos a medidas de fiscalización y control especial (p. ej., los opiáceos mayores, que exigen el uso de unas recetas médicas especiales).

II. Ensayo clínico

Se acostumbra denominar ensayo clínico a cualquier estudio experimental que se realiza en seres humanos con el objetivo de evaluar la eficacia o seguridad de un medicamento, entendiendo como estudio experimental aquel en el que el investigador planifica el estudio de modo que aplica a los sujetos de estudio una u otra intervención y los sigue de forma prospectiva para observar los efectos. En contraposición a los estudios experimentales, los estudios observacionales se llevan a cabo sin que el investigador interfiera en el curso de los acontecimientos. Desde un punto de vista metodológico estricto, el término ensayo clínico se reservaría para un diseño experimental concreto, en el que los pacientes son asignados al azar (aleatoriamente) a uno u otro grupo de intervención o tratamiento y son seguidos después de forma prospectiva y concurrente, a menudo con desconocimiento por parte del evaluador acerca del grupo de tratamiento de cada paciente (enmascaramiento).

Sin embargo, todos los estudios experimentales con medicamentos en seres humanos quedan sometidos al cumplimiento de determinadas consideraciones éticas y legales comunes, sean o no ensayos clínicos desde un punto de vista metodológico estricto. Por este motivo, se utiliza habitualmente el término ensayo clínico de acuerdo con la acepción amplia señalada en primer lugar.

El Real Decreto 226/2004 define el ensayo clínico como «toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia». Esta definición abarca cualquier estudio de investigación con medicamentos. Sin embargo, la normativa aclara que quedan excluidos de la consideración de ensayo clínico los estudios puramente observacionales.

1. Aspectos metodológicos del ensayo clínico

Existen diversas características en el diseño de un ensayo clínico que determinan su calidad metodológica. La asignación aleatoria de los pacientes *(randomisation)* al grupo experimental o al grupo control, y el enmascaramiento *(double blind)* son dos herramientas básicas que hacen del ensayo clínico el mejor método para la demostración de la eficacia de un tratamiento o intervención.

1.1. Asignación aleatoria

Es el procedimiento que se utiliza para asignar al azar a los pacientes a los distintos grupos de tratamiento o intervención, de forma que se minimicen los sesgos en la selección de pacientes y se asegure al máximo que los grupos de estudio son comparables. En esencia, se trata de considerar que los dos grupos de tratamiento proceden de una única población. Esto es necesario para que, si al final del ensayo observamos diferencias entre los grupos, estas puedan ser atribuidas a la distinta intervención experimental aplicada.

Cualquier asignación sistemática que sea conocida por el investigador (asignación consecutiva a uno u otro grupo, asignación según las iniciales o algún número propio del paciente, etc.) puede introducir sesgos en la selección de pacientes, a veces difíciles de objetivar. Es fácil imaginar que si el médico conoce el tratamiento que le va a corresponder al paciente en caso de que este acepte participar en el ensayo, ello pueda influir en el modo en que realiza la propuesta de participación a los pacientes, de manera que, involuntariamente, seleccione pacientes más graves para el tratamiento que considera mejor o más activo, y pacientes menos graves para el tratamiento inactivo. Por este motivo, la asignación debe ser impredecible y desconocida para el investigador hasta que haya finalizado el proceso de inclusión de cada paciente en el estudio y, en el caso de los estudios enmascarados, se mantendrá desconocida hasta la finalización completa del ensayo. Los estudios comparativos no aleatorizados tienen limitaciones importantes para la interpretación de los resultados, debido a los posibles sesgos, y, por tanto, la norma será realizar ensayos controlados y aleatorizados.

La asignación aleatoria garantiza que los grupos de estudio no presenten diferencias atribuibles a un sesgo. Sin embargo, no garantiza totalmente que, por azar, no pudiera resultar alguna diferencia entre los grupos, sobre todo cuando el tamaño de la muestra sea pequeño. Por ello, si existe alguna característica de los pacientes que resulte muy relevante para la interpretación de los datos, un factor pronóstico o de gravedad que queremos asegurar que se reparta de forma idéntica entre ambos grupos, se puede utilizar la llamada asignación aleatoria estratificada. Con esta metodología, el paciente se incluye en su estrato correspondiente (por ejemplo, con o sin el factor conocido de mal pronóstico) y es objeto de una lista de aleatorización independiente para cada estrato, de modo que se garantiza que los grupos de intervención o tratamiento tengan una proporción similar de pacientes de cada estrato.

1.2. Enmascaramiento

La forma de evitar la subjetividad del paciente y del médico al valorar la eficacia y la tolerabilidad del ensayo es que desconozcan el grupo de tratamiento que le ha correspondido. En el ensayo **simple ciego,** el paciente no conoce el tratamiento que recibe, pero el médico sí, lo que puede influir en los resultados. En el ensayo **doble ciego,** tampoco el médico conoce el tratamiento que está recibiendo cada participante. Esto asegura objetividad en la evaluación de los resultados, así como mayores garantías de que ambos grupos son objeto, a lo largo del ensayo, de igual seguimiento y actuación médica. Los ensayos doble ciego son los más habituales en la investigación sobre medicamentos, aunque sea, a veces, difícil enmascarar los efectos de las diversas medicaciones.

En ocasiones, puede que no sea posible mantener el enmascaramiento, debido a los efectos manifiestamente distintos de los tratamientos o por razones éticas o de orden práctico. En este caso, se puede recurrir a la *evaluación ciega por terceros,* de modo que un médico distinto del responsable del seguimiento médico del paciente, alguien sin conocimiento del tratamiento que está recibiendo el paciente, será el encargado de la evaluación de los resultados de eficacia o seguridad. Un ensayo que se realiza sin enmascaramiento se denomina ensayo **abierto** *(open label)*.

Para comparar dos medicamentos distintos en un ensayo doble ciego, será necesario encapsular y etiquetar ambos tratamientos en cápsulas idénticas o utilizar placebos de cada uno de ellos. Por ejemplo, un ensayo doble ciego que compare un medicamento en comprimidos frente a uno inyectable obligará a administrar a todos los pacientes tanto un comprimido como un inyectable, aunque, en la mitad de los pacientes, el comprimido no llevará principio activo, sino sustancia inerte o placebo, y en la otra mitad de pacientes será el inyectable el que, con igual apariencia a la del inyectable activo, llevará suero fisiológico u otra sustancia inerte.

1.3. Controles y efecto placebo

Un estudio *no controlado* es un estudio prospectivo en el que se estudia la eficacia o la toxicidad del fármaco en una cohorte de sujetos. Un ensayo clínico *controlado* es aquel en el que los participantes son asignados a dos o más modalidades de intervención o tratamiento de manera simultánea y aleatoria, y el seguimiento de ambos grupos se realiza también de forma simultánea. El grupo experimental recibe el tratamiento en evaluación y el grupo control puede recibir el medicamento estándar en esa patología, otro tipo de intervención o ningún tratamiento activo.

La comparación de los resultados obtenidos en un estudio no controlado con los datos recogidos en esos pacientes antes del tratamiento (comparación antes-después) o con los resultados obtenidos en el pasado con otros tratamientos (controles históricos) o con otra cohorte concurrente de pacientes sin el tratamiento tiene limitaciones muy importantes, debido a que, además de por el tratamiento, el resultado estará influido por la propia evolución de la enfermedad, la distinta atención médica prestada, las diferencias en los pacientes que se comparan y otros factores. A estas comparaciones sin asignación aleatoria no se les debe denominar ensayos clínicos controlados.

Un **placebo** es un preparado que carece de sustancias farmacológicamente activas, pero con la misma apariencia que el medicamento que se investiga, y se utiliza en los ensayos enmascarados para que ni el médico ni el paciente conozcan el grupo de tratamiento al que ha sido asignado el paciente.

El efecto *placebo* es uno de los factores que se debe tener en cuenta en los ensayos. Es el resultado favorable o desfavorable observado en el paciente que recibe un tratamiento inactivo, y que se debe a la esperanza o convencimiento del paciente y su entorno, incluido el médico, de la actividad del tratamiento. En el efecto placebo observaremos eficacia terapéutica (p. ej., alivio del dolor) y también efectos secundarios (p. ej., náuseas y vómitos). El efecto placebo es una de las principales causas de la introducción y mantenimiento de tratamientos ineficaces, sobre todo en el ámbito de las denominadas terapias alternativas.

La respuesta que produce un fármaco en un paciente se debe a la suma del efecto específico del fármaco con varios efectos inespecíficos acompañantes. Entre estos últimos encontramos efectos relacionados con el médico o el acto médico en su conjunto, el fenómeno de la regresión a la media (tendencia a la mejoría en pacientes con enfermedades de curso ondulante cuando se seleccionan pacientes en el momento álgido de su sintomatología), el curso propio de la enfermedad o los resultados positivos de que un individuo sea sometido a observación y atención estricta en un

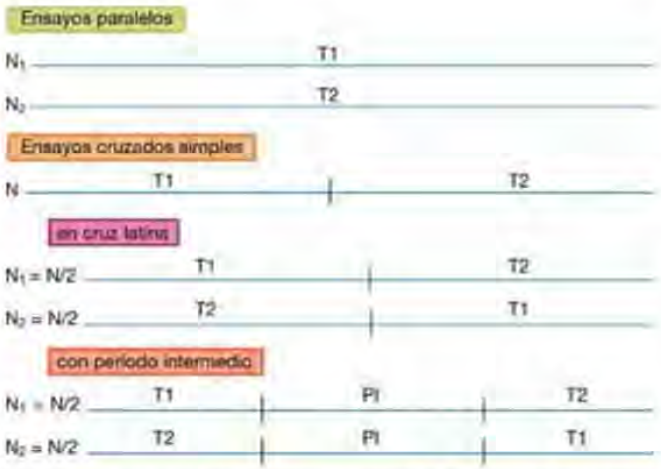


Figura 11-4 Ensayos clínicos paralelos y cruzados. N: número de pacientes; PI: período intermedio o «de lavado»; T: tratamiento.

ensayo. Todos estos efectos inespecíficos se ponen de manifiesto en el grupo placebo de un ensayo clínico y, por ello, habitualmente, se engloban todos ellos en el llamado efecto placebo.

El placebo es, desde un punto de vista metodológico, el mejor tratamiento control, puesto que permite determinar el efecto absoluto del medicamento. Pero, por otro lado, la comparación con el tratamiento estándar es también fundamental para situar el nuevo medicamento en terapéutica y determinar su eficacia y seguridad relativas. Es posible abordar ambas cuestiones en un mismo ensayo si se aleatoriza a los pacientes a tres grupos de tratamiento: placebo, tratamiento estándar y tratamiento experimental. En ocasiones, los ensayos frente a placebo serán éticamente inaceptables, debido a la gravedad de la patología si esta no se trata y a la existencia de tratamientos eficaces.

1.4. Diseño del ensayo

El diseño más común es el **ensayo paralelo**, en el que cada grupo recibe un solo tratamiento desde el inicio del ensayo hasta el momento de la evaluación final de resultados (fig. 11-4). En ocasiones, sin embargo, se pueden realizar *ensayos cruzados*, en los que un mismo paciente recibe los dos tratamientos de forma sucesiva. Este diseño tiene la ventaja de que cada paciente actúa como su propio control y se soslaya así el impacto que tiene la variabilidad entre sujetos para la comparación de los grupos. El diseño cruzado se utiliza, sobre todo, en estudios de farmacología humana (farmacocinética, interacciones), y muy poco en ensayos clínicos de eficacia o seguridad, para los que este diseño tiene limitaciones de análisis e interpretación de resultados. En los ensayos cruzados es común asignar aleatoriamente a los pacientes a una u otra secuencia de tratamientos, de modo que unos reciben el tratamiento en orden T1-T2 y otros en el orden T2-T1 (v. fig. 11-4), para poder así analizar y descartar el efecto del período o de la secuencia de tratamiento. Para evitar que la acción del primer tratamiento influya en el segundo período, se puede intercalar un período intermedio o de «lavado» entre ambos tratamientos, hasta que desaparezcan los posibles efectos diferidos del primer tratamiento y se vuelva a la situación basal.

El diseño factorial permite evaluar simultáneamente dos o más tratamientos y las combinaciones entre ellos. El diseño más simple es el 2 × 2, en el que los sujetos se asignan aleatoriamente a los cuatros grupos posibles: T1, T2, asociación T1 + T2, ninguno de los dos tratamientos (placebo). Estos diseños se utilizan a menudo para valorar el efecto de las asociaciones de medicamentos. Por otro lado, resultan eficientes en la medida en que permiten evaluar el efecto de los dos medicamentos con el mismo número de sujetos que se hubiera necesitado para evaluar cada uno de ellos.

1.5. Muestra del ensayo

El ensayo debe planificarse para incluir pacientes que reflejen la población en la que se vaya a utilizar el fármaco, y debe utilizarse el tamaño de muestra adecuado para asegurar la potencia estadística.

a) Se determinan en el protocolo unos criterios de selección para los pacientes identificados con la enfermedad de estudio. Se establecen unos criterios de inclusión que definen las características de los pacientes que se incluirán en el estudio (p. ej., estadio de la enfermedad, intensidad de los síntomas, rango de edad, etc.), y unos criterios de exclusión, que definen a los pacientes que no se incluirán en el estudio por motivos metodológicos (baja probabilidad de respuesta al tratamiento), motivos de seguridad (p. ej., enfermedades concomitantes) o porque supongan un problema ético-legal (p. ej., personas incapaces). Si los criterios de selección son muy estrictos y se selecciona una muestra muy homogénea de pacientes, puede que el estudio tenga una mayor capacidad para alcanzar conclusiones, pero pierde validez externa, su capacidad de extrapolar los resultados al total de la población con la enfermedad. Por ello, los criterios de selección pueden ser más estrictos en los estudios exploratorios de fase II y más amplios en los estudios confirmatorios de fase III. Entre los criterios de inclusión siempre constará el referido a que el paciente haya otorgado su **consentimiento informado** para participar.

b) El número de pacientes de un ensayo debe predeterminarse al diseñar el ensayo, con el fin de que la diferencia esperada o que se considera clínicamente relevante, cuando exista, alcance significación estadística. Para el cálculo del tamaño de la muestra influyen factores como la variabilidad del parámetro objeto de medición, la diferencia en dicho parámetro que se considera clínicamente relevante, y los errores α (tipo I) y β (tipo II) que se fijan como aceptables.

1.6. Variables

Las variables que se van a utilizar como medida de la respuesta al tratamiento deben elegirse *a priori*, describiendo los métodos de observación y cuantificación que se utilizarán en el ensayo. Asimismo, se definirá cuál será la variable principal y cuáles las variables secundarias.

Las variables pueden ser objetivas (p. ej., mortalidad, pruebas de laboratorio) o subjetivas (p. ej., valoración de un síntoma por el médico o el paciente mediante escalas). Las subjetivas son más susceptibles al sesgo y requieren, normalmente, una evaluación ciega. Las variables de medida que sean objetivas (p. ej., muerte) estarán menos influidas por el sesgo de observación, pero, sin embargo, el uso de variables objetivas no supone que sea innecesario el doble ciego, ya que el conocimiento por el médico del tratamiento que el paciente recibe puede influir notablemente en el seguimiento y toma de decisiones médicas concurrentes (p. ej., la realización de visitas o exploraciones) y, por lo tanto, influir en el resultado (p. ej., en la mortalidad), independientemente de lo objetiva que sea su medida.

Las variables pueden ser directas o indicar en sí mismas un beneficio terapéutico (mortalidad, tiempo de supervivencia, calidad de vida) o subrogadas (presión arterial, glucemia, colesterol). Solo se puede concluir acerca de la eficacia de un medicamento basándose en su efecto en variables subrogadas cuando estas hayan demostrado previamente y de forma inequívoca que predicen un beneficio clínico real.

1.7. Análisis de resultados

Se debe establecer *a priori* el plan de análisis estadístico, fijando no solo la hipótesis que se pone a prueba, sino también la conducta que se seguirá con respecto a los pacientes perdidos en el seguimiento o por violaciones del protocolo previsto.

El análisis puede realizarse; *a) por intención de tratar*, de manera que se valoran los resultados en los pacientes que fueron asignados a cada grupo independientemente de que no hayan terminado el estudio, hayan incumplido el protocolo o hayan tenido que cambiar de tratamiento; y *b) por protocolo:* se valoran solo los pacientes que han cumplido con la totalidad de lo previsto en el protocolo del ensayo.

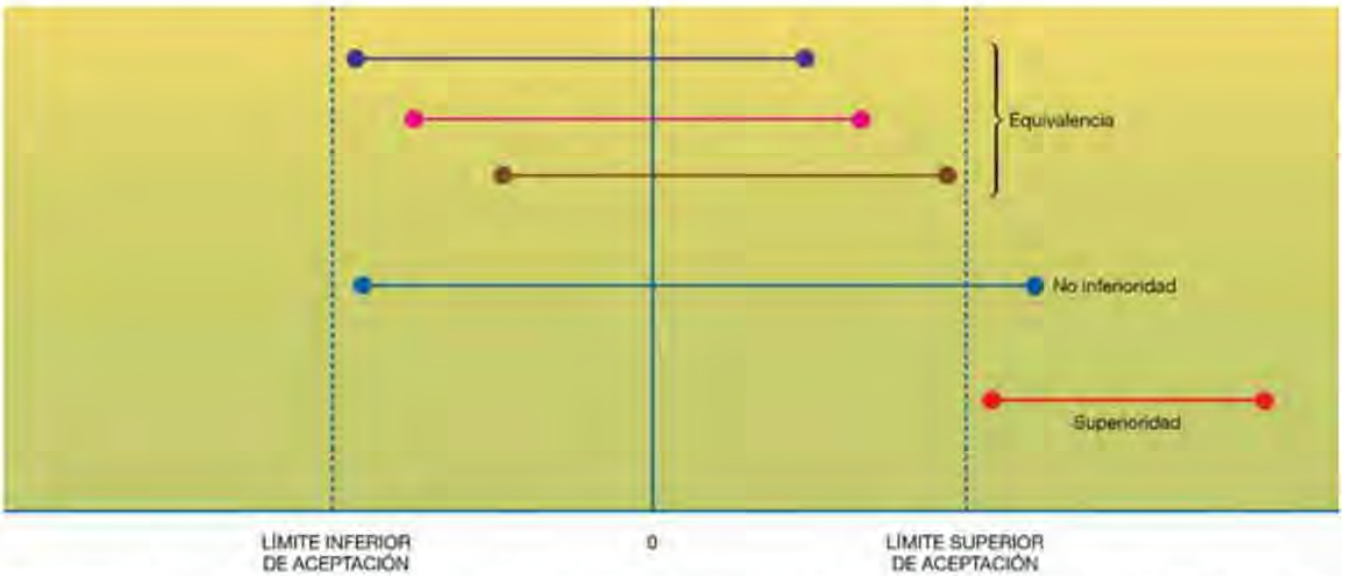


Figura 11-5 Equivalencia y no inferioridad. Se acepta la equivalencia entre dos tratamientos cuando ni la diferencia entre ambos ni los extremos del intervalo de confianza calculado para esa diferencia sobrepasan unos límites preestablecidos. Para aceptar no inferioridad basta con que el intervalo de confianza no sobrepase el límite de aceptación inferior, habitualmente el límite que *a priori* se ha considerado la frontera para considerar que la diferencia sería clínicamente relevante.

Cuando el medicamento en investigación se compare con placebo, se buscará demostrar que existe superioridad del tratamiento y se realiza un test de significación estadística que nos permita concluir que los resultados obtenidos nos descartan, con una probabilidad aceptable de equivocarnos ($p < 0,05$), la hipótesis de que no existan diferencias. Cuando el tratamiento experimental se compare con otro tratamiento, podrá establecerse *a priori* una hipótesis de superioridad, pero también puede que nos conformemos con la equivalencia o con la no inferioridad. Planificar un estudio para demostrar no inferioridad o equivalencia no es lo mismo que no encontrar diferencias significativas entre los dos tratamientos. Esto último podría deberse a que el tamaño de la muestra sea pequeño para alcanzar significación estadística. La *equivalencia* se demuestra cuando los límites del intervalo de confianza al 95% de la diferencia entre ambos tratamientos (intervalo que define el rango de diferencia plausible entre los dos tratamientos) no sobrepasa los límites considerados como clínicamente relevantes (fig. 11-5). Este concepto es el que se utiliza para la demostración de **bioequivalencia** entre un medicamento y su genérico: se acepta la bioequivalencia si el intervalo de confianza al 90% del cociente de las AUC de ambos medicamentos queda completamente dentro de los límites entre 0,8 y 1,25. En ensayos clínicos de eficacia, en lugar de la hipótesis de equivalencia se utiliza a menudo la de *no inferioridad;* nos basta con que el extremo inferior del intervalo de confianza de la diferencia entre ambos tratamientos no sobrepase el límite que hemos determinado previamente como clínicamente relevante.

2. Normativa aplicable y recomendaciones éticas internacionales

La regulación de la investigación biomédica con medicamentos se justifica, básicamente, por la necesidad de garantizar el respeto a los derechos y bienestar de las personas sobre las cuales se realiza la investigación. En respuesta a esta necesidad, se han acordado diversas recomendaciones internacionales de tipo ético, entre las que destacan la *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial y el *Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a la Biología y la Medicina*, conocido normalmente como el Convenio de Oviedo.

En España, al igual que en los países de nuestro entorno, existe una normativa específica sobre ensayos clínicos con medicamentos, entre la que señalamos la Ley 29/2006 y el Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Esta norma incorpora todos los principios éticos establecidos en las recomendaciones internacionales mencionadas y, además, incluye requisitos e intervenciones adicionales de tipo técnico y administrativo. En la tabla 11-1 se recoge la estructura estándar que debe seguirse al preparar un protocolo de un ensayo clínico. Existe también normativa de ámbito europeo, que tiene el objetivo de garantizar unos requisitos y procedimientos comunes entre los estados miembros de la UE para los procesos de autorización y seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos.

Entre los requisitos fundamentales de la normativa española está la necesidad de que el ensayo clínico recabe diversas autorizaciones formales antes de poder iniciarse: «Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios». El Comité Ético de Investigación Clínica es un «organismo independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado».

Asimismo, una vez autorizado el ensayo, será necesario obtener el consentimiento previo de cada sujeto que vaya a participar en el ensayo: «El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente, expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico». También se especifica que «El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa».

Se recogen diversas medidas para garantizar la correcta realización y comunicación del ensayo y sus resultados: «Los ensayos clínicos

Tabla 11-1 Estructura estándar de un protocolo de ensayo clínico

1. Información general: título del ensayo, código EudraCT de identificación del protocolo, versión y fecha, identificación del promotor, identificación de los responsables de las decisiones relevantes en la marcha del ensayo, investigadores participantes.
2. Justificación: aportación esperada del ensayo a lo que ya se conoce, riesgos y beneficios para la población participante en el mismo, resumen del conocimiento sobre el medicamento que se investiga y referencias de la literatura relevantes para el ensayo y su justificación.
3. Objetivo del ensayo.
4. Diseño del ensayo: descripción específica de las variables principales y secundarias, tipo/diseño del ensayo (p. ej., doble ciego, controlado con placebo, paralelo), descripción de los tratamientos del ensayo, duración esperada de la participación de los sujetos, identificación de todos los datos que deban ser recogidos en el cuaderno de recogida de datos (CRD).
5. Selección y retirada de sujetos: criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, criterios para finalizar el tratamiento del ensayo en los participantes y procedimientos a seguir en ese caso.
6. Tratamiento: descripción e instrucciones de uso de todos los medicamentos que se utilizan. Tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) antes y durante el ensayo, procedimientos para monitorizar el cumplimiento.
7. Valoración de la eficacia: especificación de los parámetros de eficacia, métodos y calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.
8. Valoración de seguridad: especificación de los parámetros de seguridad, métodos y calendario para su evaluación, procedimientos para el registro y comunicación de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y de las reacciones adversas a los medicamentos que se investigan, seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.
9. Estadística: descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados, justificación del tamaño de la muestra, criterios para la finalización del ensayo, procedimiento a seguir con los datos perdidos, comunicación de desviaciones del plan estadístico original, selección de los sujetos que se van a incluir en cada análisis (p. ej., todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos elegibles, los sujetos evaluables).
10. Garantías de acceso directo a los datos/documentos para las verificaciones propias de la monitorización, auditorías, revisión por el CEIC e inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.
11. Control y garantía de calidad.
12. Ética: descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.
13. Manejo de los datos y archivo de los registros.
14. Financiación y seguros.
15. Política de publicación.

Documentos complementarios

1. Manual para el investigador con la información necesaria sobre el medicamento en investigación o ficha técnica para los medicamentos autorizados.
2. Expediente del medicamento en investigación (*Investigational Medicinal Product Dossier*, IMPD). Documento que avala la calidad, seguridad, expectativas de eficacia y cumplimiento de normas de correcta fabricación europeas para el medicamento en investigación en las condiciones de uso previstas en el ensayo.
3. Cuaderno de recogida de datos (CRD). Documento en papel o electrónico en el que se registran todas y cada una de las variables que el protocolo del ensayo establece que deben recogerse para cada sujeto y en cada visita.

autorizados por la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios formarán parte de un registro nacional de ensayos clínicos público y libre»; y se responsabiliza al promotor del ensayo de que «toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo».

3. Ensayos en poblaciones especiales

En la muestra de pacientes incluida en los ensayos clínicos, están a menudo infrarrepresentados algunos tipos de pacientes que utilizarán el medicamento en la práctica y que pueden presentar características diferenciales que conviene estudiar formalmente en ensayos clínicos. Así, los criterios de inclusión en los ensayos acostumbran a poner un límite en los 65 o 75 años, mientras que, precisamente, los ancianos mayores de 75 (y mayores de 85) son un grupo muy relevante en la administración de la mayoría de medicamentos. Además, es fácil que existan diferencias farmacocinéticas, de eficacia o de seguridad que aconsejen distinta posología o incluso que cuestionen el beneficio-riesgo del uso del medicamento en ancianos. Por ello, cada vez más las agencias reguladoras exigen datos sobre ancianos provenientes de ensayos clínicos. También los niños son un grupo de población en los que los ensayos se realizan menos de lo deseado y que acaban recibiendo medicamentos que no han sido estudiados adecuadamente en ellos. Finalmente, se puede mencionar el caso de las mujeres embarazadas, en las que muy raramente se realizan ensayos clínicos, casi exclusivamente en el caso de patologías específicas del embarazo y cuando se espere un beneficio terapéutico por su participación, debido a la necesidad de evitar al máximo la exposición del feto a riesgos desconocidos.

Ensayos en niños. Los niños presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas que influyen en la respuesta a los fármacos, y hay importantes diferencias entre neonatos (primer mes), lactantes (1 mes a 2 años) y niños (de 2 a 12 años) (v. cap. 8). A menudo se requieren preparados específicos adecuados para la administración a niños pequeños. Sin embargo, a pesar de la necesidad evidente de disponer de los conocimientos científicos adecuados para el uso de medicamentos en los niños, hasta muy recientemente la norma había sido posponer, o ni siquiera realizar, ensayos clínicos en niños debido a cuestiones de tipo ético y también de orden práctico. Si bien es lógico que los ensayos clínicos en niños se inicien una vez que se dispone de ciertos conocimientos obtenidos en personas adultas, la realidad actual no es

deseable: se estima que hasta un 50% de los medicamentos que se utilizan en pediatría no han sido adecuadamente investigados en cuanto a su eficacia, seguridad y posología en niños. En los últimos tiempos ha ido aceptándose la idea de que el riesgo de utilizar los fármacos sin los conocimientos que aportan los ensayos clínicos es mayor que el propio riesgo del ensayo, y se ha potenciado la realización de ensayos clínicos en niños. Un paso importante en este sentido se dio con el reglamento de la UE aprobado en el año 2007, que establece la obligación, para las compañías farmacéuticas, de iniciar el Plan de Investigación Pediátrico de modo precoz para cualquier nuevo medicamento que se desarrolle, a menos que se conceda una exención formal para ello. Las exenciones se conceden solo si el medicamento no es útil en niños, por ejemplo, un medicamento para la enfermedad de Alzheimer. El consentimiento para participar en el ensayo deben darlo los padres o tutores del niño. Cuando tenga más de 12 años, debe recabarse también el asentimiento del menor a participar, una vez este haya recibido la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.

Ensayos en personas con discapacidad intelectual. Es obligatorio ofrecer la información en formatos adecuados a su nivel de comprensión y recabar, en la medida de sus posibilidades, su asentimiento.

III. Farmacoepidemiología

1. Conceptos

La farmacoepidemiología se define como la aplicación del razonamiento, métodos y conocimiento epidemiológico al estudio de los usos y los efectos de los medicamentos en las poblaciones humanas. Puede decirse que proviene de la convergencia entre la farmacología clínica, la disciplina que estudia los efectos de los medicamentos en el ser humano, con la epidemiología, la disciplina que estudia la distribución y los determinantes de la enfermedad en las poblaciones.

Son estudios farmacoepidemiológicos los que utilizan métodos epidemiológicos, de tipo observacional (en contraposición a los estudios experimentales o de intervención, en los que se incluyen los ensayos clínicos); pueden ser retrospectivos o prospectivos, y utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos, bases de datos específicas o elaboradas con otros fines, así como otras fuentes de información. El conocimiento que se obtiene con los estudios farmacoepidemiológicos es fundamental para complementar al obtenido con los ensayos clínicos. Debe tenerse en cuenta que hay cuestiones que no será posible abordar con los estudios experimentales y necesitarán métodos y diseños epidemiológicos, por ejemplo, el estudio de los efectos sobre el feto de los fármacos tomados por la mujer embarazada, las reacciones adversas de baja frecuencia de aparición o la efectividad del medicamento en la práctica clínica real (incluyendo el mal uso, el incumplimiento, etc.).

Las aplicaciones más desarrolladas de la farmacoepidemiología se refieren al estudio de la seguridad o reacciones adversas de los medicamentos una vez comercializados (v. cap. 7, «Farmacovigilancia») y a los estudios de utilización de los medicamentos.

2. Estudios observacionales

En función de su diseño, distinguimos los estudios de prevalencia, los estudios de cohortes y los estudios caso-control. En los estudios de prevalencia se analiza, en muestras representativas de una población, la frecuencia de determinada enfermedad o determinado factor de estudio que se relaciona con la enfermedad. En los estudios de cohortes y caso-control se analiza la asociación entre la exposición a un factor (medicamento) y una enfermedad.

a) Los *estudios de prevalencia* o transversales evalúan, al mismo tiempo, la ocurrencia de la exposición y el resultado. Es difícil analizar con ellos los resultados de la administración de un medicamento y se utilizan, sobre todo, con fines descriptivos.

b) En los *estudios de cohortes* se comparan las personas expuestas a un medicamento con un grupo o cohorte no expuesta al medicamento. Se trata de comparar la aparición de determinadas reacciones adversas o fenómenos de interés en dos o más grupos de personas que difieren entre sí por la exposición al fármaco de interés. Se pueden obtener datos de asociación entre la exposición a un medicamento y la aparición de la enfermedad o fenómeno de interés, y calcular los riesgos absolutos y relativos. Sin embargo, a diferencia de los que sucedería en un ensayo clínico con asignación experimental aleatoria, en un estudio de cohortes habrá limitaciones para poder interpretar una relación de asociación como una relación de causalidad en la que atribuimos lo observado a los efectos del medicamento, puesto que la elección del medicamento ha estado condicionada, a su vez, por factores de los pacientes que, sin duda, pueden también influir en el resultado distinto entre grupos. Otra limitación es su baja eficiencia para evaluar la aparición de reacciones poco frecuentes y que requieran seguimientos prolongados en el tiempo. En cambio, pueden ser muy útiles para el seguimiento de medicamentos de uso poco frecuente.

c) En los *estudios caso-control* se comparan personas con una determinada enfermedad o fenómenos de interés con otras de la misma población, pero que no presentan la enfermedad en estudio. Se trata de describir y comparar la exposición a los distintos factores de riesgo (medicamentos) entre las personas de una misma población que sufren o no una determinada enfermedad. Al igual que sucede con los estudios de cohortes, existen algunas limitaciones para inferir una relación de causalidad a partir del hallazgo de una asociación entre la exposición a un medicamento y la aparición del acontecimiento de interés; es posible que la asociación se explique porque tanto la decisión de prescripción del medicamento como la aparición de la enfermedad tengan una causa común.

Existen también estudios observacionales con fines puramente descriptivos, como la comunicación de casos o de series de casos o el seguimiento prospectivo de una única cohorte de pacientes con la enfermedad o el medicamento. Si bien estos no responden a los diseños metodológicos mencionados, la información obtenida de ellos es también importante y contribuye, sin duda, al progreso de la investigación en terapéutica.

3. Estudios postautorización de tipo observacional sobre medicamentos

El término «estudio postautorización de medicamentos» (EPA) hay que entenderlo como una definición legal, que deriva de la existencia de una regulación administrativa estricta sobre todos los proyectos de investigación sobre medicamentos. La regulación asigna una intervención administrativa distinta según se trate de un ensayo clínico (estudio experimental) o un EPA (estudio observacional), teniendo en cuenta que la frontera legal entre ambos tipos de estudios queda definida por las respectivas definiciones legales de ensayo clínico (v. apartado II de este capítulo) y de EPA, que no son necesariamente coincidentes con las definiciones derivadas de consideraciones metodológicas estrictas.

En el contexto de la regulación de los medicamentos, se definen los estudios observacionales como aquellos estudios en los que «los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos».

En el momento actual, los EPA están regulados en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, y en la que se recoge la necesidad de obtener la aprobación previa por un comité ético de investigación. Asimismo, se indica que, en los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en los que no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, el cual deberá ser otorgado por escrito. En cualquier caso, se deberá garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar por que se cumpla, en todo momento, con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los estudios que se realizan con medicamentos ya comercializados (por lo tanto, en la fase postautorización o fase IV del desarrollo de un medicamento) pueden tener distintos diseños y objetivos. En cuanto a diseños, pueden ser ensayos clínicos o estudios observacionales y, por lo que se refiere a los objetivos, son comunes los relacionados con la farmacovigilancia (v. cap. 7); pero también los relativos a la efectividad de los medicamentos, es decir, sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, o los estudios sobre eficiencia, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando para ello análisis farmacoeconómicos, como son los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.

4. Estudios de utilización de medicamentos

4.1. Conceptos

Los estudios de *utilización de medicamentos*, según la OMS, comprenden el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y utilización de los fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas. De forma algo más concreta, denominamos estudios de utilización de medicamentos (EUM) a unos estudios observacionales que persiguen describir la utilización de los medicamentos en la práctica real, identificar problemas en su utilización y también los factores que determinan esa mala utilización, todo ello con la finalidad de alcanzar una mejor práctica terapéutica.

Así, los estudios de utilización contestan a preguntas como: ¿es insuficiente la utilización de un determinado medicamento preventivo en los pacientes en los que está indicado? ¿Es excesiva la utilización de un medicamento en comparación con otras alternativas mejores para la misma indicación? ¿Son adecuadas las dosis y duraciones en las que se está realmente utilizando un determinado tratamiento?

Para realizar estudios de utilización se usan distintos diseños y métodos epidemiológicos, y también se utilizan parámetros de estandarización del consumo que permiten la realización de comparaciones entre distintas áreas geográficas.

4.2. Expresión del consumo de medicamentos

El consumo de medicamentos puede expresarse en términos absolutos o en función del número de habitantes y del tiempo (p. ej., consumo por 1.000 habitantes y por año). Para expresar el consumo de medicamentos, se precisa identificar el medicamento o grupo de medicamentos al que se haga referencia, la cantidad de medicamentos consumida (numerador), y la población y el tiempo a los que se refiere ese consumo (denominador).

En estos estudios, lo más recomendable es identificar los fármacos por su denominación común internacional (INN, *International Non-Proprietary Name*), nombre que asigna la OMS a cada principio activo (p. ej., *amoxicillin*). A este nombre se le conoce también como **denominación genérica**. En el ámbito español, existe la denominación oficial española (DOE) a partir de la DCI (p. ej., amoxicilina).

Para realizar comparaciones (p. ej., analizar la evolución del consumo a lo largo del tiempo), es importante utilizar una clasificación de los medicamentos reconocida y estable. La clasificación más común es la *clasificación anatómico-terapéutica-química* (ATC), en la que, por ejemplo, un medicamento como el Valium® tiene el código N05BA01: la «N» indica el grupo anatómico principal (sistema nervioso central), el «05» indica el grupo terapéutico principal (psicoléptico), la «B» el subgrupo terapéutico (ansiolítico), la «A» el subgrupo químicoterapéutico (derivado benzodiazepínico) y el «01» el principio activo (diazepam). Este código internacional es asignado por la OMS a cada principio activo y queda recogido en la información oficial del medicamento en la ficha técnica autorizada para cada medicamento.

El consumo de medicamentos puede expresarse como el dinero gastado por el sistema sanitario o por los usuarios en un medicamento; refleja el coste económico que representa su consumo, pero no indica la cantidad de fármaco prescrita (ya que el precio de un medicamento puede variar de un país a otro) ni consumida. Otra forma de expresarlo es el número de prescripciones; pero tampoco refleja el consumo real, ya que varía el número de envases que se pueden incluir en cada prescripción, las unidades (p. ej., tabletas) de cada envase y la cantidad de fármaco de cada unidad. Se puede expresar mejor el consumo mediante el número de unidades (p. ej., tabletas) consumidas y todavía mejor por los miligramos de fármaco consumidos, que se obtiene multiplicando el número de unidades por la cantidad de fármaco de cada unidad. Con frecuencia se expresa como cantidad de fármaco consumida por 1.000 habitantes y año, y puede referirse a un país, a una comunidad o a un hospital. Esta expresión del consumo permite comparar el consumo entre áreas y su evolución en el tiempo, pero continúa sin reflejar el número de pacientes que toma el medicamento.

La mejor forma de estimar el consumo de un medicamento es mediante la *dosis diaria definida* (DDD), que corresponde a la dosis de mantenimiento diaria media de un fármaco en su indicación principal. La DDD es una unidad teórica de medida establecida para cada fármaco por la Organización Mundial de la Salud (p. ej., 10 mg de diazepam o 1 g de eritromicina). El consumo se expresa en **número de DDD**, dividiendo el número total de miligramos vendidos por la DDD del medicamento, y da una idea de los pacientes tratados con el medicamento. Con frecuencia se expresa como DDD por 1.000 habitantes y por día, que indica la proporción de la población que está expuesta al fármaco.

La expresión en número de DDD permite comparar el consumo de los diferentes fármacos de un grupo terapéutico, los hábitos de diferentes áreas geográficas y la evolución del consumo con el tiempo. Además, el número de pacientes expuestos y la proporción de la población expuesta al fármaco son el denominador de muchos estudios farmacoepidemiológicos. La DDD es una dosis teórica que no necesariamente coincide con la dosis prescrita o administrada realmente. Por ejemplo, no tiene en cuenta que la dosis prescrita varía con la indicación (p. ej., el ácido acetilsalicílico se utiliza a dosis bajas como antiagregante, a dosis medias como analgésico y a dosis altas como antiinflamatorio) o con las características de los pacientes (niños, enfermos renales, etc.).

El consumo de medicamentos se expresa habitualmente para la población total, pero debe tenerse en cuenta que algunos fármacos se utilizan de forma específica en subgrupos de población, como el niño o el anciano, por lo que se debe conocer la distribución de la población por edad y sexo.

4.3. Tipo de estudios

a) *Estudios de consumo.* Analizan qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades, así como las tendencias de consumo expresadas por coste, por número de envases o unidades o por número de dosis diarias definidas, todo ello, a menudo, puesto en relación con el número de habitantes (p. ej., nº DDD/10.000 habitantes/día o nº DDD/100 camas hospital/día). Permiten comparar regiones y períodos, y promueven el estudio de las causas de las diferencias o de las consecuencias del consumo. Por ejemplo, se puede analizar el número de dosis

diarias definidas que se consumen en un hospital o en un centro de salud de medicamentos de escaso valor terapéutico. También se puede comparar la evolución en el tiempo del consumo de un grupo terapéutico (p. ej., el crecimiento del consumo de antidiabéticos orales) en dosis diarias definidas y las diferencias entre países. O comparar los datos de consumo con los resultados de salud en una determinada área. Por ejemplo, la falta de relación entre las ventas de una asociación de doxilamina y de piridoxina ampliamente utilizada en las náuseas del embarazo con la frecuencia de aparición de efectos teratógenos.

b) *Estudios de prescripción-indicación.* Describen las indicaciones en las que se utiliza un fármaco o un grupo de fármacos. Son estudios que identifican las prescripciones efectuadas y analizan los pacientes que han recibido el tratamiento. Pueden detectar problemas de sobreutilización o indicaciones incorrectas, duraciones incorrectas del tratamiento.

c) *Estudios de indicación-prescripción.* Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación. Se identifica una muestra de pacientes y se analiza su tratamiento. Permiten detectar problemas de infrautilización de medicamentos preventivos (p. ej., anticoagulantes o analgésicos en el postoperatorio) o perfiles anómalos de utilización de los distintos grupos terapéuticos en una indicación concreta.

d) *Estudios sobre hábitos de prescripción médica o dispensación por el farmacéutico.* Se analizan los factores que condicionan los hábitos de prescripción o dispensación, describiendo características de médicos, farmacéuticos, pacientes, etc.

e) *Estudios de intervención.* Describen las características de la utilización de medicamentos y miden el impacto de una intervención concreta. Puede ser una alerta o una medida reguladora, una intervención educativa, la elaboración y adopción de un protocolo o guía terapéutica, etc.

En las *auditorías sobre utilización de medicamentos* se pueden seleccionar fármacos de elevado valor terapéutico y posible infrautilización (p.ej., analgésicos opiáceos), de uso restringido (p. ej., algunos antibióticos o antiepilépticos) o de alto coste (p. ej., medicamentos biotecnológicos). Tras sospechar o identificar un problema de utilización de un determinado medicamento, se establece el objetivo del estudio y los criterios de cómo debería utilizarse (indicación, dosis y pauta de administración, control y seguimiento). Se diseña el estudio con la metodología adecuada (indicación-prescripción o prescripción-indicación) y se obtienen los datos de la historia clínica. Se analiza si los casos se ciñen a los criterios establecidos y, cuando no es así, se diseña una actividad o intervención posterior que intente corregir los desvíos, analizando si consigue corregirlos. Algunos de estos estudios indican que los antibióticos pueden utilizarse de forma incorrecta en el 42% de las ocasiones.

BIBLIOGRAFÍA

Desarrollo y autorización de nuevos medicamentos

Avendaño C, Fernández MJ, Saldaña M, Rodríguez M. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco y procedimiento de registro. In: Salvá P, editor. Manual del Residente de Farmacología Clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 185-97.

Baños JE, Farré M. Principios de Farmacología Clínica. Barcelona: Masson; 2002.

The Rules governing Medicinal Products in the European Union: Volume 1 EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use, Volume 2 Notice to applicants, Volume 3 Scientific guidelines for medicinal products for human use. Disponible en http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm (consultado: 16 septiembre 2012).

Ensayos clínicos

Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. [consultado: 16 de agosto de 2012]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.

Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Madrid: Mosby/Doyma; 1994.

Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n° 33 de 7/02/2004, p. 5429-43. Disponible en: http://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316 [consultado: 16 de agosto de 2012].

Boletín Oficial del Estado. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251 de 20/10/1999. p. 36825–30.

International Conference of Harmonisation (ICH). Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf (consultado: 14 de septiembre de 2012).

Farmacoepidemiología

Baños JE, Farré M. Principios de Farmacología Clínica. Barcelona: Masson; 2002.

Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 1993.

Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2000.

Vallano A. Estudios de utilización de medicamentos. In: Salvá P, editor. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 245-53.

Capítulo 12

Farmacoeconomía. Cumplimiento terapéutico. Información sobre medicamentos

C. Avendaño y J.A. Armijo

I. Farmacoeconomía

1. Conceptos

Los recursos disponibles para satisfacer las demandas de la sociedad son siempre limitados, independientemente de cuál sea la coyuntura económica de un país. La asignación de recursos a un fin concreto supone que esos fondos no se podrán utilizar para atender a otros servicios, no menos positivos o deseados por la sociedad. Por ello es obligado analizar la mejor forma de utilizar los recursos sanitarios y buscar los usos con los que se obtiene el máximo beneficio, sean medicamentos u otras intervenciones sanitarias o sociosanitarias.

En el capítulo anterior nos hemos referido al que significa el primer escalón en la medición de los beneficios de un medicamento, su *eficacia*, entendiendo como tal el grado en el que un medicamento aporta mayor beneficio que riesgo, evaluado bajo las circunstancias ideales que se plantean en los ensayos clínicos. El segundo escalón es el de la *efectividad*, que es el grado en el que un medicamento aporta mayor beneficio que riesgo cuando se utiliza en las condiciones reales de la práctica clínica habitual. Pero la selección de medicamentos necesita tener en cuenta, además, el coste que deberá ser sufragado para obtener beneficio con cada uno de ellos. De ahí la necesidad de un tercer escalón, la evaluación de la *eficiencia*, que es la relación entre el beneficio obtenido y el coste de su utilización.

La farmacoeconomía se define como la disciplina que estudia el coste del tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y la sociedad. Habitualmente, utilizamos el término para referirnos a la evaluación económica de los medicamentos que analiza la eficiencia de los fármacos con el fin de proporcionar elementos de decisión que ayuden a encontrar soluciones socialmente aceptables para la utilización de los medicamentos, en el contexto de una demanda sanitaria ilimitada frente a una limitada capacidad de la sociedad para satisfacerla.

Las novedades terapéuticas suponen, generalmente, un incremento de los gastos y, por ello, al tomar una decisión acertada sobre la conveniencia de su incorporación a la atención sanitaria, será conveniente evaluar su eficiencia, es decir, la relación entre los costes y efectos del nuevo medicamento en comparación con las alternativas terapéuticas. Y no solo las administraciones sanitarias están obligadas a este ejercicio; también el médico debe ser consciente de las implicaciones económicas de sus decisiones clínicas y ha de saber elegir no solo los tratamientos más eficaces y seguros, sino también los más eficientes, es decir, los que aportan un beneficio a un coste social razonable.

2. Métodos

Para que un estudio de farmacoeconomía ayude a tomar decisiones sobre la utilización de los medicamentos, debe incluir el estudio de los resultados clínicos y de los costes, así como la comparación con otras alternativas de tratamiento. Los datos pueden obtenerse a partir de los ensayos clínicos, pero también se obtienen de la revisión de historias clínicas, de bases de datos o registros asistenciales o de investigación, o incluso recabando opiniones de expertos.

Los estudios de farmacoeconomía pueden realizarse desde distintas perspectivas: los pacientes, los hospitales o centros de atención primaria, la atención sanitaria en su conjunto, y la sociedad globalmente considerada. A menudo se utilizan perspectivas parciales: por ejemplo, en la perspectiva hospitalaria se contabilizan solo los costes para el hospital, sin tener en cuenta los costes en atención primaria o los sociolaborales. Idealmente, debe contemplarse la perspectiva más amplia, que es la de la sociedad, pero desglosando los diversos apartados, de forma que pueda valorarse también desde el punto de vista de los restantes sectores.

2.1. Valoración del efecto de los fármacos

Existen diversos modos de valorar los resultados o beneficios obtenidos por el medicamento, y ello tiene consecuencias para la clasificación de los distintos tipos de estudios farmacoeconómicos, como veremos en el siguiente apartado. Los efectos pueden medirse en variables, como número de vidas salvadas, número de años de vida ganados, días de dolor evitados, hospitalizaciones o recaídas evitadas, etc. Sin embargo, en el contexto de la farmacoeconomía se concede importancia a medir los beneficios en términos de estado de salud y de calidad de vida. Una medida propia de estos estudios son los llamados «años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC)», que se obtienen de multiplicar los años en que el tratamiento prolonga la calidad de vida por una fracción que indica la calidad de vida con la que se van a vivir.

2.2. Valoración del coste

Los costes incluyen:

a) *Costes directos.* Se clasifican en costes médicos (p. ej., costes de los medicamentos, pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de las reacciones adversas u hospitalización) y costes no médicos (p. ej., transporte al hospital, contrato de ayuda en el hogar).
b) *Costes indirectos.* Son los derivados de la repercusión del proceso sobre la productividad laboral del individuo

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

(pérdida de días de trabajo, disminución de la productividad laboral). La inclusión de estos gastos es especialmente importante cuando supone una parte importante del coste (p. ej., gripe, depresión y enfermedades crónicas).

c) *Costes intangibles.* Intentan valorar el coste de aspectos como el dolor, la ansiedad o la pérdida de energía. Son difíciles de cuantificar, por lo que es poco frecuente que se incluyan.

3. Tipo de estudios

Distinguimos cuatro tipos fundamentales de estudios:

a) *Análisis de minimización de costes.* Parte de la base de que los beneficios obtenidos con las opciones de tratamiento que se comparan son idénticos, por lo que la evaluación se limitará a comparar el coste de cada alternativa. La opción menos costosa será la más eficiente.

b) *Análisis coste-efectividad.* Permite el análisis de las diferencias observadas entre los resultados clínicos obtenidos y los respectivos costes de cada alternativa de tratamiento con el fin de determinar la eficiencia relativa. La decisión será sencilla cuando una opción es a la vez más eficaz y menos costosa que la otra. Sin embargo, la norma es que la nueva alternativa sea a la vez más eficaz y más costosa que la previa, lo que obligará a debatir el coste que se está dispuesto a pagar por cada unidad extra de beneficio (p. ej., coste por año de vida adicional ganado).

c) *Análisis coste-utilidad.* Para valorar los beneficios se utilizan los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC), parámetro que permite comparar tratamientos muy distintos e intervenciones sanitarias sobre distintas enfermedades y grupos de pacientes con el fin de decidir sobre la mejor utilización de los recursos. El coeficiente corrector por el que se multiplican los años de vida ganados por el tratamiento se puede obtener de índices publicados, a partir de la valoración por parte de los propios pacientes o a partir del juicio profesional.

d) *Análisis coste-beneficio.* En estos estudios, tanto los costes como los beneficios de los tratamientos se miden en unidades monetarias. Son estudios difíciles y poco frecuentes, ya que tanto desde el punto de vista del paciente como de los profesionales sanitarios que le atienden es difícil traducir a dinero el sufrimiento humano. Pero debe entenderse que esa traducción solo tiene como objetivo decidir si es preferible utilizar el tratamiento A o el tratamiento B. Parece difícil tasar la pérdida de la vista, del oído, una insuficiencia renal o la pérdida de la vida humana; y, sin embargo, las compañías de seguros lo realizan habitualmente. Puede optarse por preguntar a los propios pacientes sobre supuestos teóricos, cuánto estarían dispuestos a pagar para conseguir una determinada mejoría con el tratamiento.

La dificultad de los estudios de coste-utilidad radica en llegar a un consenso sobre la forma de valorar esa calidad de vida. De acuerdo con la OMS, la calidad de vida se define como la percepción que tiene un individuo de su vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en que vive respecto a sus objetivos, expectativas, patrón de vida y preocupaciones. Por ello, un índice de calidad de vida debe recoger no solo los aspectos relacionados con la propia enfermedad, sino también la relación del paciente con su entorno, vida personal, familiar, social y profesional. Con frecuencia se utilizan índices más sencillos que reflejan la calidad de vida relacionada con la salud. Estos índices pueden ser genéricos (que se aplican a diferentes enfermedades) y específicos para situaciones, enfermedades o grupos de población concretas. Un ejemplo de índice genérico es el SF-36 *(The Medical Outcomes Study Short Form)*, que incluye 36 puntos: 10 sobre la actividad física, 2 sobre la social, 3 sobre alteración de los roles por problemas emocionales, 4 sobre alteración de los roles por problemas físicos, 2 sobre el dolor, 5 sobre la salud mental, 4 sobre energía y 6 sobre la percepción de salud. Los índices específicos para una determinada enfermedad suelen incluir aspectos físicos, psicológicos y de dolor, incluyendo puntos sobre movilidad, actividad física, destreza, capacidad de realizar tareas de la casa y vida social, así como sobre dolor y estrés.

4. Criterios para la realización de un estudio de farmacoeconomía

Los estudios de farmacoeconomía pueden hacerse mediante ensayos clínicos y mediante estudios observacionales. En los que se realizan mediante ensayos clínicos, debe evitarse que un estudio mal planteado lleve a conclusiones incorrectas. Por ello, es importante que tanto al plantear como al valorar un estudio de farmacoeconomía se tengan en cuenta los siguientes criterios:

a) Objetivos del estudio, incluidas las características demográficas de la población en que se realiza.
b) Motivos conceptuales y prácticos por los que se eligen los tratamientos alternativos.
c) Opciones de tratamiento y métodos para comparar los resultados.
d) Perspectiva desde la que se realiza el estudio. Si es desde la perspectiva de la sociedad, deben especificarse las repercusiones sobre cada sector, incluido el paciente. Deben describirse por separado los resultados del estudio y de los costes.
e) Técnica utilizada (minimización de costes, coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad) y justificación.
f) Método utilizado para conseguir los datos (estudio prospectivo o retrospectivo, ensayos aleatorios y controlados, metaanálisis y datos observacionales) y motivo de su utilización.
g) Beneficio real obtenido y a qué coste.
h) Procedimiento para valorar el beneficio clínico del estudio. Cuando se utilicen índices de calidad de vida, deben preferirse los genéricos a los específicos.
i) Descripción detallada e individualizada de todos los costes, tanto los sanitarios (fijos y variables) como los no sanitarios e intangibles.
j) Descuentos efectuados tanto sobre el coste como sobre los resultados clínicos.
k) Análisis de sensibilidad, que incluyen el intervalo de confianza y los intervalos de los principales parámetros.
l) Comparación con otros estudios, teniendo en cuenta las diferencias de metodología y del grupo de población.

Los estudios de farmacoeconomía de tipo observacional parten de bases de datos en las que se recogen los datos sobre los efectos de los fármacos y el coste que se quieren analizar. Estos estudios permiten acceder con rapidez a una gran cantidad de datos y pueden ser la única forma de conseguir datos de eficiencia cuando no se pueden hacer ensayos clínicos. Sin embargo, sus resultados son poco concluyentes, ya que están expuestos a sesgos de asignación al tratamiento y a la baja calidad de los datos de la base de datos (p. ej., poca fiabilidad de los diagnósticos, ausencia de datos sobre los efectos del tratamiento o presencia de datos incompletos o mal codificados). Estos problemas pueden mejorarse mediante la creación de bases de datos específicas y la implicación de los profesionales sanitarios en su correcto mantenimiento.

II. Cumplimiento terapéutico

1. Concepto

Cumplimiento terapéutico (compliance) o «adhesión» a la medicación es el grado en el que la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o los hábitos de vida de un paciente coinciden con lo prescrito por su médico. El incumplimiento terapéutico puede deberse a: *a)* errores de omisión, cuando el paciente no toma los medicamentos prescritos; *b)* errores de propósito, cuando el enfermo ha entendido erróneamente o decide por su cuenta tomar o dejar de tomar un medicamento en una situación inadecuada; *c)* errores de dosificación, cuando el paciente toma una dosis distinta de la prescrita; *d)* errores de seguimiento de una pauta, cuando el paciente toma la medicación durante más o menos tiempo del prescrito, o no tiene en cuenta las observaciones sobre tomarla en ayunas o evitar la administración simultánea de determinados alimentos, y *e)* errores de mantenimiento de medicamentos o de automedicación, que dan lugar a asociaciones de medicamentos no previstas.

La consecuencia del incumplimiento por «defecto» es la falta de respuesta terapéutica. La ineficacia del tratamiento por incumplimiento es una de las principales causas de fracaso de tratamientos crónicos de eficacia comprobada (trasplantes, infección por el VIH, tuberculosis, hipertensión, epilepsia, etc.). También es causa de fracaso de tratamientos agudos (como infecciones agudas tratadas con antibióticos) que no se curan o recidivan porque los pacientes no toman la medicación el tiempo necesario. El incumplimiento puede llevar a considerar erróneamente que son ineficaces los medicamentos que los pacientes no toman de forma correcta, a tomar decisiones inadecuadas, como asociar otros fármacos, e incluso a alterar el diagnóstico inicial de la enfermedad ante la falta de respuesta. Además, empeora la relación entre médico y paciente, ocasiona el almacenamiento de los medicamentos no utilizados, y representa un coste sanitario y económico. El incumplimiento por «exceso» suele ser responsable de interacciones y reacciones adversas.

En ocasiones, el incumplimiento se debe a que el paciente nota efectos indeseables que le inducen a dejar la medicación. Debe diferenciarse entre los efectos secundarios leves, y en general transitorios, que se observan al comienzo del tratamiento, de las reacciones idiosincrásicas o tóxicas graves, en las que la supresión de la medicación sería correcta (lo que algunos autores han llamado incumplimiento «inteligente»). Por ello es conveniente explicar al paciente ambos tipos de efectos y la actitud que debe adoptar ante ellos.

Aunque el incumplimiento ha existido desde que se administran medicamentos, su relevancia en la respuesta al tratamiento se puso de manifiesto al demostrarse que casi la totalidad de los fracasos del tratamiento antituberculoso en pacientes no resistentes se debía a que la medicación se tomaba de forma incorrecta. Más recientemente, la determinación sistemática de las concentraciones séricas de fármacos ha permitido demostrar que el incumplimiento es un hecho importante y frecuente en fármacos como los antiepilépticos, e incluso en tratamientos tan vitales como la ciclosporina para los pacientes que han recibido un trasplante, o los corticoides en niños con leucemia, acercando el problema del incumplimiento a la práctica diaria de la medicina.

2. Factores que influyen en el cumplimiento

El mejor o peor cumplimiento terapéutico se debe a la influencia simultánea de factores relacionados con el paciente, su entorno familiar y la relación con su médico, así como la enfermedad y su tratamiento. La influencia individual de cada factor puede ser variable o no significativa, pero su consideración conjunta ayuda a valorar la posibilidad de incumplimiento cuando se evalúa la respuesta al tratamiento de un paciente concreto.

a) *Características del paciente.* El factor sociodemográfico más importante es la edad. El incumplimiento del niño pequeño depende, en gran parte, de sus padres, pero, en ocasiones, depende del rechazo del medicamento o de la dificultad para tragarlo, que pueden mejorarse con un sabor agradable o una presentación líquida. El adolescente puede tomar incorrectamente la medicación por una actitud de rebeldía ante su enfermedad y ante la obligatoriedad de tomar la medicación. El anciano puede tener problemas de memoria, auditivos y visuales que dificulten la comprensión de las instrucciones y originen errores. Por el contrario, el sexo, el estado civil, el nivel socioeconómico, el nivel cultural y la actividad profesional no tienen una clara influencia, excepto en situaciones tan extremas que no se comprendan las instrucciones o no permitan adquirir la medicación prescrita. Más importantes pueden ser algunos aspectos de la personalidad del paciente, como la hostilidad, que dificultará la relación entre médico y paciente, la patología psiquiátrica del paciente, o la presencia de discapacidad intelectual que limite la habilidad en el manejo del medicamento.

b) *Características del entorno familiar.* Mejora el cumplimiento un entorno familiar en el que el paciente encuentre apoyo moral, interés y ayuda en la toma de la medicación, y en que otros miembros de la familia hayan tenido la misma enfermedad.

c) *Relación entre médico y paciente.* Sin duda es uno de los factores con mayor influencia. El médico que atiende a su paciente con una actitud distante y autoritaria o el paciente que no conoce a su médico o duda de su valía perjudican el cumplimiento. Por el contrario, la explicación por parte del médico y la comprensión de la enfermedad y de su tratamiento por parte del paciente lo mejoran. También ayudan a mejorarlo las instrucciones claras y escritas, así como la supervisión frecuente del tratamiento.

d) *Enfermedad padecida.* Las enfermedades psiquiátricas o que impidan que el paciente se dé cuenta de la gravedad de su enfermedad, y las enfermedades como la tuberculosis, la hipertensión o la epilepsia, que cursan con períodos prolongados asintomáticos, tienen más probabilidad de incumplimiento. Por el contrario, los factores que más benefician el cumplimiento son el conocimiento y la aceptación de la enfermedad por parte del paciente.

e) *Tratamiento.* Junto con la relación entre médico y paciente, es el factor en que más se puede influir para mejorar el cumplimiento. La aparición de efectos indeseables no avisados por el médico empeora el cumplimiento, así como el miedo al desarrollo de tolerancia (es decir, que el paciente crea infundadamente que si continúa tomando la medicación, dejará de hacerle efecto). Por el contrario, mejoran el cumplimiento el buen conocimiento del tratamiento y de lo que se espera de él, las pautas sencillas en cuanto a vía de administración, número de medicamentos y de tomas al día, y la mejoría rápida y eficaz de los síntomas al iniciar el tratamiento, que refuerza la confianza. Uno de los factores más eficaces para mejorar el cumplimiento es la administración de los fármacos en una toma al día.

3. Métodos para valorar el cumplimiento

Pueden ser directos o indirectos. El método *indirecto* más utilizado es la información que proporciona el paciente, sus familiares o el personal de enfermería, y la obtenida por la impresión del propio médico; pero los pacientes tienden a decir lo que creen que el médico desea oír, por lo que es frecuente que no se reconozca que ha habido irregularidades en la toma de la medicación. En la impresión del médico influye la respuesta obtenida con el tratamiento. También el tiempo transcurrido hasta que el paciente ha necesitado una nueva receta puede ser indicativo de incumplimiento. Se puede realizar incluso recuento de comprimidos sobrantes en el momento de acudir a recoger el nuevo envase en la fecha prevista. Hay métodos más específicos que detectan y registran mediante microprocesadores la fecha y la hora en que se abre un envase de comprimidos, jarabe o gotas, o se utiliza un aerosol. Estos métodos, así como el recuento estricto de comprimidos sobrantes, se utilizan casi exclusivamente en investigación.

Los métodos *directos* se basan en la identificación y la cuantificación del fármaco o de un marcador incluido en la medicación. El método directo más utilizado es la determinación de las concentraciones séricas del fármaco ya comentada en el capítulo 6. El nivel obtenido se compara con el esperado, que se estima a partir de los datos poblacionales del aclaramiento (dosis de mantenimiento/nivel estable) o del índice nivel/dosis (nivel valle estable/dosis de mantenimiento). Cuando se dispone de un nivel de referencia del propio paciente, el nivel obtenido se compara con el esperado en función de ese nivel de referencia. En los fármacos con semivida larga, las concentraciones séricas detectan mejor las omisiones prolongadas que el olvido esporádico de una toma; por el contrario, en los fármacos con semivida corta, basta el olvido de una única dosis próxima a la determinación para reducir de manera importante los niveles. También pueden determinarse el fármaco, sus metabolitos o un marcador incluido en el medicamento en orina, pero estas determinaciones no suelen ser cuantitativas.

El control del cumplimiento terapéutico mediante métodos directos o indirectos mejora la toma de la medicación, porque el paciente sabe que se puede detectar su incumplimiento.

4. Medidas para mejorar el cumplimiento

En primer lugar, debe asumirse que el incumplimiento es frecuente y que influye en la respuesta al tratamiento. Cualquier paciente puede seguir incorrectamente la prescripción y, por lo tanto, es importante hacer todo el esfuerzo posible para mejorar el cumplimiento. Estas medidas podrían clasificarse en: *a)* técnicas (p. ej., simplificación de las pautas terapéuticas); *b)* conductuales (p. ej., incentivos o procedimientos para recordar al paciente que tiene que tomar la medicación); *c)* educacionales (p. ej., explicar al paciente las consecuencias del incumplimiento), y *d)* complejas (p. ej., mayor atención y control del paciente más información escrita más explicaciones sobre las consecuencias del incumplimiento más recordatorios de la toma de la medicación, más autocontrol de la enfermedad, más implicación de la familia). En la práctica clínica diaria, las medidas que se pueden tomar para mejorar el cumplimiento son:

a) *Comunicación entre médico y paciente.* Cada vez es mayor el número de pacientes que no son meros receptores pasivos de las decisiones terapéuticas y de las instrucciones del médico; tienen sus propias ideas, analizan las indicaciones del médico y toman sus propias decisiones respecto a seguirlas o no. El diálogo directo y sencillo con el paciente sobre la enfermedad que padece y la necesidad de su tratamiento es, probablemente, la estrategia más importante. El paciente debe comprender la naturaleza de su enfermedad, su curso y pronóstico con medicación y sin ella, y, especialmente, las consecuencias del incumplimiento. Hay que explicarle la necesidad del tratamiento, sus beneficios y riesgos, el plan de tratamiento y su duración, y corregir los conceptos equivocados que pueda tener (p. ej., que la ingesta crónica desarrolla tolerancia para «todos» los medicamentos).

b) *Diseño del tratamiento.* Es inútil diseñar un tratamiento que el paciente no pueda o no quiera seguir. Por ello, un segundo aspecto que se debe valorar junto con el paciente es el tipo de tratamiento. Deben elegirse fármacos que actúen con rapidez y eficacia, que sean bien tolerados, que sean cómodos de tomar y que no interfieran de forma importante con los hábitos del paciente. La pauta debe ser sencilla, si es posible una toma al día al acostarse; dos tomas al día son bien aceptadas, pero más de dos no; por ello, con fármacos de semivida corta deben utilizarse preparados de liberación sostenida. Si el paciente está tomando ya otros tratamientos, deben coordinarse, y si es complejo, debe instaurarse de forma progresiva.

c) *Instrucciones.* Hay que analizar las características del paciente y de su entorno que puedan influir en el cumplimiento, y reforzar el apoyo social y familiar. La mitad de las instrucciones orales se olvidan antes de salir de la consulta. Por ello, las instrucciones deben ser claras y sencillas y, siempre que sea posible, escritas. En algunos casos (p. ej., ancianos o tratamientos complejos) deben explicarse a los familiares, insistiendo en la importancia de su colaboración. Son preferibles los medicamentos que tengan en el propio envase algún procedimiento para recordar los días de la semana y las tomas del día, aunque también pueden elaborarse sistemas personalizados para el paciente, que le permiten ir extrayendo de un calendario los comprimidos ya preparados en compartimentos señalando cada toma y cada día. También se pueden utilizar cajas específicas para la medicación con avisadores. Deben explicarse al paciente los efectos beneficiosos e indeseables que pueden aparecer al empezar el tratamiento y la actitud ante ellos, las consecuencias de no tomar bien la medicación y la conducta que debe seguir si se olvida alguna toma.

d) *Supervisión del tratamiento.* Una vez instaurado el tratamiento, las visitas posteriores son necesarias para vigilar la aparición de reacciones adversas, preguntar acerca del cumplimiento, reforzar los mensajes y modificar o retirar la medicación cuando sea necesario. La primera sospecha de que un paciente toma mal la medicación se produce cuando no acude a la consulta prefijada.

III. Información sobre medicamentos

1. Conceptos

El buen uso de los medicamentos requiere disponer de información adecuada, correcta, fiable y actualizada sobre sus características y sus pautas de utilización. En la actualidad, existe un volumen ingente de información fácilmente accesible sobre medicamentos y, por ello, es importante saber identificar las fuentes adecuadas de información para médicos y para pacientes, saber evaluar su calidad y reconocer sus distintos orígenes: información oficial de las agencias reguladoras, información de origen comercial, recomendaciones

de uso emitidas por los sistemas de salud, guías de práctica clínica elaboradas por las sociedades científicas, etc.

1.1. Información dirigida al ciudadano y al paciente

La información oficial especialmente dirigida al paciente es el **prospecto** y resto de información contenida en el envase de los medicamentos. El prospecto es la información escrita que se incluye en el envase del medicamento y forma parte de la autorización del medicamento otorgada por la Agencia Española de Medicamentos, quien revisa y modifica, en lo que proceda, el prospecto que ha sido propuesto por la compañía titular del medicamento. Los prospectos deben estar redactados y concebidos en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada, y deben pasar una pruebas de legibilidad y comprensión antes de su autorización. Contienen información sobre la composición del medicamento, señalando los excipientes de declaración obligatoria, e incluyen instrucciones para la administración, empleo y conservación del medicamento, así como sus efectos adversos, interacciones, contraindicaciones, medidas a adoptar en caso de intoxicación, etc.

A veces, en el ámbito asistencial, se elaboran documentos informativos adicionales e instrucciones dirigidas a los pacientes sobre su tratamiento, más o menos personalizadas, con el fin de mejorar el cumplimiento y solucionar dudas frecuentes sobre los medicamentos. También en ocasiones son las asociaciones de pacientes o las sociedades científicas las que elaboran documentos dirigidos a los pacientes.

El paciente debe saber para qué toma la medicación, cómo la debe tomar y hasta cuándo, así como tener la información complementaria que se adapte a sus circunstancias fisiológicas y patológicas y a la medicación que tome de forma simultánea. Esta información debe darla el médico prescriptor, y puede contar para ello con la colaboración del personal de enfermería que administra los medicamentos y realiza el seguimiento y cuidados del paciente, y con los farmacéuticos que dispensan los medicamentos. Los datos que debe conocer el paciente sobre su tratamiento se resumen en la tabla 12-1.

Tabla 12-1 Aspectos de la medicación que debe conocer el paciente

1. Nombre del medicamento
2. Motivo de prescripción: para curar su enfermedad, para prevenir la aparición de enfermedades, para aliviar los síntomas, para disminuir el riesgo de complicaciones
3. Cuándo y cómo tomarlo
4. Cómo saber si es eficaz y qué hacer si no lo es
5. Riesgos de no tomar la medicación y qué hacer si olvida alguna toma
6. Cuánto tiempo debe tomar la medicación
7. Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes o graves y qué hacer si aparecen
8. Efectos sobre actividades diarias o profesionales (conducción, maquinaria, dopaje...)
9. Medicamentos o sustancias que deben evitarse
10. Fecha en que debe acudir para revisión del tratamiento

En cualquier caso, debe recordarse que el médico es el principal responsable de informar al paciente de los beneficios y riesgos que se prevén con el tratamiento y de las alternativas que existen para su caso particular, acordando con el paciente el plan terapéutico específico que se seguirá. El paciente debe participar todo lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario y, en lo que se refiere al tratamiento, el médico debe facilitar dicha participación suministrando la información pertinente sobre los tratamientos y sus alternativas.

Cada vez más, los pacientes realizan una búsqueda activa (por internet y otros medios) sobre su enfermedad y los tratamientos disponibles, y encuentran abundante información de mayor o menor calidad y rigor, que se aplica en grado variable a su caso o a los medicamentos disponibles en el país en el que él reside. El médico tiene que estar preparado para aclarar las dudas que le hayan surgido al paciente sobre los tratamientos prescritos y para discutir las nuevas opciones de tratamiento que el paciente ha encontrado. En el caso de enfermedades graves y sin tratamiento satisfactorio, es posible que el paciente encuentre información sobre medicamentos en investigación y ensayos clínicos en otros países que le parezcan una opción válida para él. El médico debe, en estos casos, ser capaz de orientarle adecuadamente. O puede que el paciente encuentre propuestas de curas «milagrosas», en cuyo caso el médico debe intentar evitar que los pacientes o sus allegados sean víctimas de engaños, con grave perjuicio económico o daño para su salud (v. cap. 1, 5)

En España y en la UE no está permitida la publicidad general de medicamentos de prescripción médica, pero sí lo está la de los medicamentos de venta libre o sin receta. Los anuncios de los medicamentos sin receta están sometidos, en cualquier caso, a una cierta supervisión por las autoridades y deben ajustarse estrictamente a las indicaciones y usos que se han autorizado para el medicamento en su ficha técnica.

En lo que se refiere a los medicamentos de prescripción, a veces puede ser difícil establecer la barrera entre la promoción y el legítimo suministro de información sobre sus medicamentos que pueden realizar las empresas propietarias del producto: prospectos y material didáctico accesible en sus páginas web o preparado con asociaciones de pacientes, difusión a la prensa general de los resultados obtenidos con su nuevo medicamento, etc.

1.2. Información dirigida al médico

Se dirige al médico un volumen importante de información científica sobre los medicamentos, tanto destacando los ensayos clínicos originales como las revisiones sistemáticas, documentos de consenso y guías de práctica clínica, sin olvidar comunicaciones de casos o series de casos u otras comunicaciones médicas. Es imprescindible que los médicos prescriptores sean capaces de leer y analizar críticamente las publicaciones científicas sobre medicamentos, así como distinguir las informaciones sobre el medicamento de carácter oficial o institucional que le afectan.

La **ficha técnica** es el documento oficial sobre el medicamento, dirigido al profesional sanitario, que recoge las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y la información científica esencial para los profesionales sanitarios. La ficha técnica contiene la información relevante sobre las indicaciones de un medicamento, la posología, las contraindicaciones, las advertencias y precauciones de empleo, las interacciones, la utilización en circunstancias especiales como el embarazo y la lactancia, o las reacciones adversas. Su contenido se resume en la tabla 12-2. Es un documento autorizado por la AEMPS, a menudo a través de procesos coordinados europeos (casi siempre cuando se trata de un nuevo principio activo), por lo que la ficha técnica finalmente autorizada es idéntica en todos los estados miembros de la UE. Las fichas técnicas están disponibles y permanentemente actualizadas en la página web de la AEMPS.

Tabla 12-2 Apartados de la ficha técnica oficial de un medicamento autorizado

1. Nombre del medicamento
2. Composición cualitativa y cuantitativa. Se incluye el principio activo y los excipientes llamados de declaración obligatoria por su potencial relevancia médica (lactosa, gluten, sacarosa, alcohol, tartrazina...)
3. Forma farmacéutica
4. Datos clínicos
   - 4.1 Indicaciones terapéuticas
   - 4.2 Posología y forma de administración, incluyendo la información de ajustes de dosis en poblaciones especiales (niños, insuficiencia renal...)
   - 4.3 Contraindicaciones. Condiciones en las que, por razones de seguridad, el medicamento no debe ser administrado
   - 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Se señalan las condiciones en las que existe riesgo mayor de reacciones adversas o deben tomarse medidas de vigilancia especial
   - 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
   - 4.6 Embarazo y lactancia. Se incluyen los datos referentes al efecto sobre el feto (o lactante) y las recomendaciones sobre el posible uso del medicamento durante el embarazo (y lactancia)
   - 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
   - 4.8 Reacciones adversas. Se incluye información exhaustiva de las reacciones conocidas, con descripción de frecuencias y clasificación por órganos y sistemas
   - 4.9 Sobredosis. Síntomas y conducta a seguir
5. Propiedades farmacológicas:
   - 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Se incluyen también en este apartado los resultados de los ensayos clínicos relevantes para el médico prescriptor
   - 5.2 Propiedades farmacocinéticas
   - 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
6. Datos farmacéuticos:
   - 6.1 Lista de excipientes. Relación de todos los excipientes, sin composición cuantitativa. Los excipientes de declaración obligatoria deben expresarse, además, en el apartado 2
   - 6.2 Incompatibilidades
   - 6.3 Período de validez
   - 6.4 Precauciones especiales de conservación
   - 6.5 Naturaleza y contenido del envase
   - 6.6 Precauciones especiales de eliminación y «otras manipulaciones», en su caso
7. Titular de la autorización de comercialización
8. Número de la autorización de comercialización
9. Fecha de la primera autorización /renovación de la autorización
10. Fecha de la última revisión del texto

La *industria farmacéutica* prepara material informativo y promocional de sus medicamentos, dirigido a los médicos prescriptores. Las compañías difunden la ficha técnica y las publicaciones científicas sobre su medicamento, así como materiales promocionales propios en los que se acostumbra incluir la información que le interesa destacar a la compañía titular del medicamento (p. ej., las presuntas o ciertas diferencias o ventajas sobre otros tratamientos ya establecidos). En cualquier caso, la información de estos materiales, aunque pueda ser sesgada o interesada en la información que se selecciona, siempre deberá ser veraz y acorde con la ficha técnica autorizada para el medicamento. Está prohibido realizar promoción de posibles usos del medicamento fuera de las indicaciones autorizadas (uso *off-label*).

2. Fuentes de información sobre medicamentos

Las fuentes de información sobre medicamentos se clasifican en primarias, secundarias y terciarias. Las *fuentes primarias* pueden ser ensayos clínicos controlados y no controlados, estudios de cohorte y estudios de casos y controles, u otros estudios observacionales publicados habitualmente en revistas científicas, en los que se hayan obtenido directamente resultados sobre un aspecto terapéutico concreto. La medicina basada en pruebas da más peso a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, pero no se limita a ellos. Busca la mejor evidencia para dar una respuesta a una pregunta clínica y debe adaptarse a las características de esa pregunta. Por ejemplo, si la pregunta es si las benzodiazepinas tienen un riesgo teratógeno, no podrá contestarla con ensayos clínicos, ya que los efectos teratógenos no pueden estudiarse mediante ensayos clínicos, y deberá buscar la respuesta en estudios observacionales. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis que sustentan muchas guías de práctica clínica también suelen considerarse fuentes primarias.

Las *fuentes secundarias* suelen ser bases de datos que recopilan las referencias bibliográficas y los resúmenes de los artículos publicados en las revistas científicas. Mediante buscadores y una estrategia de búsqueda se puede restringir el ámbito de la búsqueda, el período de estudio y las características de los estudios para reducir el número de referencias y aumentar su relevancia. Estos buscadores pueden ser generales, como *Google*, o especializados, como *PubMed* (que es el buscador de MEDLINE, la base de datos de medicina por excelencia). También existen bases de datos específicamente dirigidas a medicamentos o a determinadas especialidades médicas.

Las *fuentes terciarias* recopilan y revisan la información disponible, la evalúan y sintetizan, obtienen conclusiones y realizan recomendaciones sobre su aplicación a la práctica clínica.

Las fuentes terciarias incluyen:

a) *Catálogos de medicamentos.* El fundamental es el repertorio de medicamentos autorizados que ofrece la agencia reguladora competente en cada territorio. En España se trata de una base de datos *online* llamada CIMA (Centro de Información de Medicamentos Autorizados), en la que está disponible la ficha técnica actualizada, el prospecto y otra información de interés sobre el medicamento. Además, existen en España otros catálogos, como el *Catálogo* que elabora el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, u otros comerciales, como el llamado *Vademécum Internacional, que* se elabora anualmente con la información suministrada por las compañías titulares de los medicamentos y no incluye, por tanto, todos los medicamentos autorizados. Existen catálogos similares en los distintos países; por ejemplo, el PDR *(Physician's Desk Reference)* es el catálogo de todos los medicamentos autorizados en Estados Unidos.

b) *Guías y manuales de tratamientos.* Se trata de guías de bolsillo o manuales prácticos para el médico, que facilitan la información sobre características generales de los grupos farmacológicos y las específicas de cada principio activo, junto con recomendaciones y pautas de tratamiento de las patologías más comunes.

c) *Libros y libros electrónicos.* Los libros de texto generales de farmacología general y farmacología clínica o los libros especializados sobre terapéutica en áreas concretas son una fuente de información elaborada de alta calidad. En los tiempos de internet debe defenderse la vigencia de los libros como fuentes de información fiable que resuelven con rapidez gran parte de los interrogantes. También pueden incluirse aquí libros electrónicos que recopilan información sobre medicamentos (como *Martindale, MicroMedex* o *UpToDate*) o *Clinical Evidence*, que responde a preguntas concretas sobre el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con los principios de la medicina basada en pruebas.

d) *Recomendaciones y boletines.* Su objetivo es establecer el valor de un nuevo fármaco respecto a los existentes, un orden de elección y/o una estrategia terapéutica basada en la información disponible. En ocasiones se elaboran por las entidades responsables de los sistemas de salud o los entes financiadores de los medicamentos para informar sobre políticas de selección de medicamentos.

e) *Guías de práctica clínica.* Son guías auspiciadas diversos organismos y sociedades científicas que establecen unas recomendaciones a seguir en el manejo de una enfermedad. Parten de la revisión y análisis de la información existente (medicina basada en la evidencia), y también de opiniones de expertos y consensos. Se deben realizar con transparencia, independencia y rigor científico. Por ello, se identifica el panel de expertos que las elabora (médicos especialistas en la patología concreta, en farmacología clínica y otros expertos), se protocoliza la identificación, recogida y evaluación crítica de las publicaciones analizadas, y se expone el grado de evidencia que sustenta cada recomendación por separado. En la tabla 12-3 se pone un ejemplo de un sistema de clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de la recomendación. El cumplimiento de las guías de práctica clínica de las sociedades médicas se toma, a menudo, como un aval de buena práctica clínica.

3. Información sobre medicamentos y consulta terapéutica

Con frecuencia, el clínico no dispone de los medios, de la especialización o del tiempo necesarios para localizar y procesar la información que precisa para resolver una duda terapéutica. Existen *centros o servicios de información de medicamentos* en los que trabajan profesionales especializados en localizar y facilitar la información puntual sobre un medicamento requerida por el médico prescriptor: servicios de farmacología clínica y de farmacia de los hospitales, de las áreas o de las comunidades autónomas, centro de información toxicológica, sistema de información sobre teratógenos de España, etc.

Habitualmente, más que un dato o información sobre medicamentos, el clínico se beneficia de recibir un juicio clínico sobre el problema terapéutico concreto que en ese momento le concierne. La **consulta terapéutica** es una actividad propia de la farmacología

Tabla 12-3 Ejemplo de nivel de evidencia y nivel de las recomendaciones de una guía clínica (*National Guidelines Clearinghouse* de Estados Unidos)

A. Nivel de la evidencia
Nivel 1
• Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y con suficiente potencia estadística con evaluación enmascarada realizado en una muestra representativa de la población y con suficiente potencia estadística o
• Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con evaluación enmascarada realizados en muestras representativas de la población y con suficiente potencia estadística
Nivel 2
• Estudios prospectivos de cohorte con evaluación enmascarada y realizados en muestras suficientes de la población o
• Un ensayo clínico controlado, aleatorizado en una muestra representativa de la población que tenga algún problema metodológico
Nivel 3
Otros ensayos clínicos controlados, incluyendo los ensayos con autocontroles o con controles de la historia natural bien definidos realizados en una muestra representativa de la población en los que la evaluación sea independiente del tratamiento
Nivel 4
Estudios no controlados, series de casos, casos y opinión de expertos
B. Nivel de las recomendaciones
Nivel A
Se considera establecido como eficaz, ineficaz o dañino. Requiere, al menos, un estudio de clase I convincente o al menos dos estudios consistentes y convincentes de clase II
Nivel B
Se considera probablemente eficaz, ineficaz o dañino. Requiere, al menos, un estudio convincente de clase II o una amplia evidencia de clase III
Nivel C
Se considera posiblemente eficaz, ineficaz o dañino. Requiere, al menos, dos estudios convincentes de clase III
Nivel de buena práctica
No hay evidencia, pero hay un claro consenso en los comités de expertos de que es una buena práctica

clínica en la que se requiere la evaluación médica del caso y del problema concreto para emitir una orientación o recomendación terapéutica. Así, por ejemplo, más allá de informar que existe una interacción entre dos medicamentos, se puede valorar la relevancia, magnitud y curso temporal esperado para esa interacción, juzgar el beneficio-riesgo de la interacción prevista o del cambio a un tratamiento alternativo, y proponer las medidas de ajuste de dosis y vigilancia que sean pertinentes o la elección de otro tratamiento. Para este tipo de orientación no basta conocer la información teórica sobre el medicamento, sino que se requiere formación médica clínica y especializada. Tal es el sentido y función que cumple la farmacología clínica como especialidad médica acreditada.

BIBLIOGRAFÍA

Farmacoeconomía

Davey PG, Malek M, Dodd T, MacDonald T. Pharmacoeconomics and drug prescribing. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. Auckland: ADIS International; 1997. p. 393-422.

Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.

Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. Madrid: Editores Médicos; 1995.

Sacristán JA. Estudios y análisis farmacoeconómicos. In: Salvá P, et al. editors. Manual del Residente de Farmacología Clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 281-91.

Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

Cumplimiento terapéutico

Cramer JA, Spilker B. Patient compliance in medical practice and clinical trials. Nueva York: Raven Press; 1991.

Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. Cardiol Rev 2007;15:257-63.

Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in postransplant immunosuppression 1. Transplant Proc 2007;39:1287-300.

Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. Cochrane Database Syst Rev;2005.

Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. Cochrane Database Syst Rev;2006.

Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. Drugs 2007;67:1463-81.

Munro S, Lewin S, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? BMC Public Health 2007;7:104.

Rudd P, Lenert L. Pharmacokinetics as an aid to optimising compliance with medications. Clin Pharmacokinet 1995;28:1-6.

Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. Clin Pharmacokinet 1997;32:345-56.

Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics: review of recent research. Clin Pharmacokinet 1994;27:202-15.

Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res 2007;7:55.

Información sobre medicamentos

Baños JE, Farré M. Principios de Farmacología Clínica. Barcelona: Masson; 2002.

Farré M, Hernández C, Peiró AM. Las fuentes de información en farmacología Clínica. In: Salvá P, et al. editors. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 295-311.

Página deliberadamente en blanco

Sección II

Sistema nervioso autónomo y periférico

13 Farmacología general del sistema nervioso autónomo *217*

14 Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos *222*

15 Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos *237*

16 Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos *243*

17 Fármacos que modifican la actividad simpática *266*

18 Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares *279*

19 Anestésicos locales *293*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 13

Farmacología general del sistema nervioso autónomo

J. Flórez

I. Principios generales

El *sistema nervioso autónomo* se caracteriza por regular integradamente gran número de funciones viscerales de forma autónoma, sin requerir el control de la conciencia. Su actividad se transmite por los nervios periféricos autónomos, si bien está sometida a fenómenos de control e integración que se elaboran principalmente en los centros nerviosos, dentro del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, estos centros especializados en el control de la actividad autónoma se encuentran sometidos a influencias múltiples de muy diversas áreas o núcleos del SNC. Las células diana que reciben la influencia de los nervios autónomos son de naturaleza variada: célula muscular lisa, otra neurona, célula secretora e, incluso, célula relacionada con la respuesta inmunitaria.

Morfológicamente, el sistema autónomo se divide en dos grandes divisiones: el *simpático* y el *parasimpático*. Los centros nerviosos del simpático se encuentran en el asta intermediolateral de la médula espinal, desde el primer segmento dorsal hasta el segundo o tercer segmento lumbar. De ahí parten las raíces *eferentes* o fibras preganglionares que conectan con células de los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales; desde estos salen las fibras posganglionares, de largo recorrido, que inervan los órganos y tejidos. Los centros nerviosos del parasimpático se agrupan en una división craneal que comprende grupos neuronales de los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y una división sacra que abarca los segmentos 2, 3 y 4 de la médula sacra. De estos núcleos parten las largas fibras eferentes preganglionares, que suelen terminar en centros ganglionares situados en la proximidad del órgano que han de inervar mediante fibras posganglionares.

Ambos sistemas poseen también abundantes fibras *aferentes* que recogen la sensibilidad de los distintos órganos. Las aferencias que transmiten la estimulación dolorosa penetran por las raíces posteriores y conectan con neuronas de las láminas I y V del asta posterior, donde convergen con aferencias somáticas y dan origen al *dolor referido*.

II. Sistemas de neurotransmisión y cotransmisión

1. Componentes y respuestas funcionales

En términos neuroquímicos tradicionales, todas las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas poseen como neurotransmisor específico o primario la *acetilcolina*, que ejecuta la transmisión por interacción con receptores colinérgicos nicotínicos. Las fibras posganglionares parasimpáticas, y algunas simpáticas, son también de carácter colinérgico, si bien la acetilcolina actúa entonces sobre receptores muscarínicos. La mayoría de las fibras posganglionares simpáticas liberan *noradrenalina*, por lo que reciben el nombre de adrenérgicas. Mientras que las fibras colinérgicas suelen liberar la acetilcolina en las terminaciones de sus ramificaciones (sinapsis terminales), las adrenérgicas lo hacen en varicosidades que se encuentran a lo largo de las fibras, en su recorrido dentro del órgano que inervan (sinapsis de paso). En los capítulos 14 y 16 se describen, respectivamente, los procesos de síntesis, liberación y metabolismo de la acetilcolina y la noradrenalina, así como los tipos y subtipos de receptores sobre los que han de actuar.

Es frecuente que un mismo órgano o grupo celular reciba doble inervación, colinérgica y adrenérgica, y que el signo de esta doble actividad sea contrario, pero, en ocasiones, puede ser sinérgico o simplemente distinto. En la tabla 13-1, se indican las principales respuestas de los órganos efectores a la estimulación de las fibras posganglionares simpáticas y parasimpáticas.

Sin embargo, en la actualidad sabemos que, en el sistema autónomo, existe una multiplicidad de sustancias con función neurotransmisora (tabla 13-2): purinas, monoaminas, aminoácidos, neuropéptidos, óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO). El concepto clave de la transmisión se basa en el hecho de que el influjo nervioso no solo libera un neurotransmisor sino varios: hay una *cotransmisión* cuya respuesta será el resultado equilibrado de la influencia de cada cotransmisor sobre sus correspondientes receptores. Estos receptores están situados tanto en la membrana de la célula efectora o diana (receptor postsináptico) como en la membrana de la propia célula emisora (receptor presináptico). Pero la influencia del cotransmisor no solo es ejercida al ser liberado por el impulso nervioso y actuar exógenamente, sino que puede manifestarse también mediante su influencia endógena sobre la liberación de otros cotransmisores. De ahí que un transmisor nervioso pueda cumplir una función propiamente neuroefectora, o una función moduladora o reguladora de la transmisión y de su respuesta.

Podemos, pues, mantener, en términos generales, la relación entre el sistema simpático y la acción de la noradrenalina y la relación entre el sistema parasimpático y la acetilcolina. A este esquema corresponde la información, por otra parte válida, que se presenta en la tabla 13-1, pero en el mismo se ha de introducir toda la capacidad moduladora que aportan los cotransmisores.

En el sistema simpático, la noradrenalina cotransmite claramente con el ATP en proporciones diversas y según los tejidos, la especie animal y la intensidad de estimulación. Su acción suele ser sinérgica. Puede hacerlo igualmente con el neuropéptido Y (NPY). La noradrenalina actúa sobre

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 13-1 Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

Órgano efector	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
	Respuesta	Tipo de receptor	Respuesta
Corazón			
Nodo SA	Aumento de frecuencia cardíaca ++	β_1 (β_2)	Disminución de frecuencia cardíaca; parada vagal +++
Aurícula	Aumento de contractilidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Reducción de contractilidad; acortamiento de la duración del potencial de acción ++
Nodo AV	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción ++	β_1 (β_2)	Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo AV +++
Sistema de His-Purkinje	Aumento de automaticidad y velocidad de conducción +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Ventrículo	Aumento de contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de marcapasos idioventriculares +++	β_1 (β_2)	Escaso efecto
Arteriolas			
Coronarias	Constricción +; dilatación ++	α_1, α_2; β_2	Dilatación ±
Piel y mucosas	Constricción +++	α_1, α_2	¿Dilatación?
Músculo esquelético	Constricción ++; dilatación ++	α_1; β_2	Dilatación ±
Cerebrales	Constricción	α_1	Dilatación ±
Pulmonares	Constricción +; dilatación	α_1; β_2	Dilatación ±
Vísceras abdominales	Constricción +++; dilatación +	α_1; β_2	
Glándulas salivales	Constricción +++	α_1; α_2	Dilatación ++
Renales	Constricción +++; dilatación +	α_1, α_2; β_1, β_2	
Venas	Constricción ++; dilatación ++	α_1, α_2; β_2	
Pulmón			
Músculo traqueobronquial	Relajación +	β_2	Contracción ++
Glándula bronquial	Reducción de secreción; facilitación de secreción	α_1; β_2	Estimulación +++
Estómago			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_2	Aumento ++
Esfínteres	Contracción +	α_1	Relajación +
Secreción			Estimulación +++
Intestino			
Motilidad y tono	Disminución +	α_1, α_2; β_1, β_2	Aumento +++
Esfínteres	Contracción	α_1	Relajación +
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación
Vesícula biliar	Relajación +	β_2	Contracción +

Tabla 13-1 Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático (*cont.*)

Órgano efector	Impulsos adrenérgicos		Impulsos colinérgicos
	Respuesta	Tipo de receptor	Respuesta
Vejiga urinaria			
Detrusor	Relajación +	β_2	Contracción +++
Trígono y esfínter	Contracción ++	α_1	Relajación ++
Uréter			
Motilidad y tono	Aumento	α_1	¿Aumento?
Útero			
Grávido	Relajación ++; contracción	β_2; α_1	Variable
Órganos sexuales masculinos	Eyaculación ++	α_1	Erección +++
Piel			
Músculo pilomotor	Contracción ++	α_1	
Glándula sudorípara	Secreción localizada +	α_1	Secreción generalizada +++
Ojo			
Músculo radial del iris	Contracción = midriasis ++	α_1	
Músculo esfínter del iris			Contracción = miosis +++
Músculo ciliar	Relajación de visión lejana	β	Contracción visión próxima +++
Aparato yuxtaglomerular	Estimulación de renina ++	β_1	
	Inhibición de renina +	α_2	
Médula suprarrenal			Secreción (nicotínica)
Músculo esquelético	Facilitación de contractilidad, glucogenólisis; captación de K^+	β_2	
Hepatocito	Glucogenólisis y gluconeogénesis +++	α_1; β_2	Síntesis de glucógeno
Páncreas			
Ácinos	Reducción de secreción +	α	Aumento de secreción ++
Células β	Reducción de secreción +++	α_2	
	Aumento de secreción +	β_2	
Células α	Aumento de secreción +	β_2	
Adipocitos	Aumento de lipólisis +++	β_1, β_3	
	Disminución de lipólisis +	α_2	
Glándulas salivales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Estimulación de K^+ y H_2O +++
	Secreción de amilasa +	β	
Glándulas lagrimales	Estimulación de K^+ y H_2O +	α_1	Secreción +++
Glándulas nasofaríngeas			Secreción ++
Glándula pineal	Síntesis de melatonina	β	

Tabla 13-2 Neurotransmisores/neuromoduladores presentes en el sistema nervioso autónomo

Noradrenalina
Acetilcolina
Adenosina 5 -trifosfato (ATP)
Óxido nítrico
Monóxido de carbono
5-hidroxitriptamina
Dopamina
Ácido γ-aminobutírico
Glutamato
Neuropéptidos
Angiotensina II
Colecistocinina/gastrina
Encefalina/endorfina/dinorfina
Endotelina
Galanina
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
Neuropéptido Y/polipéptido pancreático
Neurotensina
Péptido hipofisario activador de adenilil ciclasa
Péptido liberador de gastrina/bombesina
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Polipéptido intestinal vasoactivo y péptidos relacionados (PHI, PHM)
Secretoneurina
Somatostatina
Sustancia P

adrenoceptores postsinápticos α_1, provocando la correspondiente respuesta efectora (v. tabla 13-1), y presinápticos α_2. ATP actuará sobre sus receptores P2 y, tras convertirse en adenosina, sobre receptores P1. La acción α_2 + P1 presináptica inhibe la ulterior liberación de transmisor. NPY actúa principalmente modulando la liberación de transmisores. También la serotonina (5-HT) puede ser captada por los nervios simpáticos y actuar después como falso neurotransmisor. Los neuropéptidos opioides se encuentran también ampliamente distribuidos en los nervios simpáticos, donde su función principal parece ser la de actuar a nivel presináptico de forma inhibidora.

En el sistema parasimpático, la acetilcolina cotransmite con el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el ATP y el NO. También aquí la proporción e importancia funcional de cada uno de ellos varían en función de los tejidos y las especies. Por ejemplo, el NO puede ser el principal mediador de la vasodilatación neurógena en los vasos cerebrales, mientras que el VIP puede serlo en la del páncreas. Muchas neuronas intrínsecas localizadas dentro de los tejidos que reciben inervación autonómica forman parte del sistema parasimpático.

El ejemplo más extenso de inervación intrínseca son los plexos mientéricos y submucosos de la pared del tubo gastrointestinal, con clara disposición ganglionar y abundancia de muy variados cotransmisores que se ubican de forma diversa y en proporciones distintas a todo lo largo del tubo digestivo. En ellos, ATP, NO y VIP suelen desempeñar una función inhibidora, mientras que acetilcolina y SP son excitadoras. Pero existen también neuronas intrínsecas en otros tejidos: en el tejido cardíaco, en especial en la aurícula derecha, donde pueden formar circuitos locales, coexistiendo acetilcolina, ATP, NPY, 5-HT y NO; en el tracto respiratorio, donde encontramos neuronas que liberan acetilcolina, NO, VIP, somatostatina, NPY y CGRP; en la vejiga urinaria, donde encontramos VIP, NO, NPY, ATP y galanina.

La pared vascular constituye un caso especial en el que el sistema autónomo dispone de mecanismos adaptativos que regulan el tono vascular. A la dicotomía clásica entre sistema simpático noradrenérgico perivascular con función constrictora y sistema parasimpático colinérgico con función dilatadora directa, se opone la existencia de un control dual ejercido de forma equilibrada por: *a)* los nervios perivasculares que contienen varios cotransmisores y actúan directamente sobre el músculo liso vascular, y *b)* el endotelio del vaso que posee receptores para varios neurotransmisores y, en respuesta a ellos, produce y libera varios factores: *factor relajador derivado de endotelio* (EDRF), *factor hiperpolarizante derivado de endotelio* y *factor constrictor derivado de endotelio* (EDCF). Estos factores, posteriormente, actúan sobre el músculo liso de la pared y modifican el tono vascular. El EDRF se ha identificado como NO, y el constrictor posiblemente como endotelina. La acción vasodilatadora de la acetilcolina es mediada por el EDRF y, posiblemente, también la del ATP, ADP, ácido araquidónico, SP, 5-HT, histamina, bradicinina, neurotensina. La acción vasoconstrictora de diversos estímulos físicos (distensión, hipoxia, etc.) y químicos (potasio, trombina, etc.) puede deberse a la liberación de EDCF. Los múltiples agentes capaces de desencadenar la síntesis y liberación de los factores endoteliales, con la ulterior repercusión sobre el tono vascular, provienen no solo del torrente circulatorio, sino que son sintetizados en las propias células endoteliales.

Los nervios aferentes con función sensorial contienen frecuentemente sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Existe, además, la actividad de los *nervios sensomotores*. En ellos, el impulso nervioso aferente propio de un nervio sensorial cambia de sentido en una bifurcación y se transmite antidrómicamente a lo largo de una rama colateral. Lógicamente, el impulso liberará transmisores en la terminación que inicialmente era considerada como estrictamente sensorial. Se han descrito en estos nervios varios cotransmisores: SP, CGRP, ATP, colecistocinina, VIP, dinorfina, endotelina y NO.

2. Liberación del neurotransmisor

La unión neuroefectora del sistema autónomo no presenta las nítidas características de una sinapsis en el músculo esquelético, en el ganglio o en el sistema nervioso central. Las porciones terminales de las fibras nerviosas autónomas son varicosas, y el transmisor es liberado en forma de transmisión de paso *(en passant)*, a partir de esas varicosidades, durante la conducción del impulso nervioso. En el caso de las células efectoras musculares lisas, no reciben individualmente una sinapsis nerviosa: la recibe un haz de células conectadas entre sí por uniones de baja resistencia que permite una transmisión electrotónica. Además, las uniones neuromusculares no son fijas, sino movibles, en función del movimiento de las propias varicosidades.

Aunque el neurotransmisor puede ser liberado por la terminación nerviosa y salir desde las varicosidades al espacio sináptico en reposo y de forma espontánea, lo hace mayoritariamente en respuesta al estímulo provocado por el potencial de acción que despolariza la

membrana presináptica. Este cambio de voltaje activa canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, permitiendo así la entrada masiva de Ca^{2+}; de hecho, la membrana de la terminación es particularmente rica en estos canales, que son, principalmente, de los tipos P y N (v. caps. 3 y 37).

Un impulso nervioso no tiene por qué liberar a su paso todos los cotransmisores que se encuentran en las varicosidades, sino que lo hace selectivamente en función de su intensidad y de las propiedades del transmisor. La liberación de un neurotransmisor provoca un cambio pasajero en el potencial de membrana de la célula efectora. Si el resultado de un único pulso es una despolarización, la respuesta se llama potencial excitador de la unión (EJP). Si la estimulación es repetida, varios EJP se suman y se facilitan hasta llegar a un valor umbral de despolarización, generándose entonces el potencial de acción que termina en la contracción muscular. Si, por el contrario, el pulso único de liberación de neurotransmisor es una hiperpolarización, la respuesta será un potencial inhibidor (IJP). Los IJP impiden la descarga del potencial de acción en el músculo liso espontáneamente activo, con lo que se produce la relajación muscular.

El mecanismo de liberación está íntimamente asociado a un ciclo de tráfico de las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor, y a los procesos de exocitosis y endocitosis de dichas vesículas. El ciclo se inicia con la incorporación y llenado de neurotransmisor en la vesícula por la acción de una bomba de protones, que crea un gradiente electroquímico y la energía necesaria para realizar el transporte activo. Posteriormente, las vesículas sinápticas se trasladan a la zona activa de la membrana presináptica, a la que se fijan de forma activa. Una vez fusionadas las membranas vesicular y presináptica, la señal de Ca^{2+} provoca la conclusión de esta fusión y la apertura exocitótica con el vertido del contenido al espacio intersináptico. Terminada la exocitosis, las vesículas se someten al proceso de endocitosis y reciclaje, previo recubrimiento con una capa de proteínas denominadas clatrinas. Todo el ciclo vesicular dura unos 60 s. La gran ventaja de la exocitosis de vesículas sinápticas como mecanismo de liberación sobre los canales es que la exocitosis permite la liberación simultánea y explosiva de un numeroso paquete de vesículas cargadas de neurotransmisor en menos de 1 ms.

3. Interacción presináptica

La interacción con los receptores postsinápticos es la base de la respuesta efectora, pero también tiene gran importancia la interacción con los receptores situados en la membrana presináptica. Estos se denominan *autorreceptores*, si corresponden al neurotransmisor de la propia neurona que lo libera, o *heterorreceptores*, si reciben la información de neurotransmisores procedentes de otras terminaciones. La interacción con los receptores presinápticos provoca una modulación positiva o negativa sobre la actividad de la neurona. Esta modulación puede consistir en un cambio en la actividad bioeléctrica espontánea, acompañado de un cambio en la capacidad de liberar sus neurotransmisores; en la modificación del proceso de síntesis del neurotransmisor, o solo en la modificación de la actividad liberadora. Cuando hay autorreceptores, su activación suele considerarse como parte integrante de un sistema de autocontrol, de forma que el transmisor liberado los estimula y, como resultado, inhibe el mecanismo de liberación.

4. Acciones farmacológicas

Dada la importante misión del sistema nervioso autónomo en el mantenimiento de las funciones vegetativas del organismo, se comprende el deseo de modificarlo con fines terapéuticos. A ello está dirigida la importante farmacología del sistema nervioso autónomo. La base de su utilización consiste en el empleo de fármacos que:

a) Imiten la actividad de los neurotransmisores por interactuar con sus receptores: agonistas colinérgicos y adrenérgicos.
b) Reduzcan o supriman la actividad de uno y otro sistema mediante bloqueo de los receptores de sus respectivos neurotransmisores: fármacos antagonistas o bloqueadores colinérgicos y adrenérgicos.
c) Modifiquen la actividad de los neurotransmisores por interferir en su síntesis, su almacenamiento sináptico o su mecanismo de desaparición.

Por consiguiente, el conocimiento de las acciones de los fármacos del sistema autónomo requiere el conocimiento exacto de las acciones fisiológicas de ambos subsistemas en los diversos órganos y tejidos del organismo humano.

La existencia de cotransmisores con sus correspondientes acciones complica la respuesta efectora. Su participación en esta respuesta está bien delimitada en algunos órganos, pero todavía no se dispone de un mapa completo de sus acciones. Preferimos, por lo tanto, mantener la distinción clásica de acciones adrenérgicas y colinérgicas, como aparece en la tabla 13-1, a sabiendas de que ha de ser matizada. En el caso de que un órgano reciba inervación de los dos sistemas, el adrenérgico y el colinérgico, y que sus acciones sean contrapuestas, el antagonista de un sistema favorecerá la expresión sintomática de la actividad del otro.

BIBLIOGRAFÍA

Bartfai T, Iverfeldt K, Fisone G, Serfözö P. Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1988;28:285-310.

Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Sir Henry Dale. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:1-30.

Costa M, Brookes SJ, Henning GV. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. Gut 2000;47:15-9.

Laduron PM. Presynaptic heteroreceptors in regulation of neuronal transmission. Biochem Pharmacol 1985;34:467-70.

Lin RC, Scheller RH. Mechanisms of synaptic vesicle exocytosis. Annu Rev Cell Develop Biol 2000;16:325-50.

Matthews G. Neurotransmitter release. Annu Rev Neurosci 1996;19:219-33.

Miller RJ. Presynaptic receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:201-27.

Starke K. Presynaptic receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1981;21:7-30.

Südhof TC. Intracellular trafficking. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic Neurochemistry. 7th ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2006.

Tepper JM, Groves PM, Woung SJ. The neuropharmacology of the autoinhibition of monoamine release. Trends Pharmacol Sci 1985;6:251-6.

Capítulo **14**

Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos

C. González-García y S. Calvo

I. Transmisión colinérgica

1. Concepto de neurotransmisión colinérgica

Por neurotransmisión colinérgica entendemos la ejecutada por el conjunto de sinapsis cuyo neurotransmisor es la acetilcolina. La neurotransmisión colinérgica comprende: *a)* las sinapsis ganglionares del sistema nervioso vegetativo (SNV) simpático y parasimpático, donde la acetilcolina actúa sobre receptores nicotínicos; *b)* la unión neuroefectora del SNV parasimpático, donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos; *c)* algunas fibras posganglionares del SNV simpático donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos (glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos); *d)* la placa motriz donde la acetilcolina actúa sobre receptores nicotínicos, y *e)* algunas vías del sistema nervioso central (SNC) donde la acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos y nicotínicos. En este capítulo se aborda la farmacología del SNV (puntos *a, b* y *c*); en el capítulo 18 se aborda el punto *d* y en los capítulos 25 y 34 el *e*.

Históricamente, la acetilcolina fue el neurotransmisor que permitió demostrar «la teoría química» de la neurotransmisión mediante los experimentos realizados en 1921 por Otto Loewi, quien estudiaba la contracción miocárdica en el corazón aislado y perfundido de la rana; cuando estimulaba el nervio vago, el corazón disminuía la fuerza y frecuencia de contracción hasta pararse de forma pasajera. Para demostrar su hipótesis, que postulaba que el estímulo nervioso producía la liberación de una sustancia química responsable de los efectos, diseñó un experimento consistente en recoger el efluente del corazón (que contendría la sustancia química liberada) y utilizarlo para perfundir un segundo corazón. Tal como predijo, el segundo corazón también disminuyó la fuerza y frecuencia de contracción hasta pararse. Con estos resultados, demostró que la estimulación del nervio vago liberaba una sustancia química responsable de la disminución de la contracción del segundo corazón, a la que denominó *«vagusstoff»* (o «sustancia vagal») o parasimpatina, posteriormente denominada acetilcolina (fig. 14-1).

2. Síntesis de acetilcolina

La acetilcolina de las terminaciones colinérgicas es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A (Ac-CoA) mediante la acción de la enzima colinoacetil transferasa (CAcT) (fig. 14-2). Así, la acetilcolina sintetizada tiene un nitrógeno cuaternario y un grupo acetilo (v. fig. 14-2).

La disponibilidad de colina es fundamental para la síntesis de acetilcolina y proviene de tres fuentes: *a)* de la colina circulante, sintetizada primariamente en el hígado y que penetra en la terminación presináptica colinérgica a través de un sistema de transporte de *baja afinidad* (SRchBA), común a la mayoría de las células, o a través de un sistema de recaptación de colina de *alta afinidad* (SRchAA), específico de neuronas colinérgicas. En el SNC la colina libre atraviesa la *barrera hematoencefálica* (BHE) gracias a la presencia de una proteína transportadora; *b)* del metabolismo de la fosfatidilcolina de la membrana plasmática de la propia neurona colinérgica, y *c)* del espacio intersináptico, generada a partir de la hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa (ACE). Se calcula que entre el 50 y el 80% de la colina utilizada en la síntesis tiene este origen, y la disponibilidad de colina es el paso que regula la velocidad de síntesis. Ya hemos mencionado que la colina es recaptada mediante dos sistemas de recaptación. El SRchAA que se encuentra en la membrana presináptica es específico de las neuronas colinérgicas, saturable, presenta dependencia iónica (de Na^+ y Cl^- extracelular) y energética (de trifosfato de adenosina [ATP]), y tiene una K_m = 1-5 μM, lo que le faculta para introducir colina dentro de la terminación, incluso con concentraciones muy bajas de colina circulante. Se bloquea por **hemicolinio 3** (HC-3), por diversos inhibidores metabólicos y por fármacos que modifican el gradiente intracelular de Na^+, como la ouabaína. Este transportador no guarda relación con los transportadores de neurotransmisores, sino con los sistemas de captación de glucosa dependientes de sodio

El origen de la Ac-CoA es también diverso. Puede provenir del metabolismo de la glucosa a piruvato que ocurre en el citosol, con la posterior decarboxilación del piruvato por la enzima piruvato deshidrogenasa, que

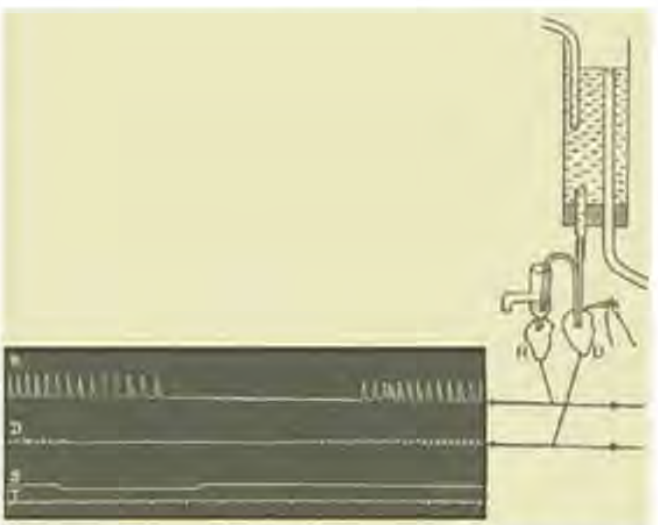


Figura 14-1 Representación del experimento de Loewi, modificado por Bain (1932). D: corazón donante perfundido cuyos nervios son estimulados eléctricamente. El líquido de perfusión fluye a R: corazón receptor. Las contracciones de ambos corazones son registradas por plumillas en quimógrafo de papel ahumado. T: señal de tiempo, cada 5 s. S: estímulo aplicado al nervio vago durante 40 s, que produce parada del corazón donante, y 15 s después en el corazón que recibe el líquido de perfusión. *(Reproducido con autorización de Goodman LS y Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., 1971.)*

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

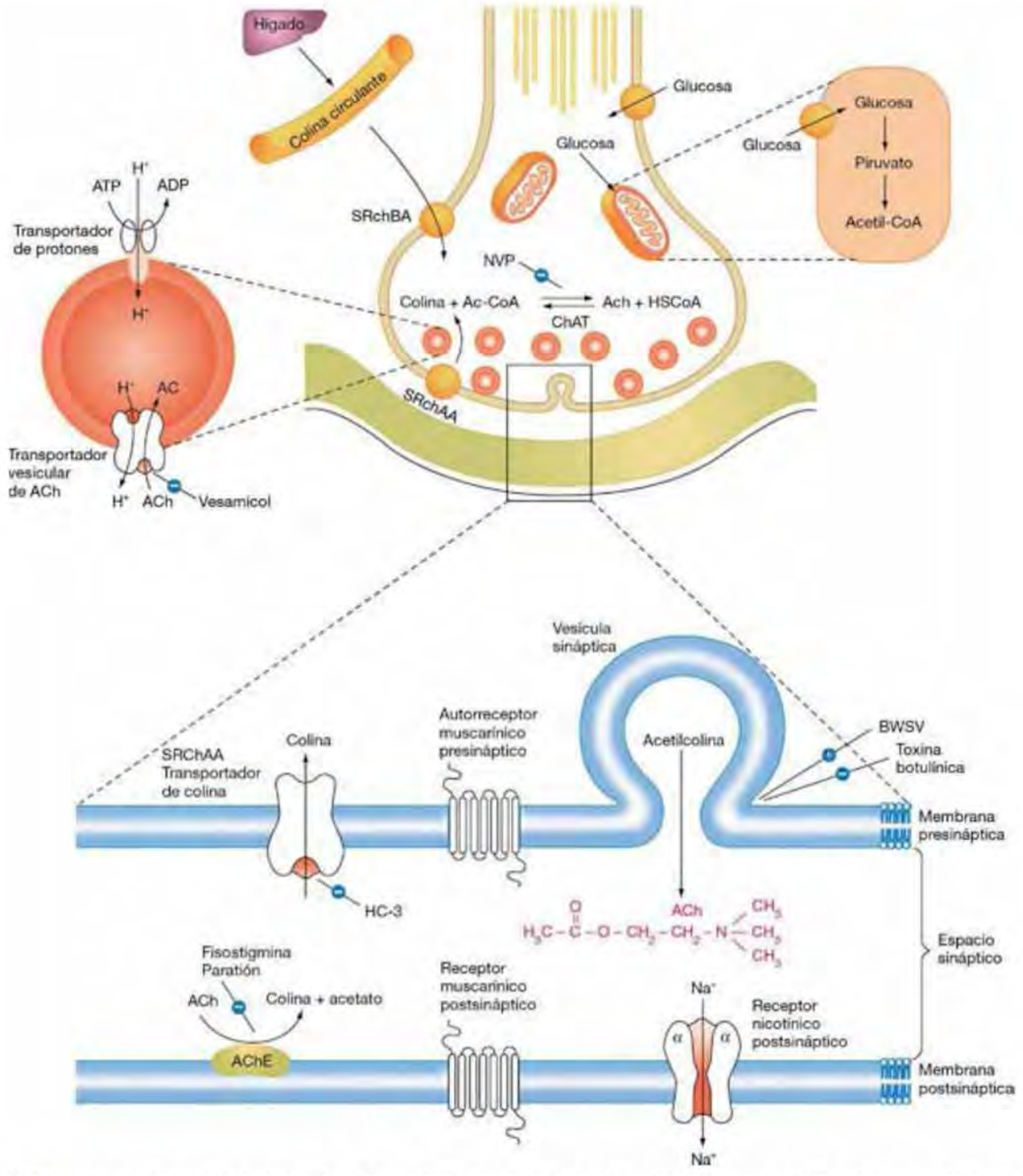


Figura 14-2 Esquema de sinapsis colinérgica en el que se aprecian los procesos de síntesis, metabolismo, captación vesicular, recaptación presináptica y activación de receptores pre- y postsinápticos. HSCoA: sulfhidrilo-CoA; NVP: 4, (1-naftilvinil) piridina; SRChAA: sistema de recaptación de colina de alta afinidad; SRChBA: sistema de recaptación de colina de baja afinidad; BWSV: veneno de la araña viuda negra *(black widow spider venom)*.

tiene lugar en la mitocondria. Los inhibidores de la piruvato deshidrogenasa producen una disminución proporcional de Ac-CoA. También puede ser sintetizado a partir de ATP y acetato por la enzima acetato tiocinasa para formar acetil-AMP (Ac-AMP), que, en presencia de CoA, dará lugar a Ac-CoA.

La enzima CAcT se sintetiza en el cuerpo neuronal y es transportada a lo largo del axón hasta la terminación colinérgica, donde, en parte, se encuentra libre en el citoplasma y, en parte, ligada a la superficie externa de las vesículas sinápticas, donde se lleva a cabo el proceso de síntesis. Es una enzima específica de neuronas colinérgicas y su localización por métodos inmunohistoquímicos permite identificar neuronas colinérgicas. Su estructura primaria ha sido desvelada por técnicas de biología molecular. Disponemos de inhibidores de la CAcT, pero, por el momento, sin utilidad terapéutica, ya que solo una pequeña proporción de la CAcT es suficiente para mantener la síntesis de acetilcolina y su inhibición tiene poco efecto sobre la cantidad final sintetizada.

3. Almacenamiento de acetilcolina

Una vez sintetizada, la acetilcolina es almacenada en la terminación presináptica de tres modos diferentes: *a)* la mayor parte en el interior de vesículas sinápticas, en ocasiones asociada a otro neurotransmisor (p. ej., adenosina, ATP, glutamato, sustancia P, VIP, NPY, opioides, galanina, etc.); *b)* asociada lábilmente a membranas intracelulares y susceptible, por lo tanto, de desprenderse con facilidad, y *c)* de forma libre, disuelta en el citoplasma.

La acetilcolina recién sintetizada pasa a ocupar alguno de los tres compartimentos mencionados. Su acumulación en el interior vesicular se realiza mediante un transportador denominado transportador vesicular de acetilcolina (VAchT), cuya estructura primaria muestra una notable identidad con otros miembros de la familia de los transportadores vesiculares (40% de homología con el transportador vesicular de monoaminas [VMAT]) (v. cap. 3) y consigue concentrar la acetilcolina gracias al intercambio protónico mediado por la acción de una ATPasa dependiente de H^+, que crea el gradiente químico y eléctrico necesarios por acumulación de protones en el interior de la vesícula, y que serán intercambiados por acetilcolina. Disponemos de una familia de inhibidores de VAchT, cuyo fármaco prototipo es el **vesamicol** y que, aparentemente, necesitan unirse solo a una fracción de VAchT para bloquear su actividad por completo. Este proceso de captación también es inhibido por inhibidores de la ATPasa dependiente de H^+ como ***N*-metilmaleimida, tributilina** o **bafilomicina,** y por fármacos que disipan el gradiente protónico intravesicular.

4. Liberación de acetilcolina

La acetilcolina puede ser liberada desde las terminaciones presinápticas de tres modos diferentes:

a) En condiciones de reposo, la acetilcolina disuelta en el citoplasma puede «escapar» de forma espontánea al espacio sináptico en muy pequeñas cantidades, insuficientes para producir potenciales de acción. Esta forma de liberación no depende del calcio.

b) En condiciones de reposo, la acetilcolina se libera de forma constante y espontánea en forma cuántica, originando los «potenciales miniatura» o MEPP *(Miniature End-Plate Potential)* en la membrana postsináptica. La magnitud de estos potenciales es considerablemente menor que la necesaria para producir un potencial de acción.

Las vesículas sinápticas son la base morfológica de la descarga cuántica, de modo que una vesícula contiene una cantidad suficiente de las moléculas de acetilcolina necesarias para producir un MEPP (se calcula que una vesícula sináptica contiene entre 1.000 y 50.000 moléculas de acetilcolina y cada terminación motora unas 300.000 vesículas). En la placa motora, este tipo de liberación es responsable del mantenimiento del tono muscular.

c) Cuando un potencial de acción despolariza la terminación colinérgica, provoca de forma rápida y pasajera la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de la membrana presináptica, lo que permite que el Ca^{2+} penetre, a favor del gradiente electroquímico. El aumento de Ca^{2+} en el interior del terminal desencadena la movilización de las vesículas que contienen acetilcolina hacia la membrana presináptica, con la que se fusionan, descargando su contenido en el espacio sináptico por exocitosis. Estas vesículas vacías se recubren de una proteína denominada clatrina y pueden reciclarse por endocitosis. Solo esta forma de liberación es dependiente del calcio.

La clatrina desempeña un papel crucial en el proceso de endocitosis. Se han identificado otras muchas proteínas que participan en este proceso, en el cual las vesículas cubiertas de clatrina son capaces de internalizar y reciclar una parte de la membrana sináptica o receptores ligados a proteínas G. Este proceso tiene una inesperada complejidad, sobre todo en la interfase membrana-citosol, donde participan de modo coordinado proteínas de la membrana plasmática, lípidos y numerosas proteínas citosólicas. Algunas de estas proteínas citosólicas se comportarían como adaptadores que unirían la molécula de clatrina con proteínas transportadoras que tienen extremos libres en el citosol o, incluso, con filamentos de actina, una proteína del citoesqueleto acoplada al proceso endocitótico.

En los mecanismos moleculares que gobiernan el ciclo de las vesículas sinápticas (VS) intervienen numerosas proteínas que, en su conjunto, se denominan complejo SNAP-SNARE, pertenecientes a la membrana vesicular (VAMP, como sinaptotagmina, sinaptobrevina, sinaptofisina) y a la membrana plasmática (sintaxina, SNAP-25), así como proteínas solubles citoplasmáticas (α-SNAP, NSF) y proteínas del citoesqueleto (actina).

5. Fármacos que interfieren en la neurotransmisión colinérgica

5.1. Inhibidores de la liberación

Son sustancias que inhiben la liberación de acetilcolina; destacan las toxinas producidas por *Clostridium botulinum* y *C. tetani*, y la araña viuda negra.

5.1.1. Neurotoxinas botulínicas

La **toxina botulínica** es uno de los venenos conocidos más potentes y mortíferos. Actúa de forma aguda produciendo una enfermedad denominada botulismo, proceso muy poco frecuente que causa la muerte por parálisis muscular. Como veneno, la toxina llega al organismo por vía oral, habitualmente por la ingestión de algún alimento en conserva en mal estado, contaminado por el bacilo.

La toxina botulínica es un polipéptido formado por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro. Existen siete serotipos distintos de toxina botulínica (A, B, C, D, E, F y G), pero con estructura similar.

La cadena pesada, denominada H *(heavy)* (100 kD), es la responsable de la fijación específica de la toxina a las neuronas colinérgicas, así como de su internación, mientras que la cadena ligera, denominada L *(light)* (50 kD), es responsable del bloqueo de la liberación del neurotransmisor. La activación neurotóxica requiere la rotura del puente disulfuro de las cadenas, posibilitando la interiorización de la cadena ligera en cuya secuencia se encuentra el dominio proteásico responsable de la inactivación proteolítica de diversas proteínas del complejo SNAP-SNARE de la sinapsis, lo que impide la exocitosis. El lugar de la superficie celular donde se fija la toxina botulínica no se conoce con exactitud, pero se han propuesto diversas proteínas y gangliósidos, lo que permitiría el desarrollo de inhibidores contra esta neurotoxina.

Los serotipos de toxina botulínica B, D, F y G, así como la toxina tetánica, actúan mediante la digestión proteolítica de la sinaptobrevina, entre el enlace peptídico Gln 76-Phe 77, imposibilitando su acción en el proceso de exocitosis del neurotransmisor. Las toxinas botulínicas A y E actúan mediante la proteólisis de SNAP-25, mientras que C lo hace por rotura de la sintaxina (fig. 14-3). El conocimiento de este proceso ofrece una nueva vía de tratamiento para la intoxicación por estas neurotoxinas, ya que, al ser mediadas sus acciones por una actividad endopeptidásica dependiente de cinc, sería posible utilizar inhibidores de esta endopeptidasa, como el captopril (v. cap. 22).

Aplicaciones terapéuticas. Utilizada inicialmente en el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasmo, sus aplicaciones se han extendido ampliamente, incluso con fines cosméticos. En la actualidad, se utilizan pequeñas cantidades de **toxina botulínica de tipo A** en el tratamiento de diversas enfermedades que cursan con espasticidad, como la distonía cervical (tortícolis), la espasticidad asociada con esclerosis múltiple, los accidentes cerebrovasculares, la parálisis cerebral, los espasmos musculares localizados, como el blefaroespasmo, los espasmos hemifaciales, etc., y el temblor cefálico (v. cap. 30). También se utiliza en el tratamiento del estrabismo y en la acalasia, y está en estudio su utilización en el tratamiento de las cefaleas, más concretamente en la cefalea de tensión y la migraña. Se administra

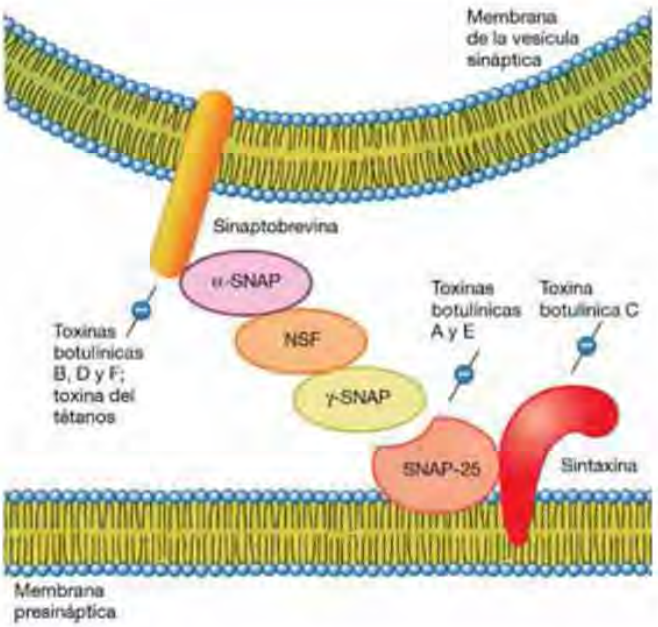


Figura 14-3 Acción de las toxinas botulínicas sobre los mecanismos de liberación de la acetilcolina.

mediante inyección local, tras la cual la toxina se une rápidamente a la masa muscular, donde produce la inhibición de la liberación de acetilcolina y, por lo tanto, la reducción del dolor y la rigidez.

Se utiliza igualmente en el tratamiento de la hipersecreción de glándulas sudoríparas, como en la hiperhidrosis axilar, que afecta al 1% de la población, y en la hiperhidrosis palmar. Su uso dermatológico más extendido es la disminución de la profundidad de las líneas de expresión facial que aparecen con la edad, en especial las glabelares, pero también las frontales y periorbitales.

También se ha comercializado en España la **toxina botulínica de tipo B,** exclusivamente para uso intramuscular y con la única indicación del tratamiento de la distonía cervical.

Los efectos secundarios, si se utiliza a las dosis adecuadas e inyectada correctamente, suelen ser escasos, aunque los más frecuentes se relacionan con la difusión de la toxina hacia zonas colindantes con el lugar de infusión, con sequedad de boca y disfagia cuando se utilizan para el tratamiento de la distonía cervical, la ptosis, la fotofobia y el lagrimeo en el tratamiento del blefaroespasmo. Su uso continuado puede producir la generación de anticuerpos, disminuyendo su eficacia; sin embargo, la eficacia del serotipo B se extiende a pacientes resistentes al A.

5.1.2. Otras toxinas

La **toxina tetánica** es transportada de forma retrógrada desde la terminación sináptica hasta el cuerpo de la motoneurona situado en la médula espinal, desde donde migra a neuronas inhibitorias que hacen sinapsis con la motoneurona, produciendo la inhibición de la liberación del neurotransmisor inhibitorio. De esta manera, se produce una parálisis espástica.

La **toxina del veneno de la viuda negra** (α-latrotoxina) promueve la descarga masiva de vesículas, produciendo inicialmente una parálisis tónica y, posteriormente, una parálisis flácida por agotamiento del neurotransmisor. Carece de utilidad terapéutica. Posiblemente se fija a la neurexina Ia, una proteína de la membrana neuronal que puede actuar como factor de reconocimiento celular en la neurona y que es capaz de promover la exocitosis por un mecanismo independiente de calcio.

La **tetrodotoxina** (TTX) se encuentra en algunas vísceras del pez globo, de origen oriental. Produce el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, impidiendo la propagación del potencial de acción y, por lo tanto, la liberación exocitótica de acetilcolina.

La **saxitoxina** y la **neosaxitoxina** son neurotoxinas producidas por cianobacterias que bloquean la propagación del impulso por bloqueo selectivo del canal de sodio dependiente de voltaje. También pueden producirlas algunos dinoflagelados *(Alexandrin fundyense)*, acumulándose en los tejidos de moluscos como las almejas y los mejillones, y han sido causa de mortalidad epidémica en focas. En humanos, atraviesan la BHE y se eliminan por filtración glomerular, pudiendo producir la muerte, si se ingieren dosis elevadas, por parada respiratoria, hipotensión, relajación del músculo liso vascular y/o insuficiencia cardíaca. El efecto tanto de la saxitoxina como de la tetrodotoxina puede revertirse con 4-aminopiridina.

5.2. Inductores de la liberación

La **batracotoxina** promueve la liberación de acetilcolina, probablemente favoreciendo el proceso de despolarización sináptica al activar el canal de Na^+ dependiente de voltaje y manteniéndolo abierto, lo que produce una despolarización permanente. Se describió originalmente en una rana americana (v. cap. 3). Carece de utilidad terapéutica.

Los ionóforos de calcio son un conjunto de agentes capaces de incrementar la permeabilidad al calcio con distinto grado de selectividad, favoreciendo la liberación de acetilcolina. Algunos de los más conocidos son la **ionomicina** (con alta selectividad para calcio), el **lasalocid** (también denominado X537A) y el A23187. Ninguno de ellos tiene en la actualidad utilidad terapéutica alguna.

Otras toxinas importantes son la **veratridina,** que produce la apertura permanente de estos mismos canales, induciendo una liberación masiva, y las **anatoxinas A** y **S,** que producen sus efectos mediante la hiperestimulación de las células musculares, ya que no pueden ser degradadas por la ACE.

6. Destino de la acetilcolina

Una vez liberada al espacio intersináptico, la acetilcolina puede seguir tres destinos diferentes: *a)* ser hidrolizada en la propia hendidura sináptica por la ACE; *b)* difundir fuera de la hendidura sináptica y ser hidrolizada por la butirilcolinesterasa (BuCE), y *c)* interactuar con sus receptores para ejercer las acciones específicas en cada órgano.

El proceso de neurotransmisión requiere, para su efectividad, que el neurotransmisor sea retirado rápidamente del espacio sináptico. Si bien la acetilcolina puede hidrolizarse de forma espontánea, este proceso es 100 millones de veces más rápido con enzimas colinesterásicas, desdoblándola en ácido acético y colina, sustrato que será recaptado en su mayor parte por la terminación presináptica, como ya se ha indicado, y que constituye el paso limitante de la velocidad de síntesis de la acetilcolina. La hidrólisis de la acetilcolina implica la formación de una enzima acetilada que sufre posteriormente una desacetilación.

Existen dos tipos de colinesterasas: la ACE, que alcanza una gran concentración en la membrana postsináptica, y la BuCE o seudocolinesterasa, muy abundante en hígado y plasma y virtualmente inexistente en neuronas. La existencia en todos los vertebrados de dos enzimas con similar sustrato, codificadas por dos genes distintos, pero con una organización exónica-intrónica similar y una alta homología, induce a pensar que quizá desempeñen funciones diferentes.

La función de la ACE consistiría en la terminación de las acciones de la acetilcolina en la sinapsis, mientras que la función de la BuCE consistiría en la hidrólisis de la acetilcolina que escapa de la sinapsis por difusión, la hidrólisis de diversos ésteres de la colina, fundamentalmente de origen vegetal, ingeridos en la dieta, y de algunos fármacos, además de una posible función protectora sobre la ACE, ya que interactúa con numerosos inhibidores de la ACE y es capaz de hidrolizar acetilcolina a concentraciones que causarían la inhibición de la ACE.

La estructura molecular de la ACE posee un sitio aniónico y otro esteárico o activo. El sitio *aniónico*, con carga negativa, atrae electroestáticamente al N+ cuaternario de la acetilcolina, formando un enlace iónico (a esta fuerza se suman fuerzas hidrofóbicas y de Van der Waals), lo que permite que en el centro activo se produzca la transferencia del grupo acetilo desde la acetilcolina a la enzima, con la formación de *enzima acetilada* y la liberación de *colina*. Posteriormente, el complejo enzima-acetilo se hidroliza y la enzima activa se recupera.

Desde el punto de vista estructural y funcional, las colinesterasas pertenecen al grupo de las serina hidrolasas. El gen de la ACE está compuesto por seis exones y cuatro intrones que, por mecanismos de corte y empalme, originan varias formas diferentes de mensajero que, junto con las modificaciones postraduccionales, son la base de la existencia de un amplio polimorfismo en la ACE que condiciona una solubilidad y un modo de anclaje a la membrana diferentes, más que diferencias en la actividad catalítica. Las modificaciones a nivel traduccional y postraduccional posibilitan distintas localizaciones de la ACE en la superficie celular. Por su parte, el gen de la BuCE tiene una estructura exónica similar a la anterior, si bien hasta ahora solo se ha identificado un tránscrito. También se han descrito formas oligoméricas de la BuCE que, al parecer, son reguladas de forma específica por cada tejido.

El sitio aniónico de la ACE deriva de un grupo carboxilo libre perteneciente a un aminoácido dicarboxílico E327; tiene carga negativa. El centro *activo* está constituido por un componente con función potencialmente ácida por el grupo OH de la serina S200, y otro componente nucleófilo básico por el grupo imidazol de la histidina H400. El grupo imidazol, mediante enlace de hidrógeno, incrementa la actividad nucleófila del grupo hidroxilo de la serina, lo que le permite interactuar con el átomo de C-carbonilo electrofílico de la acetilcolina, formando un enlace covalente y transfiriéndose el grupo acetilo. La posterior recuperación de la enzima activa se debe a que el C electrófilo reacciona con el oxígeno de una molécula de agua.

II. Receptores colinérgicos

1. Definición y tipos

Los receptores colinérgicos se dividen en dos categorías: *muscarínicos* y *nicotínicos*. Esta diferenciación entre acciones muscarínicas y nicotínicas, que ya constató sir Henry Dale en 1914, permanece como la clasificación básica de receptores colinérgicos. Ciertas respuestas, como las provocadas por la excitación de fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como las provocadas por la activación de fibras motoras, eran imitadas por la nicotina y bloqueadas de forma selectiva por la tubocurarina. En cambio, las respuestas producidas por excitación de fibras posganglionares parasimpáticas eran imitadas por la muscarina y bloqueadas de forma selectiva por la atropina. A los receptores responsables del primer tipo de respuestas se los denominó nicotínicos, y a los del segundo tipo, muscarínicos. Esta diferenciación se acompañaba de respuestas celulares y mecanismos moleculares completamente distintos. Los receptores nicotínicos forman parte de un canal iónico cuya apertura controlan, mientras que los muscarínicos están asociados a diversos tipos de proteínas G mediante las cuales activan sistemas efectores de diversa naturaleza.

2. Receptores nicotínicos

El receptor nicotínico es el prototipo de la familia de canales iónicos activados por receptor (v. cap. 3, apartado I, A, 2.1.1), de la que también forman parte los receptores de glicina, $GABA_A$, AMPA, $5\text{-}HT_3$ o glutamato. La activación del receptor nicotínico provoca la apertura del canal y el aumento de la permeabilidad iónica para cationes de diámetro inferior a 8 Å. Por esta razón, el Na^+ y el K^+ pasan con facilidad, y, en menor grado, el Ca^{2+} y el Mg^{2+}, provocando el potencial postsináptico excitador (EPSP). Esta respuesta es inmediata y de corta duración.

El receptor nicotínico está formado por cinco subunidades glucoproteicas de 55 kD, que se disponen rodeando una zona central que es el canal iónico, asemejando un pentágono (fig. 14-4). Se han descrito cinco tipos distintos de subunidades, denominadas α, β, γ, δ y ε, y se han identificado los genes que codifican 17 subunidades (α[1-10], aunque la subunidad α_8 solo se ha localizado en aves y no en mamíferos, β[1-4], γ, δ y ε) que en el músculo adulto presentan una estequiometría de $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon$, mientras que en el embrionario antes de su inervación y en el adulto denervado, se encuentran en una relación $(\alpha_1)_2\beta_1\gamma\delta$ (v. fig. 14-4). El lugar de unión de la acetilcolina al receptor nicotínico está localizado en las interfases de las subunidades, α-δ y α-γ.

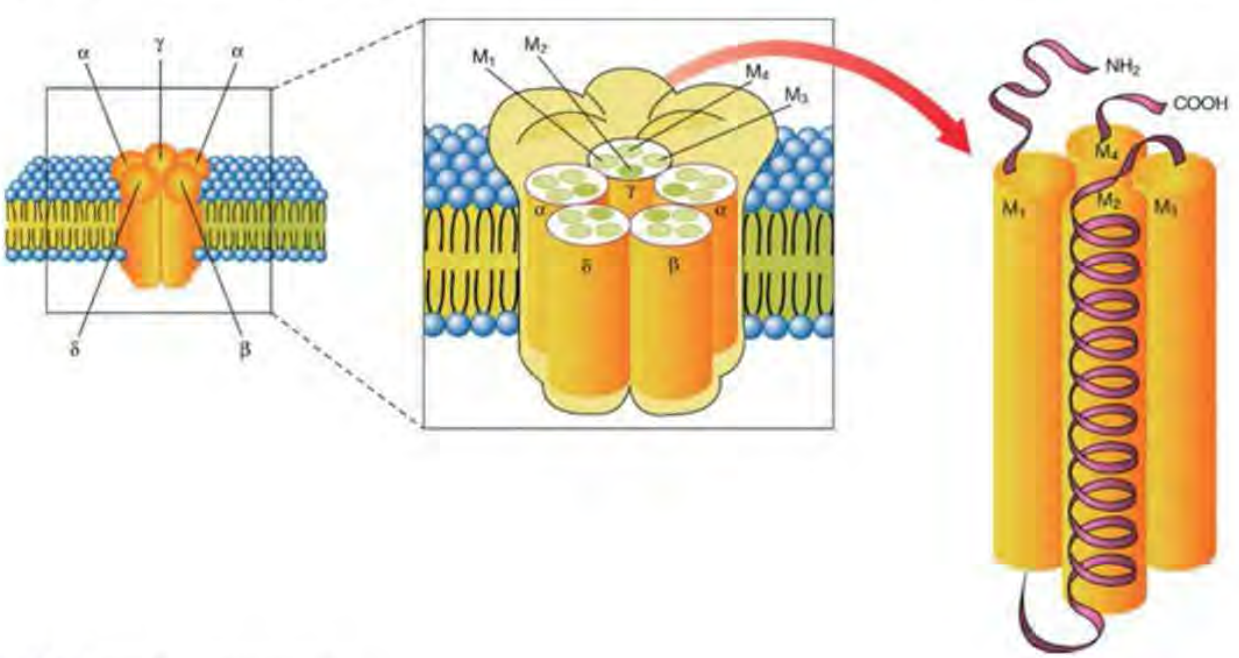


Figura 14-4 Modelo de receptor nicotínico.

El análisis de las secuencias de las subunidades ha sugerido, basándose en estudios de hidrofobicidad, que cada una está compuesta por un extremo hidrofílico N-terminal en el exterior, seguido por tres regiones hidrofóbicas (M_1, M_2, M_3), un bucle hidrofílico citoplasmático seguido de un cuarto (M_4) dominio hidrofóbico, para finalizar en un segmento C-terminal en el exterior de la membrana. El segmento hidrofóbico M_2 desempeña un papel crítico, conformando el canal propiamente dicho. Del mismo modo, se ha podido establecer que las subunidades α son fundamentales para la fijación de agonistas y antagonistas competitivos (residuos Cys192-193), así como α-toxinas. Puesto que cada receptor presenta dos subunidades α, se necesitan dos moléculas de acetilcolina para su activación. Otros dos residuos (Cys128 y Cys142) están presentes en posiciones homólogas en todas las subunidades nicotínicas y su mutación origina la abolición de la respuesta a la acetilcolina, por lo que deben desempeñar un papel importante en la estructura terciaria y la funcionalidad del receptor. En cambio, los antagonistas no competitivos bloquean la funcionalidad del canal uniéndose a residuos diferentes de los anteriores y se sitúan en el interior del poro.

Los receptores nicotínicos se encuentran en la membrana de la placa motora, en la membrana de las células ganglionares simpáticas y parasimpáticas, en diversas localizaciones del SNC y en tejidos no neuronales. Los datos farmacológicos y las técnicas moleculares aplicadas a la farmacología han demostrado la existencia de tres subtipos: el NM o receptor nicotínico muscular, que se encuentra en la placa motriz, y cuyos antagonistas más específicos son la tubocurarina y la α-bungarotoxina (v. cap. 18); el subtipo NN o receptor nicotínico neuronal periférico, que está presente en ganglios vegetativos y en células cromafines de la médula suprarrenal, y cuyo antagonista más específico es el trimetafán (v. cap. 18), y el receptor nicotínico neuronal central, localizado en diversas zonas del SNC (v. cap. 25, apartado II, 1), con varios antagonistas y selectividad parcial.

Siguiendo las recomendaciones del comité encargado de la clasificación de los receptores nicotínicos de la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), la clasificación y nomenclatura de los receptores nicotínicos está basada en la denominación de las subunidades que lo componen; por ejemplo, α1β1γδ (receptor nicotínico muscular), α4β2 y α7-nAChRs (receptor nicotínico neuronal). Se añade un asterisco para indicar que podrían estan presentes uno o más tipos de subunidades (p. ej., α3β4*).

La clonación molecular de los receptores nicotínicos permite clasificar las subunidades que los componen en dos grandes subfamilias. La familia de las subunidades α toma su base en la homología con la subunidad α del receptor muscular (NM); contiene los residuos Cys192 y Cys193 que, como se ha descrito, son los lugares de fijación de la acetilcolina.

La segunda familia está compuesta por las subunidades β (o no α) que carecen de los residuos Cys192-193, que estaría formada por la subunidad β_1 del receptor muscular (NM) y las subunidades β_2, β_3 y β_4 del receptor neuronal (tanto central como periférico) que presentan escasa homología con el anterior. A esta familia pertenecen también las subunidades γ, δ, y ε del receptor muscular (NM), cuyos homólogos neuronales no han sido hallados. Los receptores musculares solo presentan ligeras variantes en la composición de sus subunidades (γ, δ, y ε) dependiendo de que el músculo sea embrionario, adulto o esté denervado, como ya hemos mencionado. En cambio, los receptores neuronales presentan numerosas composiciones posibles, puestas de relieve por inmunocitoquímica y electrofisiología, aunque no todas son funcionales. Por ejemplo, pentámeros homooligoméricos de α_7 o α_9 forman receptores funcionales. La clasificación farmacológica de estos receptores se irá completando a medida que se conozcan cuáles de las combinaciones posibles están presentes y son funcionalmente activas. El significado funcional de todas estas variantes de receptores nicotínicos neuronales centrales es desconocido. De hecho, y con la excepción de las células de Renshaw de la médula espinal, no existen sinapsis nicotínicas rápidas en el SNC (a diferencia de su comportamiento en los ganglios o en la placa motora), de modo que la acción de la acetilcolina sería más como neuromodulador sináptico o como activador de la neurotransmisión por acción presináptica, incrementando la liberación de neurotransmisor, o participando en el desarrollo sináptico o en procesos de modulación temporal del propio receptor (v. cap. 25) o, incluso, activando receptores muscarínicos.

3. Receptores muscarínicos

3.1. Clasificación e identificación

Los receptores muscarínicos son elementos esenciales en la transmisión colinérgica de muchos procesos fisiológicos y están presentes en prácticamente todos los órganos. En el SNC, hay pruebas de su implicación, además de en la neurotransmisión, en el control motor, la regulación de la temperatura, la regulación cardiovascular y la memoria. En el SNV periférico, están presentes en los ganglios vegetativos y los plexos nerviosos, y participan en la contracción del músculo liso, la génesis y la conducción de estímulos cardíacos y en las secreciones exocrina y endocrina. Las primeras indicaciones de la existencia de distintos tipos de receptores muscarínicos fueron las acciones cardioselectivas de la gallamina. La introducción del antagonista pirenzepina en la década los setenta del siglo xx para el tratamiento de la úlcera péptica, con escasos efectos secundarios en otros órganos, indicaba la selectividad de algunos receptores en territorios específicos e inició un proceso de diferenciación de subtipos de receptores que culminó con la clonación de cinco subtipos moleculares (M1 a M5) (fig. 14-5) producidos en genes diferentes. Todos ellos presentan una estructura molecular enteramente diferente de la de los nicotínicos. Pertenecen a la familia de receptores de membrana GPCR (v. cap. 3, apartado II, A, 1).

Son proteínas glucosiladas, con tamaños moleculares que oscilan entre 51 y 66 kD y codificadas por secuencias de entre 460 (M_1) y 590 (M_5) aminoácidos. Su extremo aminoterminal se encuentra en el exterior y el carboxiloterminal en el interior citoplasmático, y tienen un gran tercer bucle intracitoplasmático que es el responsable del reconocimiento y la activación de las proteínas G. Análogamente a lo que sucede con el receptor adrenérgico (v. cap. 16), los residuos implicados en la fijación del ligando podrían ser la Tyr529 y la Tyr533 del VII segmento transmembranal, y la Tyr148 y el ácido Asp147 del III.

El descubrimiento de más subtipos de los farmacológicamente previstos estimuló el estudio del papel funcional de cada uno de ellos (tabla 14-1). Sin embargo, a pesar de los notables avances conseguidos con técnicas moleculares, los resultados aportados por las técnicas farmacológicas están limitados por la ausencia tanto de agonistas como de antagonistas altamente selectivos para cada subtipo, lo que dificulta precisar la implicación funcional y las características farmacológicas de algunos subtipos; sin embargo, la disponibilidad de modelos animales en los que se ha eliminado de forma selectiva *(knock-out)* uno de los genes de los cinco subtipos está permitiendo avanzar en el conocimiento fenotípico que corresponde a cada receptor. También se han incorporado al arsenal farmacológico nuevos antagonistas potencialmente útiles (darifenacina, guanil pirenzepina, PD102807) y dos potentes toxinas provenientes del veneno de serpientes del género Dendroaspis, la Mamba verde (MT3) y la Mamba negra (MT7), que parecen ser potentes y selectivos antagonistas de receptores M_4 y M_1, respectivamente.

Los cinco subtipos de receptores muscarínicos se encuentran distribuidos en neuronas del SNC, repartidos de forma irregular y ubicados en zonas neuronales, dendritas y terminaciones axónicas tanto de neuronas colinérgicas como no colinérgicas (v. cap. 25). Dentro del SNV, en las neuronas ganglionares, incluidas las de los plexos mientéricos de la pared gástrica, se encuentran preferentemente receptores M_1. En los tejidos periféricos, los receptores M_2 predominan en el corazón (nodos sinoauricular y auriculoventricular, y musculo auricular) y, en mucho menor grado, en otras células

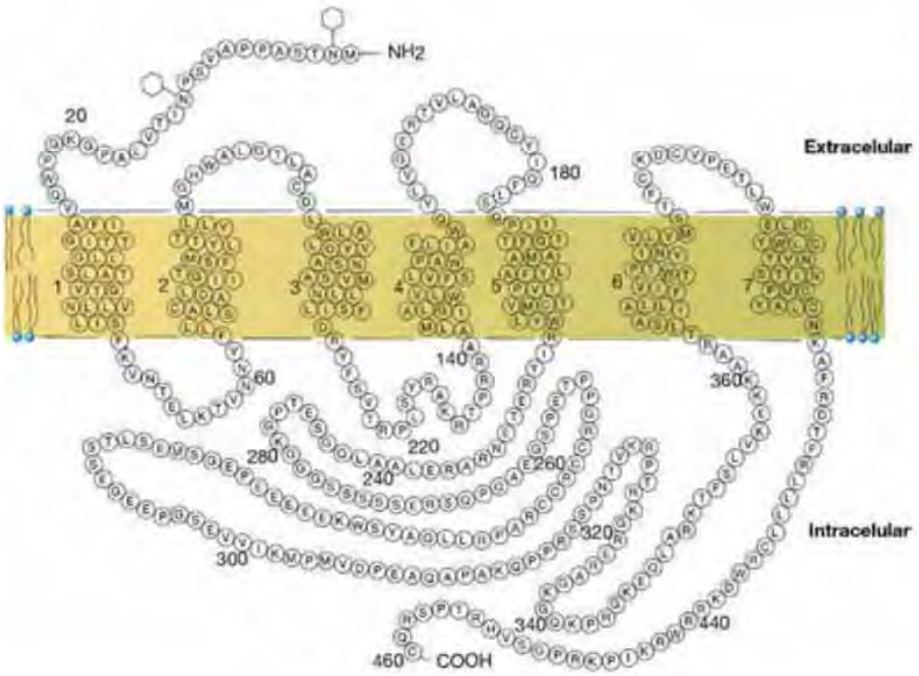


Figura 14-5 Estructura de un receptor muscarínico M_2.

Tabla 14-1 Caracterización de receptores muscarínicos

Nomenclatura	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
Proteína G acoplada	$G_{q/11}$	$G_{i/o}$	$G_{q/11}$	$G_{i/o}$	$G_{q/11}$
Mecanismo efector	PLC, IP_3, DAG	AC(–)	PLC, IP_3, DAG, NO	AC(–)	PLC, IP_3, DAG
Respuestas funcionales principales	Inhibición de corriente M	Apertura de canales de K^+	Contracción de músculo liso	Inhibición de canales de Ca^{2+}	
		Descenso en fuerza de contracción y frecuencia cardíacas	Secreción glandular Vasodilatación mediada por NO		
Gen	*M_1*	*M_2*	*M_3*	*M_4*	*M_5*
Tamaño de la proteína					
Humano	460 aa	466 aa	590 aa	479 aa	532 aa
Rata	460 aa	466 aa	589 aa	478 aa	531 aa

AC: adenilil ciclasa; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositol 1,4,5-trifosfato; PLC: fosfolipasa C.

musculares lisas, así como en forma de autorreceptores y heterorreceptores en terminaciones nerviosas. Los receptores M_3 se encuentran principalmente en células secretoras, en células musculares lisas (detrusor de la vejiga) y en células del endotelio vascular. Los M_4 están presentes en neuronas ganglionares, vasos deferentes y útero, y también se han descrito en glándulas secretoras y músculo liso de vejiga y esófago. Los M_5 son los menos numerosos: se aprecian en el cerebro (neuronas dopaminérgicas) y en el músculo liso de arterias y arteriolas cerebrales y extracerebrales, el músculo ciliar y el sistema vestibular. La distribución de estos receptores en el SNC se analiza en el capítulo 25.

3.2. Consecuencias funcionales de la activación

A pesar de su obvia diversidad funcional, todos los subtipos de receptores muscarínicos ejercen sus efectos a través de proteínas G (v. tabla 14-1). De acuerdo con el sistema preferente de activación, se ha clasificado a los receptores en dos grandes subgrupos:

a) $M_1/M_3/M_5$: la activación de estos receptores estimula proteínas $G_{q/11}$ (insensibles a la toxina pertussis [PTX]) que desencadenan la activación de la PLC con la consiguiente hidrólisis del fosfatidilionositol y la producción de inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 produce

la movilización de Ca^{2+} del retículo endoplasmático y la activación de los fenómenos dependientes de calcio. El DAG, a su vez, activa la PKC. Estos receptores también activan la fosfolipasa A_2 con liberación de ácido araquidónico, aumento de eicosanoides, estímulo de la adenil ciclasa y aumento de AMPc, cambios generalmente secundarios al aumento del calcio intracelular. La activación de M_1 también activa a la MAP cinasa.

b) M_2/M_4, cuyas acciones están mediadas por proteínas G sensibles a PTX (G_i y G_o). No obstante, son cada vez más evidentes las excepciones a esta generalización, por lo que es posible que la activación de un sistema u otro dependa de qué tipo de proteína G o isoforma está expresada en la célula en cuestión (fig. 14-6).

Gracias a los estudios en ratones *knock-out*, se ha podido implicar a los receptores muscarínicos en diversas patologías. Así, en la enfermedad de Alzheimer se ha implicado a los receptores muscarínicos M_1 y M_2; en la esquizofrenia, a los M_1, M_4 y M_5, y en la enfermedad de Parkinson, a los M_4 y M_5. El receptor M_3 participaría en la génesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el colon irritable y la incontinencia urinaria; el M_5 en la dependencia de drogas; el M_1 en la disfunción cognitiva, y el M_2 y M_4 en el dolor.

Aunque, inicialmente, se consideró la activación de la subunidad α de la proteína G como la desencadenante de los procesos moleculares de respuesta, actualmente se acepta que las subunidades β y γ pueden producir igualmente la activación de PLC, de los canales de K^+ cardíacos e incluso de los canales de Ca^{2+} neuronales dependientes de voltaje. No está definida con exactitud la asociación entre un determinado receptor muscarínico y una determinada proteína G, si bien, al parecer, existe cierta correlación.

En las células de los *nodos cardíacos y del músculo cardíaco*, la estimulación de sus receptores M_2 produce hiperpolarización de la membrana y reducción de la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Hay tres posibles mecanismos para producir esta acción: *a)* inhibición de la activación de la adenilil ciclasa y, por lo tanto, de los niveles de AMPc, lo que reduce la activación de la proteincinasa A y la fosforilación activadora de los canales de Ca^{2+}. Así, disminuye la entrada de Ca^{2+} y la contracción cardíaca; *b)* la proteína $G_{i/o}$ activa directamente canales de K^+ mediante la subunidad β/γ (v. cap. 3) y, al facilitar la conductancia de K^+, provoca su salida con la consiguiente hiperpolarización, y *c)* activación de la fosfolipasa A_2 que, mediante la producción de derivados eicosanoides del ácido araquidónico, aumente la conductancia al K^+.

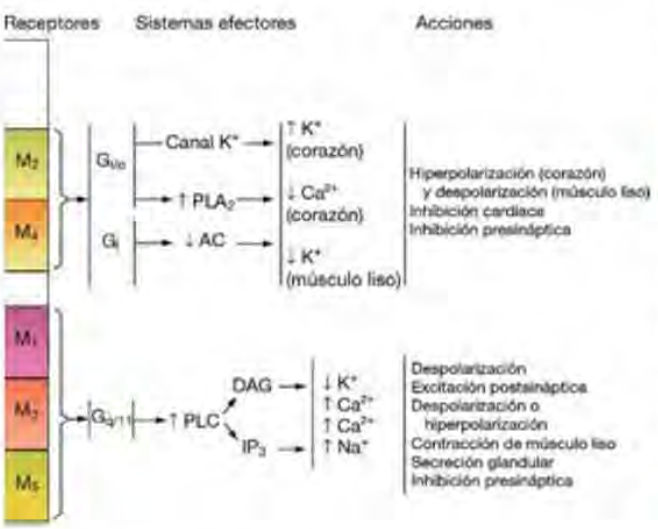


Figura 14-6 Activación de receptores muscarínicos y sus consecuencias celulares y fisiológicas. AC: adenilil ciclasa; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositol trifosfato; M1-M5: receptores muscarínicos; PLA_2: fosfolipasa A_2; PLC: fosfolipasa C. *(Modificada de Goyal.)*

En las *células musculares lisas,* donde predominan los receptores M_3, la activación muscarínica estimula principalmente proteínas $G_{q/11}$ que desencadenan la movilización de Ca^{2+} del retículo endoplasmático y la contracción muscular. Constituye una excepción, sin embargo, el músculo liso vascular, porque intervienen mecanismos endoteliales vasodilatadores como el denominado **factor relajador derivado de endotelio** (EDRF), que se ha identificado como **óxido nítrico** (NO), el cual se forma a partir de aminoácidos como la arginina (v. cap. 21). El NO activa la guanilil ciclasa (v. caps. 3 y 21), que provoca relajación muscular y, como consecuencia, vasodilatación.

En las *células exocrinas* predominan los receptores M_3, por lo que las consecuencias moleculares de su activación son idénticas a las recién descritas; la activación de procesos dependientes de Ca^{2+} promueve el mecanismo secretor. Lo mismo ocurre en las células β del páncreas. La secreción gástrica, sin embargo, difiere, por cuanto depende principalmente de la activación colinérgica de neuronas ganglionares y, en ellas, predomina la acción activadora de los receptores M_1; de hecho, su antagonista más específico, la pirenzepina, se caracteriza por reducir la secreción gástrica (v. cap. 44).

La acción muscarínica en la *transmisión nerviosa* es muy importante, dada la abundancia de receptores en el SNC y en los ganglios vegetativos. Existen respuestas de carácter excitador, probablemente debidas a la activación de receptores M_1 y M_3, y de carácter inhibidor por activación de receptores M_2. Téngase presente que una misma neurona puede tener receptores de carácter excitador e inhibidor.

a) Las respuestas *excitadoras* se deben a una reducción de la conductancia del K^+, reducción que se produce por tres mecanismos diferentes: cierre de los canales de K^+ «de fondo», responsables del potencial de membrana de reposo; cierre de un canal de potasio dependiente de voltaje, responsable de la denominada corriente M (su cierre provoca una despolarización lenta, una descarga y la facilitación de descargas repetidas), y antagonismo del canal de K^+ dependiente de Ca^{2+}, responsable de la hiperpolarización pospotencial. Este antagonismo acorta la fase de hiperpolarización y facilita la descarga repetida.

b) Las respuestas *inhibidoras* se deben, principalmente, a la activación de canales de K^+ y a la producción de hiperpolarización. A lo anterior debe añadirse la existencia de receptores muscarínicos en las propias terminaciones presinápticas, tanto en las sinapsis neurona-neurona como en las terminaciones neurona-célula muscular.

La activación de la adenilil ciclasa como mecanismo de transducción de receptores muscarínicos activadores (fundamentalmente M_1), que implicaría el acoplamiento a una proteína G_s, es un tema controvertido. Es posible que el aumento del AMPc no se deba al aumento de la actividad de adenilil ciclasa, sino a mecanismos indirectos.

III. Agonistas colinérgicos de acción muscarínica

Dado que no existe un número importante de fármacos agonistas con selectividad por un subtipo determinado de receptores muscarínicos, los agonistas muscarínicos se clasifican, en función de sus mecanismos de acción, en dos grandes grupos (fig. 14-7): *a)* de acción directa, porque activan directamente los receptores muscarínicos, y *b)* de acción indirecta, porque inhiben la ACE, elevan la concentración de acetilcolina y activan los dos tipos de receptores.

A. Fármacos colinérgicos de acción directa

Los colinérgicos de acción directa se subdividen en: *a)* ésteres de la colina con ácido acético (**acetilcolina y metacolina**) o con ácido carbámico (**carbacol y betanecol**); *b)* alcaloides naturales (**muscarina, pilocarpina y arecolina**), y *c)* derivados sintéticos (**oxotremorina y xanomelina**). El fármaco tipo de este grupo es la **acetilcolina;**

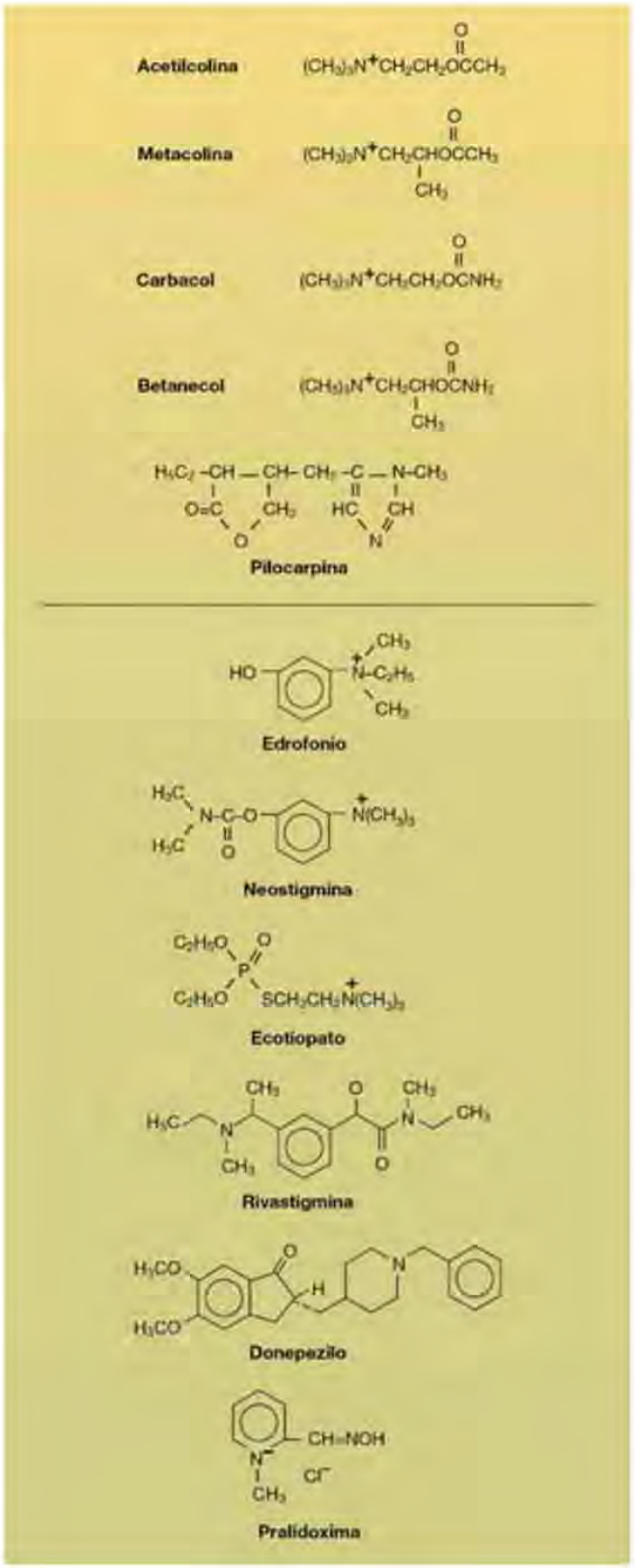


Figura 14-7 Fármacos colinérgicos de acción directa e indirecta.

aunque las acciones farmacológicas descritas a continuación se refieren principalmente a ella, también se incluyen acciones específicas de los otros agonistas muscarínicos.

1. Acciones farmacológicas

Son la consecuencia de la activación de receptores colinérgicos, ya sean periféricos o centrales, muscarínicos o nicotínicos. Además, estos fármacos pueden desencadenar acciones indirectas de carácter reflejo. En la tabla 14-2 se resumen y especifican los principales efectos de cada éster de la colina, la preponderancia relativa de sus acciones muscarínicas y nicotínicas y su susceptibilidad a la colinesterasa.

Sistema cardiovascular: la acetilcolina produce, por su acción directa, las siguientes acciones: reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotropo negativo), descenso en la velocidad de conducción (efecto dromotropo negativo), sobre todo en el nodo sinoauricular y en el auriculoventricular, disminución de la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotropo negativo), más intensa en la aurícula que en el ventrículo, y vasodilatación generalizada a nivel arteriolar. Todos estos efectos son de carácter muscarínico, ya que son bloqueados por atropina. En su mayor parte, se deben a la activación de receptores postsinápticos, pero, en el corazón, también pueden deberse a la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina en fibras adrenérgicas.

Las acciones sobre el corazón son las siguientes:

a) Nodo sinoauricular. Reduce la velocidad de despolarización de la fase 4 del potencial de acción cardíaco, con lo que se reduce la despolarización espontánea diastólica. Esto hace que se tarde más tiempo en llegar al valor umbral para el disparo del potencial de acción cardíaco y se produzca bradicardia.
b) Músculo auricular. Acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, reduciendo la fuerza de contracción ya que, a través de receptores M_2, hiperpolariza el músculo auricular. La velocidad de conducción no se modifica o se incrementa ligeramente (debido a un mayor reclutamiento de canales de Na^+ por la hiperpolarización).
c) Nodo auriculoventricular y sistema de Purkinje. Incrementa notablemente el período refractario, lo que puede causar bloqueos completos de conducción, en especial tras la administración sistémica de grandes dosis de colinomiméticos.
d) Músculo ventricular. Aunque la inervación colinérgica en el ventrículo es escasa, la acetilcolina tiene un ligero efecto inotropo negativo que se hace más evidente cuando el tono adrenérgico es alto, ya que interfiere en la fosforilación de proteínas intracelulares responsables de la contracción cardíaca.

La acetilcolina produce dilatación arteriolar, que se extiende prácticamente a todos los lechos vasculares, incluidos el coronario y el pulmonar, a pesar de que carecen de inervación colinérgica directa. Este efecto está mediado por receptores M_3 localizados en las células endoteliales que, tras ser activados, producen óxido nítrico, que es el responsable de la vasodilatación; pero, si el endotelio está lesionado, estimula receptores que se encuentran en las células del músculo liso vascular y produce vasoconstricción. Dosis pequeñas de acetilcolina producen, exclusivamente, hipotensión y taquicardia refleja; dosis progresivamente mayores reducen la frecuencia cardíaca (por su acción sobre el nodo sinoauricular). En general, la acción es breve a causa de la rápida hidrólisis por la ACE. Si hay bloqueo muscarínico (p. ej., presencia de atropina), la acetilcolina a grandes dosis solo puede ejercer su acción nicotínica, que se manifiesta en forma de activación ganglionar, estimulación de fibras postganglionares simpáticas y liberación de adrenalina en la médula suprarrenal, lo que ocasiona hipertensión arterial y taquicardia.

Aparato digestivo: el carbacol, el betanecol, la metacolina y la pilocarpina aumentan la actividad motora y secretora en todo el aparato digestivo (v. caps. 43 y 44). Activan en mayor grado las glándulas

Tabla 14-2 Acciones farmacológicas de los principales fármacos agonistas muscarínicos

		Acciones farmacológicas				
	Susceptibilidad a la ACE	Cardio-vasculares	Gastro-intestinales	Vías urinarias	Pupila	Nicotínicas
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	++
Betanecol	–	±	+++	+++	++	–
Carbacol	–	+	+++	+++	++	+++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+
Muscarina	–	++	+++	+++	++	–
Pilocarpina	–	+	+++	+++	++	–

salivales y gástricas que las pancreáticas o las del intestino. El aumento de peristaltismo y la relajación de esfínteres pueden producir, a dosis elevadas, una brusca aceleración del tránsito intestinal, con heces diarreicas y dolores cólicos. Estas acciones gastrointestinales se observan de forma inconsistente tras la administración de acetilcolina, debido, probablemente, a su rápida hidrólisis por la BuCE plasmática.

Vías urinarias: el carbacol y el betanecol estimulan de forma selectiva el detrusor y relajan el trígono y el esfínter de la vejiga urinaria, al tiempo que incrementan la presión máxima de micción voluntaria, favoreciendo la misma.

Vías respiratorias: la mayor densidad de receptores muscarínicos se encuentra en el músculo liso bronquial, en menor grado en los bronquiolos proximales y están ausentes en los distales. Su activación por fármacos agonistas muscarínicos produce broncoconstricción acusada, con signos de tiraje y ruidos respiratorios. Estimulan las células mucosas y serosas de las glándulas de la submucosa, incrementando la secreción de líquido, iones y glucoproteínas en la tráquea y los bronquios.

Sistema ocular: la administración de agonistas muscarínicos en el saco conjuntival induce la contracción del músculo ciliar y el músculo liso del esfínter del iris (miosis). Ambos efectos contribuyen a facilitar el drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo la presión de líquido en la cámara anterior del ojo.

Sistema nervioso central: los ésteres de la colina son moléculas cargadas positivamente, por lo que atraviesan con dificultad la BHE y sus efectos centrales son escasos. En cambio, los alcaloides, como la pilocarpina y la oxotremorina, alcanzan el cerebro, pudiendo producir toxicidad caracterizada por temblor, espasticidad y ataxia.

Glándulas exocrinas: los agonistas colinérgicos estimulan la secreción de glándulas sudoríparas, salivales, digestivas y bronquiales. Sobre todo la pilocarpina, pero también la muscarina y la arecolina, producen una sudoración profusa (diaforesis) y notable sialorrea.

2. Características farmacocinéticas

Los ésteres de la colina se absorben mal por vía oral y se hidrolizan en el propio tubo digestivo. La velocidad de hidrólisis depende de la resistencia a la ACE. Sin embargo, la absorción intestinal de betanecol y carbacol es suficiente para producir efectos generales. Los alcaloides se absorben en el tubo digestivo en suficiente cantidad como para provocar cuadros tóxicos colinérgicos cuando se administran por vía oral en dosis suficientes.

3. Reacciones adversas

La activación generalizada de los receptores muscarínicos en los diversos órganos y tejidos constituye la base de los abundantes efectos secundarios de estos fármacos. Pueden producir náuseas, vómitos, dolor subesternal, disnea por constricción bronquial, bloqueos de conducción intracardíaca, diaforesis, dolor epigástrico, espasmos intestinales, dificultad de acomodación ocular, cefalea, salivación, etc. Todos estos efectos son bloqueados por la atropina (0,5-1 mg por vía intramuscular o intravenosa).

Un caso particular de intoxicación colinérgica lo constituye la ingestión de setas, especialmente aquellas pertenecientes al género *Inocybe*. La intoxicación se caracteriza por un cuadro agudo de hiperactividad colinérgica muscarínica, cuyos síntomas aparecen de 30 a 60 min después de la ingestión, y consisten en un cuadro de sialorrea, diaforesis, náuseas, vómitos, cefalalgia, trastornos visuales, cólicos, diarrea, broncoespasmo, taquicardia, hipotensión y *shock*. El cuadro se controla con atropina, 1-2 mg por vía intramuscular cada 30 min. La *Amanita muscaria*, por su bajo contenido en muscarina, no produce efectos muscarínicos importantes, sino que las acciones tóxicas se deben a sustancias isoxazólicas de acción alucinógena, lo cual provoca irritabilidad, desasosiego, ataxia, alucinaciones y delirio. El tratamiento requiere benzodiazepinas y medidas complementarias de apoyo. La administración de atropina puede agravar el delirio.

B. Fármacos inhibidores de la colinesterasa

Como su nombre indica, estos fármacos ejercen su acción inhibiendo la enzima que hidroliza la acetilcolina. Además, algunos, como la galantamina, parecen fijarse a un lugar alostérico del receptor nicotínico, incrementando su efecto.

1. Características químicas

Se agrupan en cuatro clases:

a) *Derivados carbámicos:* son ésteres del ácido carbámico y alcoholes que poseen un nitrógeno terciario o cuaternario (v. fig. 14-7). Unos son de aplicación clínica, como **fisostigmina** o **eserina, prostigmina** o **neostigmina, piridostigmina**

y **rivastigmina.** En cambio, otros son de aplicación agrícola, como los insecticidas **carbaril** y **baigón,** que son muy liposolubles.

b) *Alcoholes simples* con nitrógeno cuaternario: **edrofonio.**

c) *Compuestos organofosforados:* poseen un radical O = P o S = P que, a diferencia de los anteriores compuestos, inactiva la AChE de forma irreversible por fosforilación. En su mayoría son muy liposolubles, propiedad de la que deriva su toxicidad. Unos tienen utilidad clínica en aplicación tópica conjuntival **(ecotiopato, isoflurofato);** en cambio, otros como **paratión** y **paraoxón,** se emplean como insecticidas. Su interés en farmacología humana radica en la toxicidad que producen.

d) *Otros:* estructuras químicas muy variadas poseen actividad anticolinesterásica, destacando la **galantamina** y el **donepezilo.**

2. Mecanismo de acción

Como se ha explicado, la acetilcolina es hidrolizada rápidamente por la ACE (80-150 μs) mediante un proceso sucesivo de acetilación de la enzima, separación de la colina y separación del grupo acetilo. Por definición, todos los inhibidores de la ACE interfieren en este proceso al interactuar con la enzima e inactivarla, pero lo consiguen por mecanismos algo diferentes. De la intensidad con que se fijan a la enzima y de la rapidez con que revierte espontáneamente dicha fijación dependen la intensidad y la duración de la acción anticolinesterásica.

El edrofonio se fija al lugar de fijación de la colina en la enzima, mientras que el donepezilo se fija al centro activo.

La fisostigmina, la neostigmina y otros carbamatos, como la rivastigmina, se fijan en el lugar aniónico y esterásico de forma similar a como lo hace la acetilcolina, pero la enzima es carbamilada en lugar de acetilada. El enlace covalente de la enzima carbamilada es mucho más resistente a la hidrólisis, por lo que tarda más tiempo en regenerarse: de 30 min a 6 h.

Los compuestos organofosforados se fijan al lugar esterásico formando un enlace covalente entre el fósforo y la enzima, de extraordinaria estabilidad y difícilmente hidrolizable. La inactivación dura cientos de horas. En las primeras horas, la hidrólisis es inducible por compuestos del tipo de las oximas (v. más adelante) pero, pasadas algunas horas, la unión se hace irreversible y la recuperación de la actividad anticolinesterásica requiere la síntesis de nuevas moléculas de la enzima.

Algunos inhibidores de la ACE también pueden inhibir la BuCE. Esto puede dotarles de un perfil específico de acción, en especial a los inhibidores que actúan en el SNC. Sus implicaciones clínicas se analizarán en el capítulo 34.

3. Acciones farmacológicas

Derivan de la propiedad fundamental de inhibir la inactivación de la acetilcolina en los lugares donde esta se libera fisiológicamente, tanto en el SNC como en las terminaciones nerviosas periféricas, somáticas o vegetativas; por lo tanto, puede producir los siguientes efectos: *a)* estimulación de los receptores muscarínicos en los órganos efectores vegetativos; *b)* estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios vegetativos y de la musculatura esquelética por activación nicotínica, y *c)* estimulación, con depresión posterior ocasional, de receptores colinérgicos centrales. Su acción, por lo tanto, es de carácter colinérgico, pero resulta afectada por algunos factores: *a)* la capacidad de los compuestos para atravesar membranas: la fisostigmina, la galantamina y los organofosforados no poseen nitrógeno cuaternario, por lo que se absorben con facilidad, atraviesan la BHE y ejercen efectos en el SNC, mientras que la neostigmina y el edrofonio no lo hacen, y *b)* la capacidad de activar directamente receptores nicotínicos, tanto en ganglios como en órganos efectores (p. ej., placa motriz del músculo esquelético). Lógicamente, la atropina bloqueará las acciones muscarínicas de estos compuestos sobre las células efectoras inervadas por el vegetativo, así como en las regiones corticales y subcorticales del SNC donde predominan los receptores muscarínicos. De igual modo, bloqueará algunas de las acciones excitadoras en ganglios vegetativos, puesto que ahí participan tanto receptores muscarínicos como nicotínicos.

Placa motriz. A concentraciones bajas o moderadas, aumentan y prolongan las acciones de la acetilcolina liberada en las terminaciones motoras, lo que permite uniones sucesivas del neurotransmisor a los receptores nicotínicos. Esta acción farmacológica permite restablecer una adecuada transmisión sináptica en aquellos casos en los que una sustancia antagonista (p. ej., vecuronio; v. cap. 18) interfiere en la unión de la acetilcolina a su receptor, o cuando existen anticuerpos que bloquean los receptores nicotínicos *(miastenia gravis).* Sin embargo, en ausencia de alteraciones de la transmisión sináptica en la placa motora, la inhibición de la ACE alarga la vida media del potencial de placa motora y conduce a una desincronización entre los potenciales de placa y la génesis del potencial de acción, lo que se traduce en la aparición de fasciculaciones musculares. A dosis mayores, el tiempo de permanencia de la acetilcolina en la sinapsis es mayor y produce, inicialmente, una despolarización sostenida de la fibra muscular que conduce a una parálisis permanente de tipo despolarizante. Si esta situación se mantiene, puede llegar a activar antidrómicamente la motoneurona y ampliar la acción a toda la unidad motora, aumentando así la extensión y la intensidad de las fasciculaciones. Algunos inhibidores de la ACE con amonio cuaternario, como la neostigmina, son capaces de inducir contracción directa del músculo esquelético, lo que aparece incluso en músculos denervados.

Sistema ocular. Aplicados tópicamente sobre la conjuntiva provocan hiperemia conjuntival, miosis y contracción del músculo ciliar, de lo que resulta un bloqueo de la acomodación con la consiguiente dificultad para enfocar en visión cercana. Si la presión intraocular está elevada, suele disminuir como resultado de la facilitación del flujo de salida del humor acuoso.

Aparato digestivo y genitourinario. Estimulan el tono y el peristaltismo a todos los niveles: tercio inferior del esófago, estómago, intestino delgado y grueso. Se cree que estas acciones derivan de la inhibición de la hidrólisis de la acetilcolina proveniente tanto de terminaciones preganglionares en el plexo de Auerbach como posganglionares a nivel de las fibras musculares lisas. Esta capacidad de estimular el tono y el peristaltismo intestinales hace que estos fármacos sean utilizados en caso de íleo paralítico, aunque su sobredosificación pueda llegar a producir cuadros diarreicos y dolores de tipo cólico. Por otra parte, incrementan la secreción gástrica, efecto que disminuye tras vagotomía bilateral. En las vías urinarias, aumentan el peristaltismo de los uréteres y estimulan la contracción del detrusor, facilitando la micción en casos de atonía vesical.

Sistema cardiovascular. A dosis bajas, el efecto predominante tiene lugar sobre el corazón: bradicardia moderada, reducción de la contractilidad auricular y, en mucho menor grado, de la ventricular. A dosis altas, la acción cardíaca es más intensa, con fuerte reducción del gasto cardíaco e hipotensión arterial por vasodilatación debida a inhibición de los centros vasomotores medulares.

Sistema nervioso central. Los anticolinesterásicos que atraviesan la BHE (fisostigmina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y

organofosforados) provocan, a dosis bajas, desincronización del electroencefalograma, activación generalizada y aumento del estado de vigilia. Por ello, algunos anticolinesterásicos se utilizan para incrementar la actividad colinérgica en la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 34) o en ciertos casos de amnesia. De hecho, desde la introducción del primer agente inhibidor de la colinesterasa en 1997, la tacrina, este grupo de fármacos se han considerado como los agentes de primera elección en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada, especialmente donepezilo, rivastigmina y galantamina. Todos ellos han demostrado una eficacia similar tanto en la mejora de la función cognitiva como en las actividades de la vida diaria y del comportamiento. Sin embargo, el donepezilo muestra una mejor tolerabilidad, y la rivastigmina y la galantamina presentaron con mayor frecuencia efectos secundarios como náuseas, vómitos y diarrea. Dosis elevadas provocan estimulación central generalizada y tóxica, que termina en parálisis de los centros bulbares.

Órganos diversos. Aumentan el tono de los bronquiolos y estimulan la secreción traqueobronquial. Asimismo, estimulan la secreción de las glándulas sudoríparas, lagrimales, salivales y acinopancreáticas. En los ganglios vegetativos, y a dosis pequeñas, facilitan la transmisión tanto simpática como parasimpática, mientras que, a dosis altas, la bloquean como consecuencia de la despolarización permanente de carácter nicotínico.

4. Características farmacocinéticas

El edrofonio y los carbamatos cuaternarios neostigmina y piridostigmina son poco liposolubles. Por eso, su biodisponibilidad por vía oral es baja e irregular (10-30% para la piridostigmina) y no atraviesan la BHE. Existe, además, una mala correlación entre las dosis y los niveles plasmáticos, de forma que, para una misma dosis, la concentración plasmática varía entre cuatro y siete veces.

La fisostigmina, en cambio, por ser un carbamato terciario, posee una elevada liposolubilidad que hace que, incluso tras la instilación conjuntival, puedan aparecer síntomas de toxicidad en el SNC si no se previene la absorción por la mucosa nasal presionando el conducto nasolagrimal. Destaca la variación en el comienzo de acción y en la duración del efecto: el edrofonio actúa con gran rapidez, pero durante muy poco tiempo, mientras que la piridostigmina actúa durante más tiempo (3-6 h); esta es una de las razones por las que suele ser de elección en tratamientos crónicos, como en la miastenia *gravis*. Los carbamatos, usados como insecticidas, se absorben mal a través de la piel, son relativamente estables en solución acuosa y se metabolizan por esterasas inespecíficas y por la colinesterasa. La semivida biológica depende, principalmente, de la estabilidad del complejo inhibidor-enzima.

Los organofosforados se absorben muy bien por todas las vías, incluida la piel. Son relativamente menos estables que los carbamatos cuando se disuelven en agua y tienen una semivida en el ambiente menor que la de otros insecticidas halogenados como el DDT. El ecotiopato es una excepción: es polar y muy estable en solución acuosa, por lo que su acción oftálmica por vía conjuntival dura muchas horas. La penetrabilidad de estos compuestos los hace muy peligrosos y tóxicos; llegan al SNC, donde ejercen acciones muy tóxicas.

La hidrólisis de los organofosforados en el organismo se debe a la acción de las esterasas A o paraoxonasas, no relacionadas estructuralmente con las colinesterasas.

El donepezilo, la rivastigmina y la galantamina se absorben relativamente bien por vía oral y atraviesan la BHE, por lo que es posible administrarlos por vía oral para incrementar la actividad colinérgica en el SNC. No obstante, la presencia de comida reduce la biodisponibilidad de la galantamina. Las propiedades farmacocinéticas del donepezilo, la rivastigmina y la galantamina se describen con detalle en el capítulo 34.

5. Reacciones adversas

5.1. Descripción de las reacciones e intoxicación

Conviene distinguir entre reacciones adversas e intoxicación.

Las *reacciones adversas* aparecen con dosis terapéuticas y consisten en una extensión de los efectos colinérgicos en los diversos órganos. Aparecen con mayor frecuencia en el tratamiento de la *miastenia gravis* cuando se aumentan las dosis con rapidez o se quiere conseguir una plena recuperación de la fuerza muscular. Esto origina una crisis colinérgica con fasciculaciones, que pueden llegar a producir parálisis muscular y la muerte por parada respiratoria. También producen palidez, sudoración, miosis, salivación, constricción bronquial, vómitos, diarrea y debilidad muscular, hasta el punto de que puede parecer una crisis miasténica (v. más adelante). En estos casos, es preciso suspender la dosificación y administrar atropina.

La *intoxicación grave* con anticolinesterásicos (habitualmente organofosforados) afecta intensamente la transmisión en la placa motora y provoca signos de activación de receptores muscarínicos y nicotínicos en los diversos órganos, en los ganglios y en el SNC.

En la *intoxicación aguda*, los síntomas dependen de la vía de entrada.

a) Exposición a vapores o aerosoles o inhalación de estos agentes. Los primeros efectos secundarios que aparecen son los oculares y respiratorios. Entre los primeros están la intensa miosis, el dolor ocular, la congestión conjuntival, la reducción de la visión, el espasmo ciliar y el dolor de las cejas. Aparecen rinorrea, hiperemia de vías respiratorias altas, opresión del tórax, sibilancias y *roncus* por la broncoconstricción y la producción de secreción bronquial.
b) Ingestión oral. Predominan los signos y síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.
c) Vía percutánea. Las primeras manifestaciones suelen ser sudoración local y fasciculaciones en las áreas próximas.

Tras estos síntomas iniciales, las acciones muscarínicas ocasionan sialorrea, defecación y micción involuntarias, sudoración, epífora, erección del pene, bradicardia e hipotensión. Las acciones nicotínicas provocan fasciculaciones dispersas, sensación de fatiga, debilidad y, por último, parálisis, que llega a afectar a los músculos respiratorios. En el SNC provocan confusión, ataxia, pérdida de reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsión generalizada, coma y parálisis respiratoria bulbar.

En la *intoxicación crónica*, los organofosforados pueden provocar una polineuropatía tardía con degeneración distal o desmielinización de algunos axones sensoriales y motores en nervios periféricos y en la médula espinal. Clínicamente, se manifiesta como neuropatía motora con parálisis flácida y debilidad muscular. Esta toxicidad tardía no se debe a la inhibición de la ACE, sino a la fosforilación de una esterasa neurotóxica, también llamada esterasa diana de la neuropatía, por mecanismos aún no bien conocidos.

5.2. Tratamiento de la intoxicación y reactivación de la enzima

Se basa en tres pilares básicos:

a) Medidas de apoyo. Es preciso evitar que continúe la absorción del tóxico (lavado de piel y mucosas, lavado gástrico), mantener libres las vías respiratorias mediante aspiración bronquial, proporcionar respiración asistida y oxígeno y tratar las convulsiones y el shock.

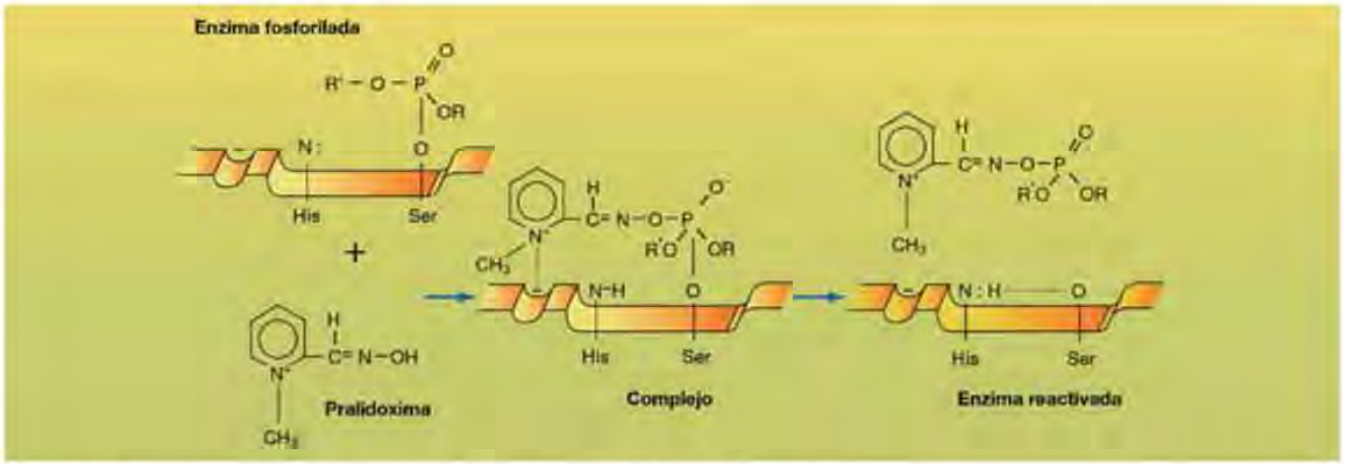


Figura 14-8 Reactivación de la acetilcolinesterasa fosforilada mediante la acción de una oxima.

b) Antagonizar las acciones muscarínicas. Los efectos derivados de la hiperactivación de receptores muscarínicos se controlan bien con atropina. Las dosis han de ser elevadas, pudiendo controlar su actividad mediante el grado de dilatación pupilar. La dosis inicial es de 2-4 mg por vía intravenosa o intramuscular, seguida de 2 mg cada 5-10 min hasta que desaparezcan los síntomas muscarínicos o aparezcan signos de intoxicación atropínica. Durante el primer día de tratamiento puede ser necesario llegar hasta una dosis acumulada de 200 mg. La atropina es inútil a la hora de revertir la parálisis de la musculatura esquelética y los efectos derivados de la hiperactividad nicotínica, tanto periférica como central.

c) Reactivación de la ACE. Esto se consigue con las **-oximas,** cuyos representantes son la **pralidoxima** (fig. 14-8), la **obidoxima** y la **diacetil monoxima.** Poseen un grupo oxima (= NOH) que tiene gran afinidad por el átomo de fósforo, consiguiendo la hidrólisis de la enzima fosforilada y su recuperación. Pero cuando el organofosforado ha actuado demasiado tiempo, la fosforilación es irreversible, por lo que las oximas son eficaces únicamente en las primeras 12 h tras la intoxicación. Las oximas no antagonizan la intoxicación por inhibidores carbamilesterásicos, más rápidamente hidrolizables. La pralidoxima no atraviesa la BHE, por lo que su acción regeneradora se limita a los receptores nicotínicos de la placa motora y no a la acción tóxica en el SNC. Esto obliga a utilizar elevadas dosis de atropina que bloqueen los receptores muscarínicos centrales y periféricos. La pralidoxima se emplea en infusión intravenosa, 1-2 g en 15-30 min. La obidoxima es más potente y consigue un mayor grado de reactivación de la ACE; se emplea a dosis de 3-6 mg/kg, en inyección intravenosa durante 5-10 min. La diacetilmonoxima atraviesa la BHE y reactiva la enzima en el SNC; la dosis es de 1 g por vía intravenosa (200 mg/min).

C. Aplicaciones clínicas

En la *parálisis motora* postanestésica debida a la acción mantenida de paralizantes musculares de tipo no despolarizante, se emplean neostigmina (1-3 mg por vía intravenosa) o edrofonio (0,5 mg/kg por vía intravenosa, repitiéndose según se considere necesario). Suele asociarse un agente antimuscarínico para antagonizar los efectos colinérgicos vegetativos.

En la *miastenia gravis,* enfermedad autoinmunitaria que afecta a los receptores nicotínicos de la placa motora y que suele ir acompañada de tumores tímicos. Cursa con debilidad e importante fatiga del músculo estriado.

Los autoanticuerpos ocupan los receptores nicotínicos, por lo que la enfermedad se asemeja a una parálisis por curare (v. cap. 18) que es remontable con anticolinesterásicos. La utilización de estos fármacos debe completarse con otras medidas, entre las que predominan la timectomía y la utilización de inmunosupresores (v. cap. 24). Entre estos se encuentran los corticoides y la ciclosporina.

En cuanto a los fármacos anticolinesterásicos, el edrofonio, de acción corta, se utiliza solo para establecer el diagnóstico, pues la recuperación de la fuerza muscular es inmediata, y para resolver el diagnóstico diferencial entre una crisis miasténica y una crisis colinérgica, ya que resolverá la primera y agravará fugazmente la segunda. Se administra a la dosis de 2 mg por vía intravenosa; si no hay respuesta en 30 s, se administra otra dosis de 3 mg; si tampoco la hay, se administra una tercera de 5 mg. El tratamiento de la enfermedad se lleva a cabo con neostigmina, piridostigmina o ambenonio. La administración de piridostigmina se inicia con una dosis de 30-60 mg cada 4-8 h, que se va ajustando hasta alcanzar una dosis que oscila mucho de un enfermo a otro: entre 30 y 180 mg cada 3-6 h. La neostigmina se inicia a la dosis de 7,5-15 mg por vía oral, cuatro veces al día, y se aumenta de forma paulatina hasta alcanzar 120-180 mg/día; los intervalos entre dosis son muy variables, pero, en general, oscilan entre 2 y 4 h. Por vía parenteral, las dosis son menores (tabla 14-3). Si aparecen signos de hiperactividad muscarínica es preciso utilizar atropina, que no interfiere en la acción nicotínica.

En el *íleo paralítico, la distensión abdominal postoperatoria, la atonía y la retención gástrica,* siempre que no exista obstrucción mecánica, se emplea el éster de colina betanecol (v. cap. 43). Pueden administrarse 10-25 mg por vía oral, tres o cuatro veces al día antes de las comidas. Cuando la retención es completa, se requiere la vía subcutánea, porque el fármaco no se absorbe de forma adecuada en el tubo digestivo. También puede ser útil en el íleo adinámico causado por tóxicos y en casos de megacolon congénito. La neostigmina también es eficaz. En el *reflujo gastroesofágico* y la *gastroparesia* el betanecol puede ser de segunda elección cuando los procinéticos cisaprida o metoclopramida fracasan o no están indicados (v. cap. 43).

En la *atonía vesical, la retención urinaria postoperatoria o posparto, y* en algunos casos de *vejiga hipotónica,* de origen miógeno o neurógeno, que cursan con retención urinaria y vaciamiento insuficiente de la vejiga, también se emplea el betanecol cuando no hay obstrucción orgánica. En la retención aguda se inyectan 2,5 mg por vía subcutánea, que pueden repetirse 30 min después, si es necesario.

Tabla 14-3 Utilización de anticolinesterásicos en la *miastenia gravis*

	Vía	Comienzo de la acción	Duración de la acción	Utilización clínica
Edrofonio	Intravenosa	30-60 s	2-4 min	Como diagnóstico: 2 mg seguidos de 8 mg a los 30 s
Piridostigmina	Oral	10-30 min	3-6 h	300-1.200 mg/día, en 3-4 dosis
Neostigmina	Oral	10-20 min	3-4 h	120-180 mg/día, en 3-6 dosis
	Parenteral		2 h	0,5-2 mg = 30 mg por vía oral; en crisis
Ambenonio	Oral	20-30 min	4 h	15-100 mg/día, en 3-4 dosis

Equivalencias: oral: 15 mg de neostigmina = 60 mg de piridostigmina = 25 mg de ambenonio. Parenteral: 1 mg de piridostigmina = 0,5 mg de neostigmina.

El betanecol intensifica las contracciones del detrusor después de una lesión raquídea, cuando está intacto el reflejo vesical, y se ha observado algún beneficio en la parálisis sensorial o motora parcial de la vejiga. La neostigmina también es útil a las dosis antes señaladas.

Glaucoma. Esta enfermedad se caracteriza por un incremento de la presión intraocular que termina por lesionar el nervio óptico y provocar ceguera. En el momento actual, es la causa más frecuente de ceguera en el mundo. En función del origen de la disminución del drenaje del humor acuoso, se clasifica en: congénito, de ángulo cerrado (más común entre los asiáticos) y de ángulo abierto (más común entre los caucásicos).

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad son: *a)* antagonistas β-adrenérgicos (v. cap. 17), como **timolol** (no selectivo) o **betaxolol** (β_1-selectivo), que, aplicados tópicamente, pueden reducir la producción de humor acuoso hasta en un 40%; *b)* inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la **acetazolamida** (v. cap. 47) (500 a 1.000 mg/día) y otros inhibidores de uso tópico, como **brinzolamida** o **dorzolamida,** que reducen en un 25% la presión intraocular sin efectos sistémicos; *c)* agonistas colinérgicos, que facilitan el drenaje provocando miosis, como **pilocarpina** (2-4%) cada 15 min durante 1 h y, después, cada 2-3 h, **carbacol** al 3% o **acetilcolina** al 1%; *d)* los α_2-adrenérgicos **apraclonidina** (0,5-1%) y **brimonidina** (0,2%), y *e)* el **latanoprost** (0,005%), que es un derivado de la prostaglandina $PGF_{2\alpha}$.

Intoxicación por antimuscarínicos. Fármacos de muy variados grupos terapéuticos se caracterizan por compartir la acción antimuscarínica: atropina y derivados, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y ciertos antipsicóticos. A dosis altas, pueden producir intoxicación atropínica con signos periféricos y centrales. El fármaco más adecuado para controlar la intoxicación es la fisostigmina (0,5-2 mg repetidos a intervalos de 5-10 min según se requiera), ya que llega también al SNC.

Enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por la progresiva pérdida de la función cognitiva y la alteración del comportamiento. Afecta a un elevado número de personas y tiene una incidencia que se incrementa con la edad (desde un 0,5% a los 65 años hasta un 8% a los 85 años). Los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son algunos inhibidores de la ACE. En la actualidad, se utilizan donepezilo (10 mg/día), rivastigmina (6 a 12 mg/día) y galantamina (8-24 mg/día). La utilización de estos compuestos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se analiza con detalle en el capítulo 34.

BIBLIOGRAFÍA

Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. Arch Environ Health 2003;58:484-97.

Alward WLM. Medical management of glaucoma. N Engl J Med 1998;339:1298-307.

Andrinolo D, Michea LF, Lagos N. Toxic effects, pharmacokinetics and clearance of saxitoxin, a component of paralytic selfish poison (PSP), in cats. Toxicol 1999;37:447-64.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005593.

Bradley KN. Muscarinic toxins from the green mamba. Pharmacol Ther 2000;85:87-109.

De Camilli P, Takei K. Molecular mechanisms in synaptic vesicle endocytosis and recycling. Neuron 1996;16:481-6.

Felder CC, Kanterman RY, Ma AL, Axelrod J. A transfected M_1 muscarinic acetylcholine receptor stimulates adenylate cyclase via phosphatidylinositol hydrolysis. J Biol Chem 1989;264:20356-62.

Glynn P. Neural development and neurodegeneration: two faces of neuropathy target esterase. Prog Neurobiol 2000;61:61-74.

Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. Trends Pharmacol Sci 2006;27:428-91.

Hallet M. One man's poison. Clinical applications of botulinum toxin. N Engl J Med 1999;341:118-20.

Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). N Engl J Med 2001;344:488-93.

Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. Curr Pharm 2006;12:3573-81.

Jensen AA, Frølund B, Liljefors T, Krogsgaard-Larsen P. (Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. J. Med. Chem 2005;48:4705-45.

Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors structure, function and pathogenicity. FEBS J 2007;274:3799-845.

Kirchhausen T. Clathrin adaptors really adapt. Cell 2002;109:413-6.

Koelle GB. Pharmacology of organophosphates. J Appl Toxicol 1994;14:105-9.

Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. Pharmac Ther 2008;117:232-43.

Lukas RJ, Changeux JP, Le Novere N, Alburquerque EX, Balfour DJ, et al. International Union of Pharmacology: XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev 1999;51:397-401.

Massoulie J, et al. Molecular and cellular biology of cholinesterases. Prog Neurobiol 1993;41:31-91.

Matthews G. Neurotransmitter release. Annu Rev Neurosci 1996;19:219-35.

Millar N.S., Gotti C, Marks M J, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors. Last modified on 11/10/2012. IUPHAR database (IUPHAR-DB), http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyMenuForward?familyId=76.

Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. Trends Pharmacol Sci 2010;31:580-86.

Nathanson NM, Synthesis. trafficking and localization of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmac Ther 2008;119:33-43.

Numa S, Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Furutami Y, et al. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1983;48(Pt 1):57-69.

Okuda T, Haga T, Kanai Y, Endou H, Ishihara T, Katsura I. Identification and characterization of the high-affinity choline transporter. Nature Neurosci 2000;3:120-5.

Parsons SM. Transport mechanisms in acetylcholine and monoamine storage. FASEB J. 2000;14:2423-34.

Reyero M, Cacho E, Martínez A, Vázquez J, Marina A, Fraga S, et al. Evidence of saxitoxin derivatives agents in the 1997 mass mortality of monk seals in the Cape Blanc Peninsula. Nat Toxins 1999;7:311-15.

Riedel WJ, Van Praag HL. Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. CNS Drugs 1995;3:245-52.

Rogers GA, Kornreich WD, Hand K, Parsons SM. Kinetic and equilibrium characterization of vesamicol receptor-ligand complexes with picomolar dissociation constants. Mol Pharmacol 1993;44:633-42.

Rossetto O, Montecucco C. Peculiar binding of botulinum neurotoxins. ACS Chem Biol 2007;2:96-98.

Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. Am J Ther 2006;13:516-26.

Schafer DA. Coupling actin dynamics and membrane dynamics during endocytosis. Curr Opin Cell Biol 2002;14:76-81.

Schiavo G. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. Nature 1992;359:832-55.

Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol Rev 2000;80:717-66.

Schliebs R, Arent T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. Behav. Brain Res 2011;221:555-63.

Simpson LL. Identification of major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:167-93.

Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. Nature 2006;440:448-55.

Steinlein OK, Bertrand D. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: from the genetic analysis to neurological diseases. Biochem. Pharmacol 2008;76:1175-83.

Sudhoff TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. Nature 1995;375:645-53.

Taylor P, Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1994;34:281-321.

Usdin TB. Molecular biology of the vesicular ACh transporter. Trends Neurosci 1995;18:218-24.

Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:423-50.

Wess J, Eglen RM, Gantam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. Nature Rev/Drug Discov 2007;6:721-33.

Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. Br. J. Pharmacol 2008;154:1558-71.

Capítulo **15**

Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos

V. Ceña y I. Posadas

I. Principios generales

1. Concepto y mecanismo de acción

Los fármacos antagonistas muscarínicos son sustancias que inhiben de forma preferente y competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos, tanto en células que habitualmente reciben inervación colinérgica como en las que no la reciben, pero poseen dicho tipo de receptores. Esta selectividad de acción se puede perder por dos razones: por la utilización de dosis muy elevadas con las que se alcanza el bloqueo de receptores nicotínicos, o por modificaciones químicas (ciertos compuestos con un amonio cuaternario) en su estructura, capaces de producir un bloqueo de receptores nicotínicos a concentraciones próximas a las que bloquean los receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos localizados en los diversos territorios muestran diferente sensibilidad a la acción bloqueadora de un inhibidor.

Tomando como prototipo a la atropina, que muestra similar afinidad por todos los subtipos de receptores muscarínicos, el orden de aparición de efectos farmacológicos tras la administración sistémica de concentraciones crecientes de fármaco es el siguiente: glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas; músculo liso vascular y sistema de conducción del corazón; músculo liso ocular; tubo digestivo y vías urinarias, y, finalmente, glándulas de secreción gástrica y receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. Esta secuencia de efectos se debe, probablemente, no tanto a la selectividad de la atropina para bloquear de manera preferente a un tipo u otro de receptores muscarínicos, ya que este fármaco no muestra selectividad por ningún tipo de receptores, sino al grado de predominio del tono parasimpático fisiológico como determinante de una función específica y a la participación de reflejos endógenos.

Asimismo, la identificación de los diversos subtipos de receptores muscarínicos (descritos en el capítulo anterior) ha facilitado el diseño de fármacos con afinidad por uno u otro subtipo, consiguiendo una mayor selectividad del efecto farmacológico y de la finalidad terapéutica con que se utilice. No obstante, salvo en el caso de algunos fármacos, como la pirenzepina o la telenzepina, que muestran una cierta selectividad por los receptores M_1, la triptimina, que la muestra por el receptor M_2, o la darifenazina, que lo hace por el receptor M_3, el resto de los bloqueantes muscarínicos carece de selectividad con relevancia clínica.

Por último, existen fármacos pertenecientes a otros grupos terapéuticos, como algunos neurolépticos, antidepresivos, antihistamínicos y antiarrítmicos, que también bloquean receptores muscarínicos, como se describe en otros capítulos.

2. Clasificación y características químicas

La clasificación química de los antagonistas muscarínicos se realiza en función de tres propiedades: *a)* su origen (natural, semisintético o sintético); *b)* su estructura química (amina terciaria o amonio cuaternario), y *c)* su selectividad por los diversos tipos de receptores muscarínicos.

a) *Origen.* En función de su origen, los fármacos antimuscarínicos se clasifican en:

- **i)** *Naturales.* La **atropina** y la **escopolamina,** los fármacos antimuscarínicos mejor conocidos, son alcaloides naturales, ésteres del ácido trópico y de una base nitrogenada terciaria (fig. 15-1): la tropina en el caso de la atropina o dl-hiosciamina (se encuentra en las plantas *Atropa belladonna* y *Datura stramorium*), y la escopina en el caso de la escopolamina o l-hioscina (se encuentra en *Hyoscyamus niger*).
- **ii)** *Sintéticos o semisintéticos.* Se incluyen, entre otros: **homatropina, metescopolamina, butilescopolamina, otilonio, pimaverio, ipratropio, tiotropio, tropicamida, benzotropina, diciclovérina, tolterodina, pirenzepina, telenzepina, tripitamina** y **darifenacina.**

b) *Estructura química.* La estructura química es relevante, puesto que determina tanto su farmacocinética como la posible localización de su acción en determinados órganos:

- **i)** *Estructura terciaria.* Se absorben mejor en el tubo digestivo; algunos actúan de forma más selectiva sobre receptores muscarínicos situados en la fibra muscular lisa y atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que algunos de ellos muestran propiedades antiparkinsonianas. Se incluyen en este grupo: **atropina, escopolamina, benzotropina, homatropina, tropicamida, diciclovérina, trimebutina, tolterodina, pirenzepina, telenzepina, tripitamina** y **darifenacina.**
- **ii)** *Estructura cuaternaria.* Se absorben peor en el tubo digestivo y atraviesan peor la BHE. Por ello, algunos presentan una acción más circunscrita al aparato digestivo o, cuando se administran mediante inhaladores, al aparato respiratorio. No obstante, tras la administración parenteral, estos compuestos producen un mayor bloqueo de la transmisión ganglionar que los antagonistas de estructura terciaria. Se incluyen en este grupo: **metescopolamina, butilescopolamina, ipratropio, tiotropio** y **trospio.**

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

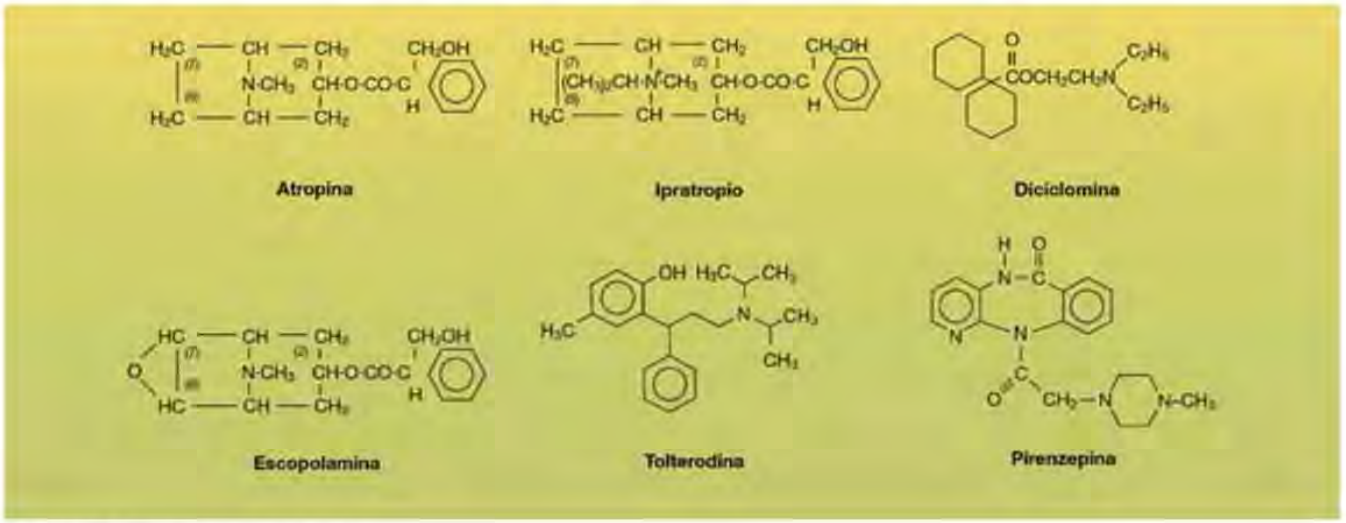


Figura 15-1 Fármacos anticolinérgicos.

c) Selectividad por los diversos tipos de receptores muscarínicos:
   i) *No selectivos.* No muestran selectividad para bloquear algún subtipo de receptores muscarínicos. Se incluyen aquí: atropina, escopolamina, benzotropina, diciclovering, tropicamida, tolterodina, homatropina, metescopolamina, butilescopolamina, ipratropio y tiotropio.
   ii) *Selectivos.* Muestran un cierto grado de selectividad por subtipos de receptores muscarínicos: **pirenzepina** y **telenzepina** por receptores M_1; **tripitamina** por M_2 y **darifenacina** y **solifenacina** por M_3.

II. Atropina y escopolamina

1. Acciones farmacológicas

En conjunto, se emplea más la atropina que la escopolamina ya que, a las dosis utilizadas clínicamente, apenas tiene efectos en el sistema nervioso central (SNC).

1.1. Tubo digestivo y vías urinarias

La secreción salival está mediada por receptores M_3 y es muy sensible a los antimuscarínicos, que la reducen intensamente, provocando sequedad de boca, que puede ser tan intensa que dificulte el habla o la acción de tragar.

En cuanto a la secreción gástrica, la atropina y la escopolamina inhiben la influencia neurógena vagal, en especial en la fase cefálica de la secreción, pero no alteran los efectos de las hormonas gástricas sobre la secreción ácida ni el efecto de los neurotransmisores liberados desde el plexo intramural. Por todo ello, en la práctica, la acción antisecretora ácida de la atropina carece de utilidad clínica (v. cap. 44).

En el estómago, inhiben el tono y el peristaltismo retrasando su vaciado; en los intestinos delgado y grueso, reducen el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones, aunque se requieren dosis elevadas para producir este efecto, ya que la actividad motora intestinal no solo depende de fibras pre- y posganglionares colinérgicas, sino que intervienen también otros muchos mediadores químicos (v. cap. 43), por lo que el bloqueo muscarínico solo tiene un valor muy limitado. En las vías biliares, la inhibición del tono es escasa e inferior a la de otros relajantes directos de la fibra muscular lisa. En las vías urinarias, la acción es débil, y produce dilatación de pelvis, cálices, uréteres y reducción del tono vesical. Este efecto puede ser perjudicial en casos de retención urinaria por hipertrofia de próstata.

1.2. Aparato cardiovascular

Como consecuencia del bloqueo de la influencia vagal sobre los receptores M_2 cardíacos, aumentan la automaticidad del nodo sinusal y la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular (AV), tanto más cuanto mayor sea el tono vagal basal del individuo; aumenta, por tanto, la frecuencia cardíaca, y se acorta el espacio PR del electrocardiograma. La eliminación del tono vagal en el corazón, el incremento de la velocidad de conducción y la disminución del período refractario del nodo AV, efectos todos ellos producidos por la atropina y la escopolamina, contribuyen a aumentar la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación o flúter auricular. Por idénticas razones, también puede mejorar el estado clínico de los pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten bradicardia sinusal o bloqueo AV. Bloquean las respuestas cardíacas reflejas mediadas por el vago, así como el predominio vagal que pueda surgir como consecuencia de un bloqueo β-adrenérgico previo.

Con frecuencia, dosis pequeñas ocasionan inicialmente bradicardia de corta duración. Se interpreta como la consecuencia de un bloqueo de receptores M_1 situados en terminaciones parasimpáticas, cuya función es inhibir la liberación de acetilcolina; el bloqueo de receptores M_1 bloquearía su efecto inhibidor, facilitando finalmente la liberación de acetilcolina.

La acción directa sobre los vasos es escasa y variable dada la pobre inervación parasimpática que reciben. No obstante, la atropina es muy eficaz para revertir la vasodilatación producida por los ésteres de colina. Dosis altas pueden producir vasodilatación inespecífica en áreas cutáneas, lo que origina rubor y calor.

1.3. Sistema ocular

Bloquean las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino; en consecuencia, producen dilatación pupilar (midriasis) y paralización de la acomodación (cicloplejía). La visión se hace borrosa, aparece fotofobia y disminuye la respuesta pupilar refleja a la luz y a la convergencia (acomodación). Estas modificaciones de los músculos intrínsecos del ojo pueden provocar una dificultad en el drenaje del humor acuoso del ojo con hipertensión ocular, en particular en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los antagonistas muscarínicos que se utilizan como midriáticos difieren, por tanto, de los simpaticomiméticos en que estos provocan midriasis

sin pérdida del reflejo de acomodación. Los efectos oculares aparecen más lentamente y duran más tiempo que el resto de los efectos atropínicos. Si se aplican atropina o escopolamina directamente en el saco conjuntival, sus efectos se prolongan durante varios días.

1.4. Glándulas secretoras (no digestivas)

A pesar de que las glándulas sudoríparas se encuentran inervadas anatómicamente por nervios simpáticos, las fibras posganglionares utilizan principalmente acetilcolina como neurotransmisor. Por tanto, los antagonistas muscarínicos bloquean la sudoración, lo que origina piel caliente y seca que contribuye a aumentar la temperatura en la intoxicación. Inhiben parcialmente la secreción lacrimal.

1.5. Aparato respiratorio

Reducen la secreción de las glándulas mucosas de las mucosas nasal, faringolaríngea, traqueal y bronquial, lo cual es útil como medicación preanestésica, ya que la aparición de laringoespasmo parece estar muy asociada con la producción de secreciones en las vías respiratorias. No obstante, la depresión de la secreción mucosa y la inhibición de la depuración mucociliar son efectos perjudiciales en pacientes con enfermedades respiratorias. Producen relajación de la musculatura bronquial, debida, principalmente, al bloqueo de receptores M_3. Dada la participación parasimpática refleja en la respuesta a un número variado de estímulos, los antimuscarínicos, en especial los derivados cuaternarios ipratropio y tiotropio (cuando se administran por inhalación) han mostrado cierta utilidad asociados a fármacos agonistas β_2-adrenérgicos en la terapia del asma bronquial (v. cap. 41).

1.6. Sistema nervioso central

A las dosis habituales, la atropina no afecta de manera significativa a la función del SNC, si bien puede enlentecer el patrón electroencefalográfico. Con dosis más elevadas, la atropina produce excitación central, con nerviosismo, irritabilidad, desorientación, alucinaciones y delirio. Tras dosis muy elevadas, esta estimulación es seguida de depresión central, coma y parálisis bulbar.

La escopolamina, en cambio, a dosis terapéuticas, puede producir somnolencia, euforia y amnesia, pero a veces provoca un fenómeno contrario de excitación, desasosiego e incluso delirio, con realización de movimientos estereotipados, sobre todo en situaciones de dolor intenso.

Ambos fármacos pueden interferir ciertos procesos de memoria o la forma en que se acoplan la recepción de la información, el almacenamiento y su recuperación. Esta acción aparece con frecuencia en ancianos, incluso con dosis pequeñas, y puede producir perturbación en la atención y la memoria a corto plazo, que puede llevar a confundir el diagnóstico con la aparición de un cuadro de demencia senil (v. cap. 34). Esto ocurre, sobre todo, si el paciente toma fármacos que poseen cierta actividad antimuscarínica, como es el caso de los antihistamínicos, neurolépticos clásicos y antidepresivos tricíclicos.

Tanto la atropina como la escopolamina bloquean la transmisión colinérgica en los núcleos vestibulares, lo que explica su poderosa acción anticinetósica y antiemética (v. cap. 43), y sienta las bases para la utilización de los antagonistas muscarínicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

2. Características farmacocinéticas

Ambos alcaloides se absorben bien en el tubo digestivo ($t_{máx}$ = 1 h), difunden a todos los tejidos, atraviesan la BHE y la barrera placentaria y aparecen en la leche materna. Penetran también a través de las mucosas, por ejemplo, la conjuntival. Aunque la absorción por la piel es menor, en el momento actual se emplea la *pomada de escopolamina* para conseguir una absorción lenta y mantenida en la prevención de náuseas y vómitos. Los derivados con nitrógeno cuaternario se absorben mucho menos y penetran con dificultad la BHE. La atropina se fija a proteínas en un 50%, presenta una semivida de 2,5 h y se elimina, en su mayor parte, por la orina durante las primeras 12 h. En cuanto a la escopolamina en forma de pomada, la absorción es lenta y constante, asemejándose a una administración intravenosa lenta.

3. Reacciones adversas

Con frecuencia, se utilizan fármacos que no son clasificados como estrictamente atropínicos y que, sin embargo, poseen actividad antimuscarínica; son, precisamente, los que, en la práctica, originan con mayor frecuencia problemas iatrogénicos. Se trata de fármacos antihistamínicos H_1, antipsicóticos, antidepresivos y algunos antiarrítmicos. Los niños y los ancianos son los más sensibles a la acción antimuscarínica.

Las reacciones adversas se agrupan en dos síndromes: el anticolinérgico periférico y el anticolinérgico central. Ambos aparecen de manera independiente, superponiéndose entre sí los diversos signos de uno y otro cuadro. Se establecen grados según la gravedad del bloqueo, si bien la secuencia de aparición no es fija. La parálisis generalizada de los órganos inervados por los nervios parasimpáticos sugiere el diagnóstico de intoxicación atropínica.

El diagnóstico de confirmación puede establecerse administrando el anticolinesterásico fisostigmina (1 mg por vía intramuscular), de modo que la instauración de salivación, sudoración e hiperactividad intestinal indicará, con mucha probabilidad, intoxicación con atropina o producto antimuscarínico. En el bloqueo periférico, el primer grado comprende la sequedad de boca y la depresión de la secreción traqueobronquial y sudorípara; en el segundo grado, aparecen midriasis, visión borrosa, perturbación de la acomodación y anormalidades en la conducción cardíaca; en el tercero, hay retención urinaria e íleo adinámico. En el bloqueo central, el primer grado comprende cambios de humor, ataxia y alteraciones de la marcha; el segundo, distracciones frecuentes, acortamiento en el tiempo de atención y alteraciones de la memoria, y el tercero, desorientación, fabulación y alucinaciones. Con frecuencia, estas alteraciones en el anciano son interpretadas como derivadas de su propio envejecimiento y tratadas con antipsicóticos que, por su acción anticolinérgica, agravan el cuadro. En los niños, una dosis de 10 mg de atropina, o incluso menor, llega a ser mortal. En ocasiones, la intoxicación infantil se produce tras la instilación conjuntival y las posteriores derivación por el conducto nasolagrimal y absorción en la mucosa nasal. También ocurre esto tras la aplicación de antidiarreicos que contienen difenoxilato y atropina (v. cap. 43) o por preparados transdérmicos administrados para prevenir la cinetosis.

El tratamiento de la intoxicación aguda requiere lavados gástricos y la utilización de anticolinesterásicos que penetren la BHE; el de elección es la fisostigmina en inyección intravenosa lenta de 1 a 4 mg (0,5 mg en niños), que debe repetirse en 1-2 h, ya que su semivida es corta. En caso de agitación intensa, se utiliza diazepam.

III. Antimuscarínicos semisintéticos y sintéticos

La intensa actividad antimuscarínica de los alcaloides de la belladona presenta los inconvenientes de su inespecificidad, ya que bloquean poderosamente todos los receptores muscarínicos, y de

su accesibilidad a todos los órganos, incluido el SNC. Por ello, se intenta conseguir derivados que presenten una actividad más circunscrita a un órgano determinado y que no penetren en el cerebro. Los órganos o sistemas mejor analizados son: el tubo digestivo, para reducir la secreción gástrica o inhibir el tono y el peristaltismo; el aparato ocular, para conseguir midriasis y cicloplejía; las vías respiratorias, para reducir el tono broncoconstrictor o las respuestas constrictoras frente a los estímulos irritativos, y la vejiga urinaria.

1. Ipratropio y tiotropio

Son compuestos de amonio cuaternario que no son selectivos para bloquear los diversos subtipos de receptores muscarínicos, si bien el tiotropio muestra cierta selectividad por el bloqueo de los receptores M_1 y M_3, y tiene una duración de acción más larga que el ipratropio. El tiotropio es el primer antagonista de acción prolongada utilizado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como broncodilatador. La mayor eficacia del tiotropio respecto al ipratropio se refleja en una mayor reducción de la disnea y una mayor calidad de vida observada en pacientes con EPOC estable. La administración por inhalación hace que sus acciones queden confinadas, casi exclusivamente, a las vías respiratorias, donde producen broncodilatación sostenida cuya intensidad depende del componente colinérgico de la broncoconstricción. Esta acción farmacológica hace que una de sus indicaciones terapéuticas sea su utilización (junto con agonistas β_2-adrenérgicos) en el tratamiento del ataque agudo de asma bronquial (v. cap. 41). Ambos fármacos apenas inhiben el aclaramiento mucociliar, lo que permite utilizarlos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El ipratropio por inhalación se administra en forma de 1 inh/6 h, y por vía i.v. 250 mcg/6 h; el tiotropio, 1 inh al día.

2. Homatropina y tropicamida

De estructura terciaria, se utilizan en aplicación tópica con fines oftalmológicos: atraviesan la conjuntiva sin alcanzar concentraciones sistémicas elevadas, a menos que se usen concentraciones excesivamente altas; de este modo, su acción queda limitada al iris y a los músculos de la acomodación (v. «Aplicaciones terapéuticas»).

3. Diciclomina (diciclomina)

Por su capacidad de relajar la fibra muscular lisa, la diciclomina se puede emplear con fines espasmolíticos en el tubo digestivo; a la acción estricta antimuscarínica suma una acción relajante directa. Cuanto mayor sea este último componente, la acción espasmolítica irá menos acompañada de reacciones secundarias de carácter atropínico, en particular los que afectan a las glándulas salivares y el sistema cardiovascular.

4. Metilescopolamina y butilbromuro de escopolamina

Son derivados cuaternarios de la escopolamina. Presentan menor absorción intestinal, escasa penetración en el SNC y una acción mixta de bloqueo de receptores muscarínicos y nicotínicos. Esta última acción representa mayor capacidad de interferir en la actividad de los plexos vegetativos mientéricos y de los ganglios vegetativos. La biodisponibilidad del butilbromuro de escopolamina es inferior al 1%. En consecuencia, consiguen una acción más selectiva en el tubo digestivo, incluida la acción antisecretora gástrica, pero con la contrapartida de producir, a dosis altas y por vía parenteral, un mayor grado de hipotensión postural, impotencia y, en casos de intoxicación grave, parálisis muscular. En cambio, no producen signos de intoxicación atropínica de carácter neurológico. Se emplean, principalmente, con fines espasmolíticos, solos o asociados con analgésicos menores y otros espasmolíticos de acción directa (v. cap. 43).

5. Tolterodina

Es una amina terciaria sintética que muestra buena relación entre actividad y efectos secundarios en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Muestra especial selectividad por la vejiga urinaria que no se basa en su especificidad para bloquear diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Se absorbe fácilmente por vía oral con una $t_{máx}$ de 1-3 h. Es metabolizada por CYP2D6 en el derivado 5-hidroximetilado, tan activo como la tolterodina; en pacientes con déficit metabólico de CYP2D6, es N-desalquilada por CYP3A4, y el metabolito es inactivo. La $t_{1/2}$ es de unas 2-4 h. Los efectos secundarios son escasos y, principalmente, de carácter antimuscarínico; en proporción a la dosis, puede elevar el espacio QT, por lo que su incremento plasmático (p. ej., en interacción con fármacos que inhiben CYP3A4, como los macrólidos o antifúngicos azólicos) es factor de riesgo. La dosis es de 2 mg/12 h.

6. Trospio

Es un antagonista muscarínico no selectivo, con un amonio cuaternario en su molécula. Se absorbe mal por vía oral: el pico plasmático ocurre entre las 4 y las 6 h. El 80% del fármaco se excreta por heces como principio activo. No atraviesa la BHE, por lo que no posee efectos secundarios a dicho nivel. Los efectos adversos más comunes son sequedad de boca y estreñimiento. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria debida a inestabilidad del detrusor (vejiga inestable), excluyendo incontinencias de esfuerzo (grageas); en el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria, y en el tratamiento de urgencia en pacientes con vejiga hiperactiva. La dosis es de 20 mg/12 h.

7. Oxibutinina

Es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Se utiliza en forma de liberación sostenida mediante parches dérmicos, que son tan eficaces como las formas de liberación inmediata, aunque presentan menos efectos secundarios. Estos son de tipo anticolinérgico, como sequedad de boca (30%), estreñimiento (5%) y cefaleas (5%). Al ser poco selectivo, se han descrito acciones en el SNC, como alteraciones en el electroencefalograma en voluntarios sanos y deficiencias cognitivas leves.

8. Antagonistas selectivos

La **pirenzepina** inició un cambio sustancial en la estrategia de encontrar fármacos anticolinérgicos más selectivos, debido a su acción preferente sobre los receptores M_1. El hecho de que bloqueara la secreción gástrica sin necesidad de modificar la frecuencia cardíaca, contra todo pronóstico, promovió la caracterización de los subtipos de receptores muscarínicos. Puesto que las células parietales de la mucosa gástrica, secretoras del ácido gástrico, no presentan especial afinidad por la pirenzepina, la acción antisecretora del fármaco se debe al bloqueo de receptores M_1 en las neuronas posganglionares situadas en los plexos mientéricos. La **telenzepina** es un derivado 4 a 10 veces más potente que la pirenzepina. La eficacia en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal de ambos productos ha quedado tan relegada (v. cap. 44) que han sido retirados del mercado en muchos países, incluida España.

La **darifenacina** es un antagonista M_3 selectivo que posee casi 60 veces más selectividad para bloquear este subtipo de receptores muscarínicos. Se utiliza en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y presenta pocos efectos secundarios: causa menos sequedad de boca que la oxibutinina y la incidencia de estreñimiento, aunque significativa, raramente causa suspensión del tratamiento.

La **solifenacina** tiene cierta selectividad por el receptor M_3 del músculo liso vesical frente al de las glándulas salivales, que no se observa con darifenacina u oxibutinina. Por su lipofilia, se absorbe muy bien por vía oral; se une a proteínas en un 98%. Se metaboliza en el hígado y el 50% se elimina por el riñón sin metabolizar. Los efectos secundarios son escasos: sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa. Alarga el segmento Q-T del electrocardiograma de forma dependiente de la dosis. Este efecto parece deberse a cierta acción sobre receptores cardíacos M_2. Se utiliza en el tratamiento de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

9. Nuevos productos

El **bromuro de glicopirronio** (NVA237) se encuentra actualmente en estudios de Fase III, aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos. Presenta elevada selectividad por el receptor muscarínico M_3. Administrado una sola vez al día, produce un efecto broncodilatador que se instaura rápidamente y se mantiene durante 24 h, mejorando la resistencia física. El bromuro de aclidinio está pendiente de aprobación por la FDA. Administrado dos veces al día, presenta un perfil farmacológico muy similar al tiotropio, con la ventaja de que apenas presenta reacciones adversas sistémicas, ya que es rápidamente metabolizado en plasma dando lugar a la generación de distintos metabolitos inactivos y mejorando el perfil farmacológico en cuanto a seguridad se refiere.

IV. Aplicaciones terapéuticas

Bloqueo de la hiperactividad parasimpática. Cuando aparecen signos de hiperactividad parasimpática o se prevé su aparición como resultado de ciertas manipulaciones o intervenciones instrumentales, suele utilizarse el sulfato de atropina, a la dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral, o la escopolamina a la dosis de 0,3-0,6 mg. De este modo, se evitan reflejos cardiovasculares vagales, hipersecreción traqueobronquial, salival y lagrimal, broncoconstricción, etc. Es frecuente asociar la atropina por vía oral en el tratamiento de la miastenia grave con los anticolinesterásicos. En caso de sobredosis o de intoxicación con estos compuestos, se utilizará atropina por vía parenteral en la forma indicada en el capítulo 14.

Aparato digestivo. En situaciones de hipertonía e hipermotilidad intestinal, su eficacia es limitada y se asocian a espasmolíticos de acción directa (v. cap. 43) e incluso a analgésicos menores. Es frecuente, entonces, recurrir a los derivados de nitrógeno cuaternario, especialmente la dicicloverina (10-20 mg/4-6 h). Se usan en situaciones de espasmo agudo (cólicos), en el colon irritable, el colon espástico, la diverticulitis y en situaciones de diarrea incoercible (en ocasiones, la atropina se asocia a un opioide, el difenoxilato; véanse, sin embargo, los criterios expuestos en el cap. 43). En la úlcera gastroduodenal han dejado de emplearse (v. cap. 44).

Vejiga hiperactiva. Es una enfermedad, presente en el 17% de la población mayor de 40 años, que se caracteriza por un incremento en la frecuencia y urgencia de las micciones, así como, en ciertos casos, por incontinencia vesical. Se cree que se debe a la presencia de contracciones durante la fase de llenado de la vejiga. Aunque la proporción de receptores M_2:M_3 en la vejiga humana es de 80:20%, el receptor que parece mediar la contracción vesical es el M_3. Para el tratamiento de esta enfermedad, en la actualidad se utilizan tanto oxibutinina como tolterodina, que han mostrado una eficacia equivalente. A estos fármacos se han unido recientemente otros (darifenacina, solifenacina y trospio) que son igual de eficaces y tienen menos efectos secundarios. La dariferacina, el *trospium* y la tolterodina presentan una menor incidencia de reacciones adversas a nivel del SNC, en comparación con la oxibutinina. Mientras que la tolterodina incrementa el espacio QT y puede provocar la aparición de *torsades de pointes.*

Anestesia. La atropina se utiliza con gran frecuencia en la medicación preanestésica para impedir la producción de secreciones salivales y traqueobronquiales y prevenir la aparición de reflejos vagales que pudieran perturbar gravemente el ritmo cardíaco.

Aplicaciones oftálmicas. En aplicación tópica, se utilizan diversos productos (tabla 15-1) con el fin de producir midriasis, cicloplejía o ambos efectos. La cicloplejía requiere dosis mayores que la midriasis. Se emplean en el tratamiento de iritis aguda, iridociclitis y queratitis, y para permitir la exploración de la retina y el fondo de ojo. En ocasiones, se utilizan de forma alterna con agentes mióticos para desbridar o evitar la aparición de adherencias entre el iris y el cristalino. La producción de cicloplejía es necesaria en el tratamiento de la iridociclitis y la coroiditis, en el postoperatorio de cataratas y para conseguir una medición cuidadosa de los errores de refracción. La duración de los efectos varía según el preparado. En pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho, los anticolinérgicos pueden desencadenar un ataque de glaucoma agudo.

Tabla 15-1 Características de los efectos oculares farmacológicos provocados por fármacos anticolinérgicos

	Una gota dilución (%)	Midriasis		Cicloplejía	
		Máxima (min)	Recuperación (días)	Máxima (h)	Recuperación (días)
Atropina	1	30-40	7-10	1-3	8-12
Ciclopentolato	0,5-1	30-60	1	0,5-1	1
Escopolamina	0,5	20-30	3-5	0,5-1	5-7
Eucatropina	5-10	30	1/4-1/2	—	—
Homatropina	1	40-60	1-2	0,5-1	1-2
Tropicamida	1	20-40	1/4	0,5	1/4

Enfermedad cardiovascular. Además de prevenir reflejos vagales, la atropina se emplea en casos de bloqueo AV o de bradicardias de origen vagal. Las dosis iniciales de atropina deben ser bajas (0,2-0,4 mg por vía intravenosa) y, en caso de no obtenerse el efecto deseado, repetirse. En la bradicardia y el bloqueo AV del infarto agudo de miocardio, de origen vagal, deben extremarse las precauciones porque la atropina puede originar taquicardia sin una mejora en la perfusión miocárdica. Es útil en la bradicardia por bloqueo simpático β excesivo, en el reflejo del seno carotídeo hiperactivo y en las bradicardias producidas por agentes colinérgicos o anticolinesterásicos.

Enfermedades de ganglios basales y parkinsonismo iatrogénico. En el capítulo 30, se explican las razones y los límites de su eficacia.

Cinetosis. Los mareos y vómitos debidos al movimiento y a otras alteraciones vestibulares son unas de las indicaciones más frecuentes y se explican en el capítulo 43. En ellas, encuentra su máxima utilidad la aplicación transdérmica de escopolamina.

Enfermedad respiratoria. Tiene una doble finalidad: reducir secreciones y relajar la broncoconstricción. Actualmente, se recomienda el uso combinado de broncodilatadores agonistas β_2 y antagonistas muscarínicos en el tratamiento de la EPOC moderada y severa, porque la combinación muestra una acción broncodilatadora aditiva, e incluso sinérgica en muchos casos. La reducción de las secreciones de fosas nasales, faringe y vías respiratorias es un tratamiento sintomático particularmente útil en infecciones víricas y bacterianas de las vías respiratorias. De hecho, muchos de los antihistamínicos utilizados en el tratamiento sintomático de las afecciones catarrales deben su eficacia a la acción atropínica que también poseen. La acción broncodilatadora y su eficacia clínica en algunas formas de asma bronquial se detallan en el capítulo 41.

Aparato urinario. En la vejiga hiperactiva y en la incontinencia de urgencia se emplean la tolterodina (2 mh/12 h), el trospio (20 mg/12 h), la darifenacina y la solifenacina

BIBLIOGRAFÍA

Ali-Melkkila T. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. Acta Anaesthesiol Scand 1993;37:633-42.

Andersson KE, et al. Cardiac effects of muscarinic receptor antagonist used for voiding dysfunction. Br J Clin Pharmacol 2011;72:186-96.

Appell RA. Pharmacotherapy of the overactive bladder. Drugs 2006;66:1361-70.

Busch-Petersen J, Lainé DI. Inhaled long-acting muscarinic antagonist in chronic obstructive pulmonary disease. Future Med Chem 2011;3:1623-34.

Dotson K, et al. Ipratropium bromide for acute asthma exacerbations in the emergency setting: a literature review of the evidence. Pediatr Emerg Care 2009;25:687-92.

Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. Pharmacol Toxicol 1996;78:59-70.

Fetscher C. M_3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. Br J Pharmacol 2002;136:641-4.

La Rovere MT, De Ferrari GM. New potential uses for transdermal scopolamine (hyoscine). Drugs 1995;50:769-76.

Marken PA. Anticholinergic drug abuse and misuse: epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs 1996;5:190-8.

Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. Drug Saf 2011;34:733-54.

Sentellas S, et al. Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. Eur J Pharm Sci 2010;39:283-90.

Steers WD, Darifenacine:. pharmacology and clinical usage. Urol Clin North Am 2006;33:475-82.

Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs 2007;67:1343-57.

Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis 2011;5:163-73.

Wefer J. Tolterodine: an overview. World J Urol 2001;19:312-8.

Capítulo **16**

Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos

J.A. García-Sevilla y J.J. Meana

I. Transmisión adrenérgica

1. Síntesis de catecolaminas

La adrenalina, la noradrenalina y la dopamina son tres sustancias naturales que componen el conjunto de las catecolaminas, así denominadas por poseer un grupo aromático común 3,4-dihidroxifenilo, o catecol, y una cadena lateral etilamino con diversas modificaciones. Las tres están íntimamente relacionadas y forman tres eslabones seguidos en la cadena de síntesis. La vía clásica de la síntesis de catecolaminas requiere la actividad de cuatro enzimas (fig. 16-1): la tirosina hidroxilasa (TH), que cataliza el primer paso al convertir la tirosina en dihidroxifenilalanina (L-dopa); la L-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD), que cataliza la conversión de la L-dopa en dopamina; la dopamina-β-hidroxilasa (DBH), que convierte la dopamina en noradrenalina, y la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (FNMT), que cataliza la conversión de la noradrenalina en adrenalina.

Estas cuatro enzimas no siempre se expresan juntas en todas las células. Las que lo hacen producirán adrenalina (células cromafines de la médula suprarrenal y algunas neuronas del tronco cerebral); otras carecen de FNMT y producen noradrenalina (algunas células cromafines de la médula suprarrenal, neuronas ganglionares que originan la vía simpática posganglionar y numerosos grupos neuronales del sistema nervioso central [SNC]), y otras carecen de DBH y FNMT, produciendo dopamina (grupos neuronales del SNC y algunas células periféricas). Las cuatro enzimas son sintetizadas en el aparato ribosómico de las células catecolaminérgicas y luego transportadas a lo largo de los axones hasta las varicosidades y terminaciones nerviosas (fig. 16-2).

La síntesis se inicia con la *hidroxilación del anillo fenólico* del aminoácido tirosina por la TH (v. fig. 16-1); la tirosina puede ser sintetizada a partir de la fenilalanina, o bien provenir de la dieta y penetrar en la neurona por transporte activo. La TH es específica de las células catecolaminérgicas y se encuentra en la fracción libre del citoplasma, no en gránulos ni en vesículas; requiere O_2 molecular, Fe^{2+} y el cofactor tetrahidrobiopterina. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de catecolaminas, porque la actividad enzimática es de 100 a 1.000 veces menor que la de las otras enzimas de la vía biosintética. Como tal factor limitante, puede estar sometido a diversas influencias de activación e inhibición.

La enzima es activada mediante fosforilación, que puede ser provocada por las proteincinasas A y C y por otra proteincinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina. La estimulación de los nervios adrenérgicos y de la médula suprarrenal activa la enzima de forma temprana, mientras que los productos con anillo catecol la inhiben, compitiendo con la tetrahidrobiopterina por el mismo lugar de fijación sobre la enzima. Este mecanismo constituye un sistema de regulación dependiente de las concentraciones intraneuronales de catecolamina. Junto con él, existe otro mecanismo regulador dependiente de receptores presinápticos y que modifican las condiciones de fosforilación. Por lo tanto, el producto final de la cadena de síntesis —una catecolamina— se convierte en regulador de ese mismo proceso de síntesis.

La *descarboxilación de la L-dopa* por la LAAD y su conversión en dopamina se realiza también en el citoplasma no particulado. La enzima es poco específica y también descarboxila la histidina en histamina y el 5-hidroxitriptófano en serotonina o 5-hidroxitriptamina; de hecho, se encuentra en muchas células no catecolaminérgicas del organismo, incluidas las del hígado, la mucosa gastrointestinal y el endotelio vascular. Requiere piridoxal (vitamina B_6) como cofactor y posee gran actividad.

La *hidroxilación de la dopamina* en posición β se realiza mediante la DBH, que la convierte en noradrenalina. También puede convertir otras feniletilaminas en feniletanolaminas (p. ej., la tiramina en octopamina y la α-metildopamina en α-metilnoradrenalina). La enzima contiene Cu^{2+} y se encuentra ligada a la membrana de las vesículas o gránulos de las varicosidades y terminaciones de los nervios adrenérgicos. Por ello, la síntesis final de noradrenalina requiere que la dopamina sea captada por los gránulos. La reacción requiere O_2 molecular y ácido ascórbico. Los agentes quelantes del cobre pueden bloquear su actividad.

Finalmente, algunas células poseen la enzima FNMT, que convierte la noradrenalina en adrenalina mediante la *adición de un grupo metilo*, requiriendo como donante de grupos metilo a la S-adenosilmetionina. La enzima se encuentra en la fracción soluble del citoplasma, por lo que la noradrenalina debe salir de los gránulos para ser metilada, entrando de nuevo la adrenalina en ellos para su almacenamiento.

La actividad de estas enzimas está sometida a múltiples influencias reguladoras. Ya se ha indicado la regulación a corto plazo de la TH. La hiperestimulación prolongada del sistema simpático induce a largo plazo la síntesis de un mayor número de unidades proteicas de TH y DBH, lo que repercute en la mayor síntesis de catecolaminas. Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal inducen la síntesis de FNMT en las células cromafines de la médula suprarrenal, favoreciendo la síntesis de adrenalina.

2. Almacenamiento y depósito

La mayor parte de las catecolaminas se encuentran almacenadas en gránulos o vesículas, tanto en células neuronales como en las cromafines de la médula suprarrenal. En las neuronas, los gránulos se concentran preferentemente en las varicosidades presentes a lo largo de los axones. La membrana de estos gránulos dispone de un sistema de transporte que requiere trifosfato de adenosina

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

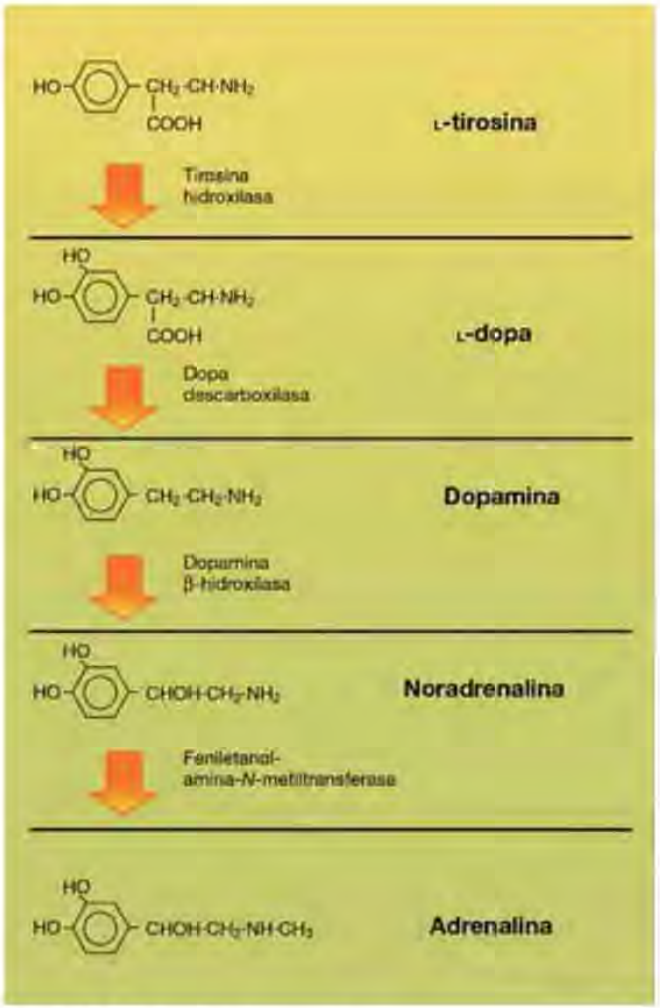


Figura 16-1 Síntesis de catecolaminas.

(ATP) y Mg^{2+}, mediante el cual genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular (v. fig. 16-2). Este transporte hacia el interior se realiza a través de intercambio con protones y se lleva a cabo mediante la proteína VMAT2, perteneciente a la familia de transportadores de neurotransmisores, al interior de las vesículas intracelulares (v. cap. 3, apartado I, B, 1.1).

Se trata de proteínas de 12 segmentos transmembranales hidrofílicos que funcionan mediante la creación de un gradiente ácido y electroquímico que conlleva la entrada del neurotransmisor al medio acídico de la vesícula y la salida de protones. La catecolamina, una vez en el interior, se mantiene preferentemente en forma ionizada, por lo que no difunde hacia el exterior a través de la membrana vesicular.

Los gránulos de 50 a 100 nm de diámetro contienen noradrenalina y ATP en proporción 4:1, proteínas acídicas específicas, denominadas cromograninas, y la enzima DBH. Algunos, además, poseen otros cotransmisores (p. ej., el neuropéptido NPY o encefalinas).

Dentro de los gránulos, las catecolaminas quedan protegidas de la monoaminooxidasa, una enzima metabolizante (v. apartado I, 4.1). El almacenamiento en vesículas también permite crear unidades cuánticas destinadas a la liberación de neurotransmisor.

Desde un punto de vista funcional, se consideran dos fracciones o depósitos: una fácilmente disponible, situada en las proximidades de la membrana presináptica y liberable en respuesta al impulso nervioso, y otra más estable, anclada a proteínas como la sinapsina I y disponible como sistema de reserva. El incremento intracelular de Ca^{2+} provoca fosforilación de la sinapsina I, permitiendo que la fracción de reserva se convierta en fracción susceptible de liberación.

3. Liberación de catecolaminas

La liberación fisiológica de catecolaminas se produce mayoritariamente mediante exocitosis. La llegada del estímulo nervioso induce la entrada de Ca^{2+} y la iniciación del proceso de exocitosis de los gránulos, los cuales descargan la amina junto con el cotransmisor (si lo hay), DBH, ATP y cromogranina. El Ca^{2+} es el elemento acoplador entre el estímulo y la exocitosis.

La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática se produce tras la entrada masiva de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje. La exocitosis rápida, característica de los procesos sinápticos, afecta fundamentalmente a las vesículas más próximas a los canales de Ca^{2+} y se realiza mediante un entramado de proteínas de la membrana vesicular, de la membrana presináptica y del citoplasma (fig. 16-3). Este grupo de proteínas recibe el nombre de SNARE o receptores SNAP. El mecanismo implica la interacción de la sinaptobrevina vesicular (VAMP o proteína de membrana asociada a la vesícula) con el complejo de la membrana plasmática formado por la sintaxina y la SNAP-25 (proteína de 25 kD asociada al sinaptosoma). Posteriormente, esta combinación de SNARE constituye un pilar de fijación de otras dos proteínas citoplasmáticas denominas NSF (factor sensible a la N-etilmaleimida) y SNAP (proteína de fijación de NSF soluble). Este mecanismo de anclaje permite la fusión de la vesícula con la membrana plasmática del terminal generando la exocitosis (v. fig. 16-3). En este sistema, el sensor del Ca^{2+} se sitúa en otra proteína de la vesícula denominada sinaptotagmina, que presenta una porción citoplasmática donde se fija el Ca^{2+}, con lo que se facilita su interacción con la proteína plasmática sintaxina y se permite a las otras proteínas componentes del complejo iniciar los procesos de fusión de la vesícula con la membrana plasmática. En condiciones normales, con bajas concentraciones de Ca^{2+}, la sinaptotagmina no es activa y la sintaxina tiene bloqueada su capacidad de fijación mediante una proteína denominada Munc-18. Otra proteína denominada rab3 determina el nivel de respuesta a las concentraciones de Ca^{2+} de las vesículas que, ancladas a la membrana plasmática, se pueden fusionar con ella para producir la exocitosis.

Además de la liberación de catecolaminas dependiente de Ca^{2+} y acoplada a estímulos eléctricos, existe un mecanismo de liberación indirecto que se produce a través de los transportadores de monoaminas, circulando en sentido inverso a la recaptación habitual mediante un modelo de difusión con intercambio. La liberación indirecta es independiente del calcio y de los estímulos eléctricos, pudiendo provocarse mediante fármacos o a través de cambios de gradiente electroquímico; por ejemplo, un incremento notable de las concentraciones de potasio extracelular. Ciertos fármacos noradrenérgicos, como la **tiramina,** la **efedrina** y la **anfetamina,** penetran en la terminación simpática, desplazan la noradrenalina de algunas de sus zonas de anclaje y almacenamiento y la liberan a través del transportador; son, pues, *simpaticomiméticos indirectos.* Este mecanismo no requiere Ca^{2+}, es insensible a las toxinas que bloquean la transmisión nerviosa y no precisa exocitosis. Liberan solo una pequeña fracción de noradrenalina y, una vez agotada, su acción adrenérgica desaparece: se produce taquifilaxia. En este proceso, no se libera la enzima DBH.

El proceso de liberación en la terminación simpática está sometido a múltiples influencias reguladoras de carácter facilitador e inhibidor. El principal elemento regulador es la noradrenalina liberada que actúa sobre autorreceptores situados en la membrana presináptica, del subtipo α_2 (v. más adelante), y, como consecuencia, inhibe la liberación de más noradrenalina; es un mecanismo de retroalimentación de gran importancia (fig. 16-4). La liberación de dopamina también está bajo el control de autorreceptores específicos (dopaminérgicos D_2) (v. apartado IV.2). Sobre la membrana

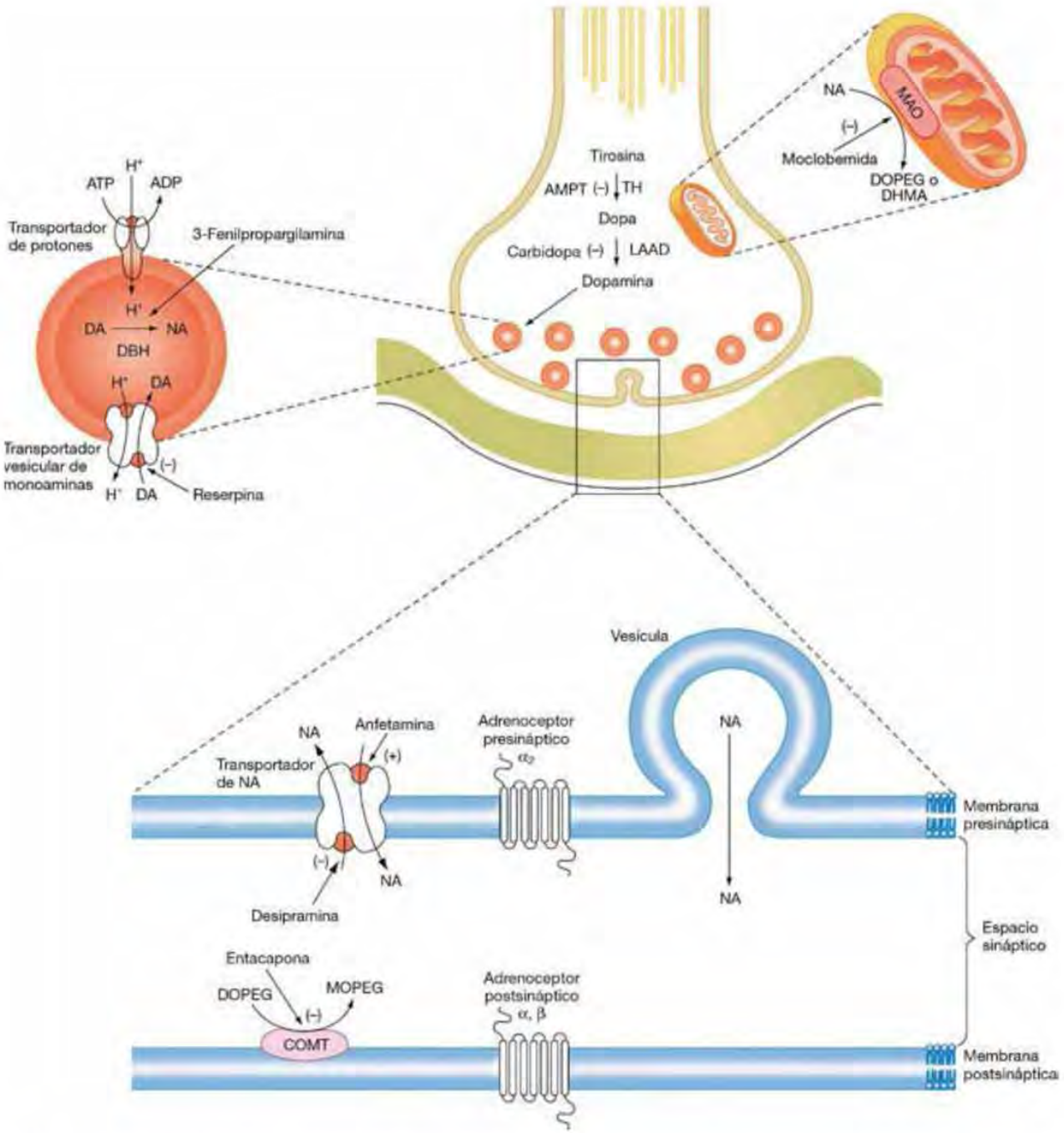


Figura 16-2 Terminación nerviosa noradrenérgica, periférica o central, y mecanismos de síntesis, almacenamiento, captación vesicular y presináptica, metabolismo y activación de receptores pre- y postsinápticos. AMPT: α-metil-p-tirosina; COMT: catecol-O-metil transferasa; DA: dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; DHMA: ácido dihidroximandélico; DOPEG: 3,4-dihidroxifeniletilenglicol; LAAD: L-aminoácido aromático descarboxilasa; MAO: monoaminooxidasa; MOPEG: 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol; NA: noradrenalina; TH: tirosina hidroxilasa.

presináptica influyen, además, otros elementos de origen humoral o nervioso que actúan sobre sus correspondientes receptores. Son facilitadores de la liberación: la angiotensina, la acetilcolina a ciertas concentraciones, la adrenalina mediante receptores β y el ácido γ-aminobutírico (GABA) mediante receptores $GABA_A$. Son inhibidores de la liberación: la PGE_2, los péptidos opioides u otros como el NPY, la acetilcolina, la dopamina, la adenosina formada tras degradación del ATP vesicular y el GABA a través de receptores $GABA_B$.

4. Procesos de inactivación

La acción de las catecolaminas recién liberadas finaliza por dos mecanismos principales: inactivación enzimática y captación de carácter neuronal y extraneuronal.

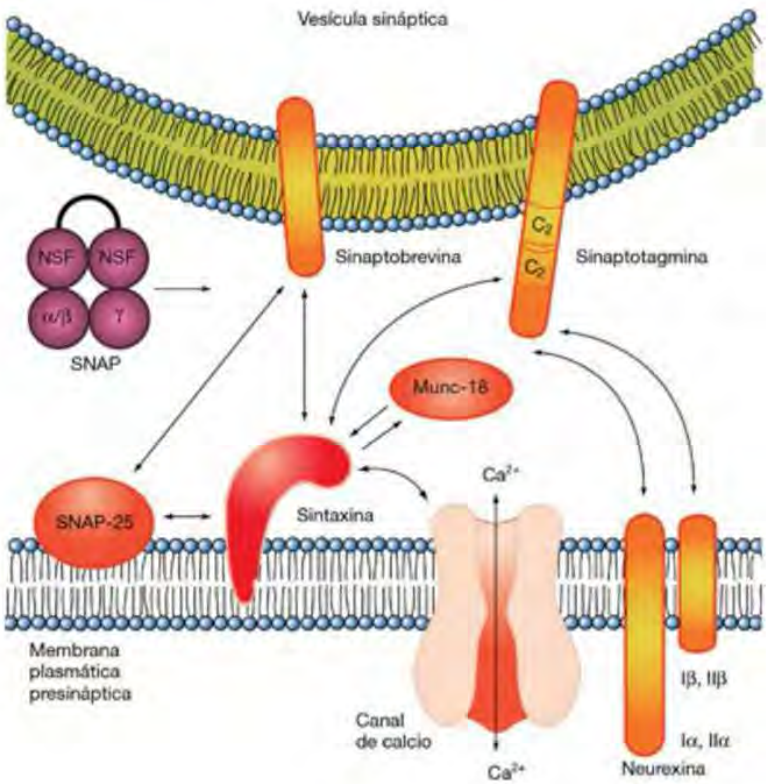


Figura 16-3 Proteínas de la terminación nerviosa que intervienen en el proceso de exocitosis (v. texto).

4.1. Inactivación enzimática

Las dos primeras enzimas que intervienen en la metabolización son la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminooxidasa (MAO), distribuidas ampliamente por todo el organismo, incluido el cerebro. La MAO es una enzima oxidativa mitocondrial que actúa en la cadena lateral; se encuentra en neuronas y en células no neuronales (hígado, riñón, intestino, etc.). Su actividad se centra en la fracción citoplasmática de las monoaminas no protegida en el interior de vesículas. La COMT es una enzima de la fracción soluble citoplasmática e incluso puede estar asociada a la membrana celular, pero no se encuentra ligada particularmente a las neuronas catecolaminérgicas; metila el grupo *m*-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S-adenosil metionina, y precisa Mg^{2+} para su actividad. Las principales vías metabólicas se indican en la figura 16-5.

La noradrenalina y la adrenalina liberadas endógenamente, y las introducidas en forma exógena en la circulación, primero son metiladas por la COMT y convertidas en normetanefrina y metanefrina, respectivamente. Estas pueden ser transformadas por la MAO y una deshidrogenasa para originar ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Pero la noradrenalina liberada en forma endógena dentro de la terminación es oxidada por la MAO mitocondrial en 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído; el aldehído puede seguir un doble camino: *a)* la reducción para convertirse en el alcohol 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG), que es metilado por la COMT en 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MOPEG), o *b)* en células extraneuronales, el aldehído sufre otra oxidación por la aldehído deshidrogenasa para convertirse en ácido 3,4-dihidroximandélico y, posteriormente, en ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico. Las catecolaminas circulantes siguen preferentemente la vía oxidativa para convertirse en ácido, mientras que las del SNC sufren sobre todo la reducción en alcohol. (En relación con el metabolismo de la dopamina, v. apartado IV, 1.)

En los seres humanos, la eliminación de los metabolitos de la noradrenalina y la adrenalina endógenas en orina de 24 h se reparten en 2-4 mg de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, 1,2-1,8 mg de MOPEG (el 20-30% del cual se origina en el SNC), 100-300 μg de normetanefrina y 100-200 μg de metanefrina. En forma libre, aparecen 25-50 μg de noradrenalina y 2-5 μg de adrenalina.

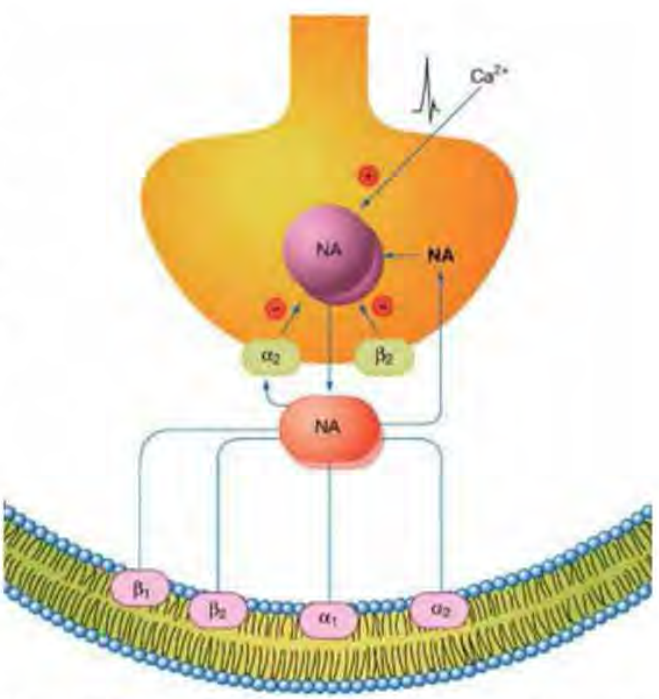


Figura 16-4 Principales mecanismos presinápticos reguladores de la liberación de noradrenalina (NA).

Se distinguen dos formas diferentes de MAO con cierta selectividad diferencial por los sustratos y distribución diferente en los tejidos según la especie, denominadas A y B. Ambas actúan sobre la

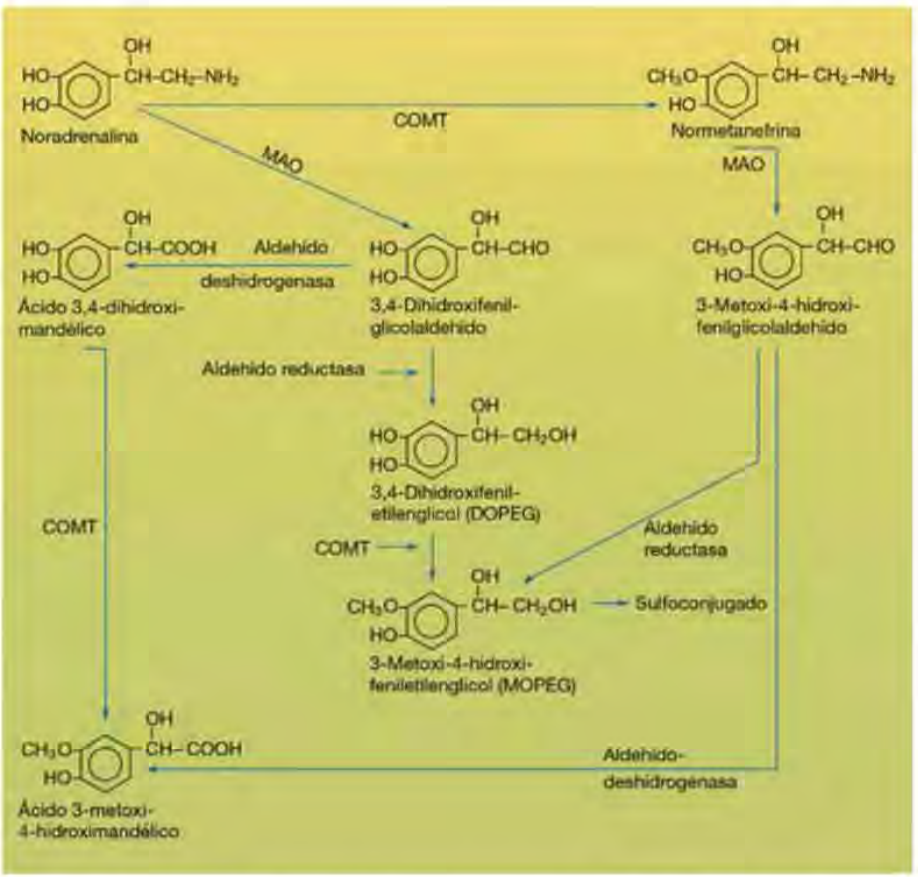


Figura 16-5 Metabolismo de la noradrenalina. COMT: catecol-O-metil transferasa; MAO: monoaminooxidasa.

dopamina, la tiramina y la triptamina; la A tiene mayor selectividad por la noradrenalina y la serotonina, mientras que la B actúa sobre la β-feniletilamina y la bencilamina, aunque esta relativa selectividad podría ser producto de la mayor presencia intraneuronal de la MAO de tipo A y la abundancia extraneuronal (p. ej., en las células de la glía) del tipo B. En la actualidad existen fármacos inhibidores selectivos de cada uno de los subtipos con interés terapéutico: **clorgilina** y **moclobemida** para la MAO-A (v. cap. 32, apartado III) y **selegilina** y **rasagilina** para la MAO-B (v. cap. 30, apartado II, C, 1). Existen también inhibidores de la COMT, como la **entacapona** y **tolcapona,** que se emplean en la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30, apartado II, C, 2).

4.2. Captación celular del transmisor

La captación puede ser neuronal y extraneuronal. La neuronal se produce, principalmente, en las terminaciones nerviosas, las cuales captan hasta el 80% de la noradrenalina recién liberada, reduciendo así la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de actuar sobre los receptores. Este es el proceso de *captación de tipo 1*, que se caracteriza por funcionar mediante transporte activo saturable y compatible, con estereospecificidad para las formas «(−)». Es inhibido por la *cocaína* y por algunos antidepresivos (*antidepresivos tricíclicos* como imipramina o amitriptilina y otros antidepresivos como la *reboxetina*) (v. fig. 16-2). La noradrenalina es captada con avidez, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo activamente a los gránulos, donde queda disponible para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso. El sistema, pues, actúa en forma de reciclaje y representa un notable ahorro de transmisor.

En la actualidad, se conocen las secuencias y la estructura de las proteínas transportadoras de las diferentes monoaminas y se han aislado los genes que las codifican (v. cap. 3, apartado I, B, 2.1). El transportador de noradrenalina, SLC6A2 o NET, consta de 617 aminoácidos estructurados en 12 segmentos transmembrana y forma parte de una amplia familia de transportadores dependientes de Na^+ y Cl^-. En su funcionamiento habitual, los diferentes transportadores de monoaminas generan un gradiente electroquímico mediante una ATPasa que promueve la entrada de Na^+ junto con el neurotransmisor y la salida de K^+. En condiciones patológicas, como en incrementos extracelulares de las concentraciones de K^+, modificaciones del pH o tras la administración de fármacos simpaticomiméticos indirectos, el gradiente puede invertirse provocando la salida del neurotransmisor a través de la misma proteína transportadora. Los transportadores de dopamina (SLC6A3 o DAT) y de serotonina (SLC6A4 o SERT) presentan analogía estructural y funcional con el de noradrenalina, aunque mantienen selectividad funcional y farmacológica.

Otras células no neuronales captan también la noradrenalina y otras aminas mediante diversos sistemas que poseen menor afinidad por las catecolaminas, pero que están presentes en múltiples tejidos (hígado, riñón, placenta, etc.), por lo que tienen gran valor desde el punto de vista cuantitativo. Estos sistemas se conocen como transportadores de cationes orgánicos (OCT). El transporte es también activo, pero es difícilmente saturable. Es inhibido por los metabolitos metilados, la fenoxibenzamina y los esteroides. El transportador OCT3, también conocido como ENT, es más activo para la adrenalina que para la noradrenalina y no presenta estereoespecificidad. La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la MAO o por la COMT.

II. Receptores adrenérgicos: adrenoceptores

1. Definición y tipos

Son las estructuras moleculares que reciben selectivamente la señal de la adrenalina y la noradrenalina, y responden transformándola en una respuesta celular específica. A partir de las respuestas obtenidas, en diversos

órganos, a las catecolaminas naturales *adrenalina* y *noradrenalina*, y a la sintética *isoprenalina*, Ahlquist, en 1948, clasificó los receptores adrenérgicos en dos clases: α y β. Se definieron como *receptores* α (α-adrenoceptores) los que eran estimulados por las tres catecolaminas con el orden de potencia: adrenalina > noradrenalina >> isoprenalina, y como *receptores* β (β-adrenoceptores) los que eran estimulados con el orden de potencia isoprenalina > adrenalina > noradrenalina. Así, por ejemplo, la contracción del músculo liso causada por moléculas adrenérgicas es consecuencia de la activación de receptores α, mientras que la relajación del músculo liso o la activación cardíaca se deben a la activación de receptores β. Hoy en día, se acepta la existencia de tres tipos principales de receptores adrenérgicos: los α_1, α_2 y β-adrenoceptores, cada uno de los cuales presenta a su vez varios subtipos.

Los adrenoceptores son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de la clase A (v. cap. 3, fig. 3-11, B). Son glucoproteínas de membrana de 64-68 kD, cuyas cadenas polipeptídicas (402-525 aminoácidos) poseen secuencias fuera de la célula (terminal-NH_2), en la membrana celular (siete hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal-COOH) (fig. 16-6). Poseen, por un lado, los grupos funcionales para fijar agonistas en los segmentos intramembranales y, por el otro, aquellos encargados de activar la transducción de señales a través de proteínas G, que se sitúan en los segmentos intracelulares.

En los adrenoceptores existen, además, lugares específicos sensibles a la fosforilación por proteincinasas del tipo de la PKA y de la proteincinasa acoplada a proteínas G (GRK2 o GRK3). Estos lugares se sitúan en los segmentos intracelulares (v. fig. 16-6) y desempeñan un papel funcional en los procesos de desensibilización homóloga y heteróloga (v. apartado II, 4).

Los receptores α se dividieron inicialmente en dos grupos: α_1 y α_2. Se comprobó en diversos órganos que la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas con acción α (pero no los que tenían acción exclusiva β) inhibían la liberación de noradrenalina provocada por estimulación de fibras noradrenérgicas. Esta acción α es presináptica. Sin embargo, no todos los fármacos agonistas α ejercían este efecto, y se comprobó la existencia de una buena diferenciación de potencia; por un lado, agonistas α cuya capacidad de inhibir la liberación de noradrenalina tenía el siguiente orden de potencia: clonidina >> α-metilnoradrenalina > adrenalina > noradrenalina >> fenilefrina = metoxamina; por el otro, agonistas α cuya capacidad de contraer fibra muscular lisa era: adrenalina > noradrenalina > fenilefrina > α-metilnoradrenalina > clonidina = oximetazolina > isoprenalina = dopamina. A los receptores responsables de la inhibición presináptica se les denominó α_2, y a los del efecto constrictor, α1. Como se verá posteriormente, también existen receptores α_2 de localización postsináptica (v. fig. 16-4), por lo que el concepto anatómico se ha sustituido por una clasificación farmacológica, funcional y genética (tabla 16-1).

La existencia de receptores α_1 y α_2 fue confirmada por la aparición de antagonistas específicos (p. ej., prazosina para α_1-adrenoceptores y rauwolscina y yohimbina para los α_2). La caracterización de nuevos subtipos de α-adrenoceptores (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α2A, α_{2B} y α_{2C}) pone de manifiesto la complejidad de esta familia de receptores, expresión probable de la multitud de funciones asociadas (v. tabla 16-1).

Los β-adrenoceptores se dividieron inicialmente en dos grupos: β_1 y β_2. Los receptores β_1 (corazón) se caracterizan por tener una afinidad alta y prácticamente idéntica por la adrenalina y la noradrenalina; en cambio, los β_2 (músculo liso) tienen una afinidad 10-50 veces mayor por la adrenalina que por la noradrenalina. Esta subdivisión se confirmó por la existencia de fármacos antagonistas específicos (p. ej., metoprolol para receptores β_1 y butoxamina para los β_2). Posteriormente, se identificó un nuevo subtipo de β-adrenoceptor (β_3-adrenoceptor) que predomina en tejido adiposo, es unas 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina y presenta escasa afinidad por el propranolol (tabla 16-2).

2. Localización

En la tabla 16-3 se exponen las localizaciones de los receptores adrenérgicos y los principales efectos que se derivan de su activación. Si los estudios de carácter fisiológico con agonistas y antagonistas localizaron inicialmente los sitios sensibles a los fármacos adrenérgicos y establecieron el tipo de receptor, de acuerdo con la respuesta obtenida y su comportamiento frente a un antagonista, los estudios de fijación mediante radioligandos agonistas o antagonistas corroboraron el tipo de receptor implicado y consiguieron localizar e identificar receptores adrenérgicos en sitios insospechados (p. ej., plaquetas o linfocitos), mostrando que en un mismo órgano efector coexisten varios subtipos en diversa proporción.

Así, lo más frecuente es que un órgano posea receptores β_1 y β_2; lo que varía es la proporción en que se encuentran. De acuerdo con este principio, el corazón tiene un mayor número de receptores β_1 que β_2, mientras que el útero tiene más β_2 que β_1; por esta razón, la respuesta del primero es β_1 y la del segundo es β_2. También suelen coexistir los receptores α_1 y α_2, si bien su localización y proporción varían; así, las plaquetas solo poseen receptores α_2, los hepatocitos y las células de la glándula parótida poseen más α_1 que α_2, y diversos órganos con músculo liso presentan una proporción similar de α_1 y α_2. Más recientemente, las técnicas de naturaleza molecular han permitido conocer qué receptores son sintetizados (evaluación de ARNm) y expresados (detección de la proteína) por cada tejido concreto. A través de estos hallazgos, se puede facilitar el diseño de fármacos más selectivos para cada uno de los subtipos de receptores presentes en el fenotipo de un individuo o de una especie.

Se ha propuesto que los α_1 y β_1-adrenoceptores están claramente localizados en la membrana postsináptica de las sinapsis noradrenérgicas; su función sería recibir la señal de la noradrenalina liberada en la terminación. En cambio, los α_2 y β_2-adrenoceptores que son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina estarían más en contacto con las catecolaminas circulantes (en especial, la adrenalina circulante que es liberada en la médula suprarrenal); de ahí que, en general, su localización sea con más frecuencia extrasináptica, en tejidos o en células que reciben escasa o nula inervación directa. Los receptores α_2 y β_2 tienen, además, una localización presináptica en las terminaciones noradrenérgicas, cuya función podría ser inhibir (α_2) o facilitar (β_2) la liberación de noradrenalina (v. fig. 16-4).

3. Mecanismos moleculares de respuesta

3.1. Activación β-adrenérgica

El β-adrenoceptor es un GPCR asociado a la G_s y al sistema de la adenilil ciclasa (v. cap. 3) situado en la membrana celular. Su activación inicia un proceso de estimulación que termina en la formación de AMPc y en la consiguiente activación de la proteincinasa dependiente de AMPc (proteincinasa A [PKA]), la cual se encargará de fosforilar otras proteínas intracelulares, unas de naturaleza enzimática y otras de naturaleza estructural (fig. 16-7).

De acuerdo con la función de dichas proteínas, variará el efecto resultante de la activación β-adrenérgica. Algunas de ellas son enzimas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico; otras forman parte de o guardan relación con canales iónicos de la membrana celular, merced a lo cual modulan con diverso signo el potencial de acción; con mucha frecuencia, la fosforilación se realiza en proteínas que regulan el movimiento de Ca^{2+}, tanto a través de canales presentes en la membrana celular como entre los diversos compartimentos intracelulares. El movimiento de Ca^{2+} y su ulterior incorporación a proteínas especialmente dispuestas a fijarlo originarán, según las células implicadas, importantes procesos, como modificaciones de los potenciales de acción, alteraciones en el grado de contracción de diversas proteínas contráctiles y cambios en los procesos de secreción (fig. 16-8). La fijación a proteínas reguladoras polivalentes, entre las que destaca la calmodulina, repercutirá sobre el estado funcional de otras muchas enzimas, incluidas las proteincinasas. Por último, deben tenerse en cuenta los efectos a

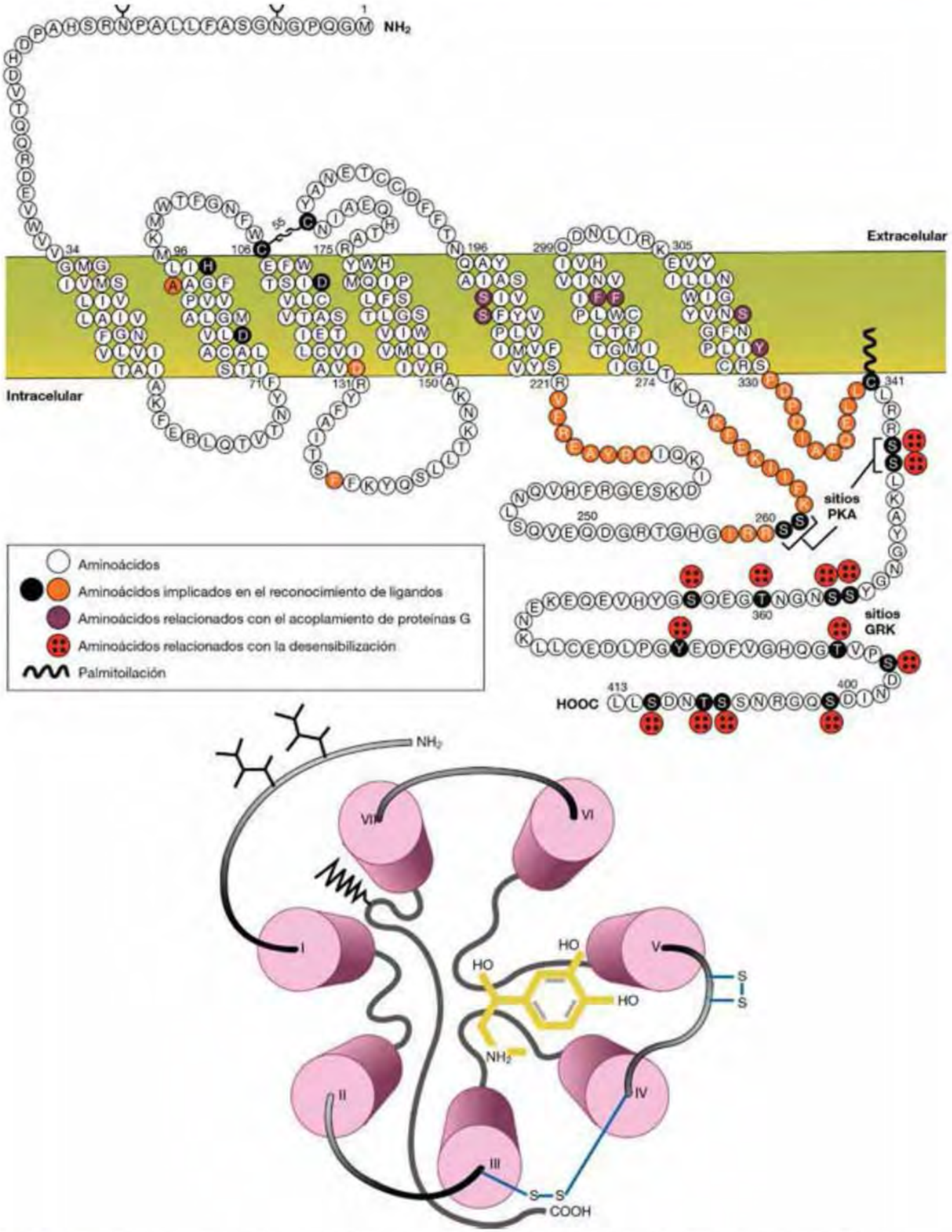


Figura 16-6 Modelo de la estructura molecular del β_2-adrenoceptor humano. *En la parte superior,* se describen los aminoácidos relacionados con las tres actividades funcionales del receptor: reconocimiento de señal, transmisión del mensaje y fosforilización reguladora de la actividad. *En la parte inferior,* se muestra un esquema del reconocimiento espacial de la adrenalina por el mismo β_2-adrenoceptor.

Tabla 16-1 Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de α-adrenoceptores

α_1-adrenoceptor			α_2-adrenoceptor		
α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Orden de potencias					
NA ≥ A >> ISO	A = NA >> ISO	A = NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO	A ≥ NA >> ISO
Agonistas					
Fenilefrina Metoxamina Oximetazolina	Fenilefrina	Cirazolina	Oximetazolina Clonidina Dexmetomidina	Clonidina Dexmetomidina	Clonidina Dexmetomidina
Antagonistas					
Prazosina Tamsulosina 5-Metiluradipilo (+) Niguldipino	Prazosina Tamsulosina	Prazosina Tamsulosina	Yohimbina BRL44408	Yohimbina Prazosina	Yohimbina Prazosina Spiroxatrina
Sistema efector					
G_q	G_q	G_q	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización					
ADRA1A; cromosoma 8, 466 aa	*ADRA1B;* cromosoma 5, 519 aa	*ADRA1D;* cromosoma 20, 572 aa	*ADRA2A;* cromosoma 10, 450 aa	*ADRA2B;* cromosoma 2, 450 aa	*ADRA2C;* cromosoma 4, 462 aa

A: adrenalina; aa: aminoácidos; ISO: isoprenalina; NA: noradrenalina.

Tabla 16-2 Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de β-adrenoceptores

β-adrenoceptor		
β_1	β_2	β_3
Orden de potencias		
ISO > NA ≥ A	ISO > A > NA	ISO = NA > A
Agonistas		
Prevalterol Xamoterol Dobutamina	Procaterol Terbutalina Salmeterol	Carazolol
Antagonistas		
Carvedilol Propranolol Betaxolol	Carvedilol Propranolol Timolol	Carvedilol Propranolol Tertatolol
Sistema efector		
G_s	G_s	G_s
Gen y localización		
ADRB1; cromosoma 10, 477 aa	*ADRB2;* cromosoma 5, 413 aa	*ADRB3;* cromosoma 8, 408 aa

Tabla 16-3 Localización de α y β-adrenoceptores y respuestas a su activación[a]

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Músculo liso				
Arterial (piel, mucosas, esplácnico, pulmonar, cerebral, salival)	*Constricción*	Constricción		
Arterial (muscular, coronarias)	Constricción	Constricción		*Relajación*
Venoso	Constricción	Constricción		Relajación
Pilomotor	Contracción			
Bronquial	Contracción			*Relajación*
Uterino	Contracción ($\alpha_1 = \alpha_2$)			*Relajación* (a término)
Dilatador del iris	*Contracción*			
Detrusor				Relajación
Trígono y esfínter	Contracción			
Conducto deferente	Contracción			
Membrana nictitante	Contracción			
Cápsula esplénica	Contracción			
Gastrointestinal	Contracción	Relajación		Relajación
Próstata	Contracción			Relajación
Músculo estriado				
			Aumento del temblor	
Corazón				
Nodo SA			Aumento de la frecuencia	Aumento de la frecuencia
Focos ectópicos y tejido de conducción			*Aumento de la velocidad de conducción, automaticidad en focos ectópicos*	
Células contráctiles	Aumento de la contractilidad		*Aumento de la contractilidad*	
Sistema nervioso periférico				
Terminal colinérgico		Inhibición de la liberación de AC		
Terminal noradrenérgico		Inhibición de la liberación de NA		Estimulación de la liberación de NA
Ganglios simpáticos		Hiperpolarización		
Sistema nervioso central				
		Inhibición de la liberación de neurotransmisores Hipotensión arterial		

(Continúa)

Tabla 16-3 Localización de α y β-adrenoceptores y respuestas a su activación[a] *(cont.)*

	Receptores α_1	Receptores α_2	Receptores β_1	Receptores β_2
Hepatocito				
	Estimulación de la glucógeno fosforilasa; inhibición de la glucógeno sintetasa			*Estimulación de la glucógeno fosforilasa; inhibición de la glucógeno sintetasa*
Adipocito				
		Inhibición de la lipólisis	*Estimulación de la lipólisis ($\beta_3 > \beta_1$)*	
Plaquetas				
		Inducción de la agregación		
Endotelio vascular				
		Liberación de óxido nítrico		
Células β del páncreas				
		Inhibición de la secreción de insulina		Estimulación de la secreción de insulina
Aparato yuxtaglomerular				
		Inhibición de la secreción de renina	*Estimulación de la secreción de renina*	
Secreción nasal				
	Inhibición de la secreción			
Secreción bronquial				
	Inhibición de la secreción			
Mastocitos				
				Inhibición de la liberación de autacoides
Células ciliares				
				Estimulación del movimiento ciliar
Glándula pineal				
			Estimulación de la liberación de melatonina	
Neurohipófisis				
			Estimulación de la liberación de ADH	

[a]Las respuestas en cursiva indican acción preferente.

largo plazo del AMPc a través de las acciones desencadenadas en el núcleo celular (v. cap. 3, apartado II, A, 2.5).

En el caso del *músculo liso,* la activación β-adrenérgica provoca relajación muscular. En los vasos, puede deberse a un aumento de la permeabilidad para el K^+, con la consiguiente hiperpolarización de la membrana. En otros órganos, la relajación puede deberse a que el AMPc activa la PKA y esta fosforila enzimas relacionadas con el estado de relajación de las fibras de miosina.

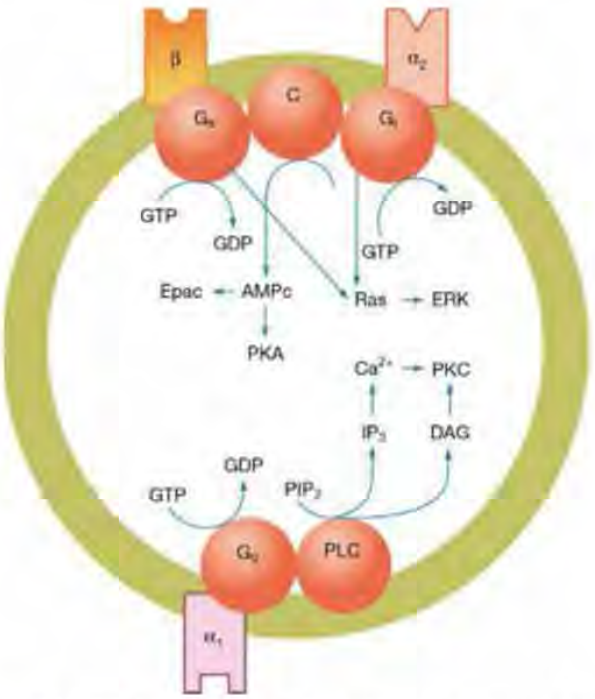


Figura 16-7 Principales receptores adrenérgicos con sus correspondientes sistemas de transducción. Las proteínas reguladoras G acopladas al guanosina trifosfato (GTP) se clasifican sobre la base de sus efectos estimuladores (G_s) o inhibidores (G_i) de las subunidades α sobre la actividad de la unidad catalítica (C) de la adenilil ciclasa. La proteína G_q reguladora de la fosfolipasa C (PLC) facilita la hidrólisis del fosfatidilinositol (PIP_2) en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). La proteincinasa A (PKA) y la proteincinasa C (PKC) son enzimas efectoras cuya actividad es generada o inhibida por los sistemas de segundo mensajero (AMPc, PLC, Ca^{2+}). Las subunidades β/γ de las proteínas G activan las proteínas Ras que, a su vez, activan la cascada de las MAP cinasas, la cual concluye en la cinasa de respuesta extracelular (ERK). La proteína Epac representa una vía alternativa de señalización medida por AMPc. AMPc: adenosina monofosfato cíclico; GDP: guanosina difosfato.

En el *miocardio,* la estimulación β-adrenérgica provoca un aumento del AMPc y de la PKA (v. fig. 16-7), lo que originará aumento de la contractilidad (acción miotropa) y aceleración de la relajación (acción lusitropa). La PKA fosforila varias proteínas relacionadas con el acoplamiento excitación-contracción, como el fosfolambano, los canales de Ca^{2+} de tipo L, el receptor de rianodina acoplado al retículo sarcoplásmico, la troponina I y una proteína fijadora de miosina (la C) (v. fig. 16-8). La acción inotropa de la PKA está ocasionada por la combinación del aumento de la corriente de entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}), provocado por la fosforilación del canal de tipo L y la mayor disponibilidad del Ca^{2+} ligado al retículo sarcoplásmico. Esta combinación sinérgica aumenta enormemente la amplitud de las corrientes de transición del Ca^{2+}.

El efecto lusitropo de la PKA se debe a la fosforilación del fosfolambano y de la troponina I, que aceleran la recaptación del Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico y la disociación del Ca^{2+} en los miofilamentos, respectivamente. Cuanto más rápida sea la recaptación de Ca^{2+}, mayor será su contenido en el retículo sarcoplásmico y su disponibilidad para la siguiente contracción.

En cuanto a la actividad *cronotropa,* se considera que la fosforilación de los canales de Ca^{2+} por PKA en los nódulos sinusal y auriculoventricular incrementa la I_{Ca}, acelerándose la despolarización en la fase 0 y en la fase 4 del potencial cardíaco (v. cap. 38).

La actividad fosforilante de la PKA se extiende a otras muchas proteínas y enzimas intracelulares (v. cap. 3, tabla 3-4). La fosforilación de la fosforilasa implica su activación y la consiguiente estimulación de la *glucogenólisis,* mientras que la fosforilación de la glucógeno sintetasa determina su inhibición. En conjunto, pues, facilita la hiperglucemia y el consumo de glucógeno.

En el *sistema nervioso,* la activación del AMPc y la fosforilación de determinadas proteínas y enzimas originan modificaciones en la membrana y en el interior de la neurona. En la membrana, se pueden manifestar en forma de cambios en la conductancia de distintos iones, lo que originará modificaciones de diverso signo en la polaridad de la membrana (despolarización o hiperpolarización), con la consiguiente repercusión en la actividad neuronal (estimulación o inhibición). En el interior de la neurona, la PKA fosforila a una proteína asociada a la sinapsis, la sinapsina I, que interviene en procesos de liberación de neurotransmisores; también influye sobre la activación o inhibición de enzimas específicas para la síntesis de neurotransmisores, como la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa.

3.2. Activación α_1

El α_1-adrenoceptor es un receptor acoplado a la proteína G_q asociado al sistema de la fosfolipasa C (v. cap. 3, apartado II, A, 2.3), situado en la membrana celular, que provoca la formación de dos moduladores: el inositol trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) (v. fig. 16-7). La respuesta molecular se caracteriza por el aumento y la movilización de Ca^{2+} intracelular en determinadas estructuras.

Esto puede deberse al aumento en la penetración del Ca^{2+} extracelular como consecuencia de la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes del receptor en la membrana, o bien a la liberación del Ca^{2+} asociado a estructuras mem-

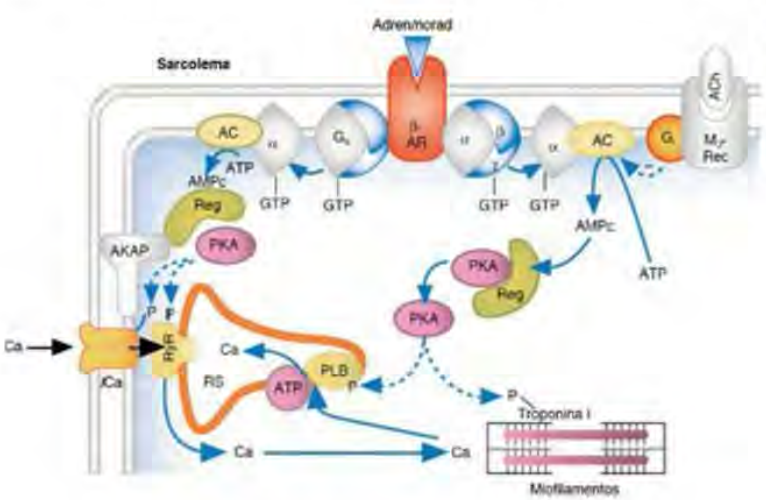


Figura 16-8 Activación del receptor β-adrenérgico y dianas de fosforilación fundamentales para el acoplamiento de la excitación-contracción en la célula miocárdica. AC: adenilil ciclasa; ACh: acetilcolina; AKAP: proteína de anclaje de la cinasa A; ATP: adenosín trifosfato; β-AR: β-adrenoceptor; FLB: fosfolambano; M_2-Rec: receptor muscarínico M_2; PKA: proteincinasa A; PLB: fosfolipasa B; Reg: subunidad reguladora de la PKA; RS: retículo sarcoplásmico; RyR: receptor de ryanodina. *(Modificado de Bers, 2002.)*

branosas intracelulares (mitocondria, retículo sarcoplásmico, membrana citoplasmática, etc.), o a una combinación de ambos mecanismos. El aumento de Ca^{2+} intracelular desencadena sucesos múltiples consecutivos a la fijación de Ca^{2+} a diversos tipos de proteínas (v. cap. 3, tabla 3-4). El IP_3 es el responsable de estos efectos y, para ello, actúa sobre receptores específicos situados sobre las membranas de las estructuras intracelulares mencionadas. El DAG es capaz de activar la proteincinasa C (PKC), la cual también puede ser activada por Ca^{2+}. La PKC es capaz de promover la fosforilación de diversas proteínas con funciones de receptor, bomba de iones, etc.

La estimulación de los α_1-adrenoceptores puede llevar a la activación de otros sistemas de segundos mensajeros, como la fosfolipasa A_2 y la fosfolipasa D, encargadas de iniciar la síntesis de prostanoides y de ácido fosfatídico, respectivamente (v. cap. 3).

3.3. Activación α_2

La respuesta molecular vinculada a su asociación a una proteína G_i es la inhibición de la adenilil ciclasa y la reducción de la concentración de AMPc con la consiguiente inhibición de la PKA (v. fig. 16-7); su acción, por lo tanto, es contraria a la provocada por la activación de los β-adrenoceptores, y las respuestas tendrán el signo opuesto al mostrado por la activación β, al menos en las células que posean ambos tipos de receptores: inhibición de la lipólisis, inhibición de la secreción de insulina, inhibición de la liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa, contracción de la fibra muscular lisa, etc.

Otros sistemas acoplados a los α_2-adrenoceptores pueden ser la inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de proteínas inhibitorias G_o o la estimulación del intercambio Na^+/H^+ presente en algunos tejidos como las plaquetas.

En el músculo liso vascular, los α_2-receptores coexisten con los α_1 y provocan también contracción, pero existen diferencias entre uno y otro tipo de activación. Como ya se ha indicado, los receptores α_2 son, al parecer, más abordables para las catecolaminas circulantes que la noradrenalina liberada en la terminación. A diferencia de la activación α_1, parecen provocar la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, favoreciendo así la entrada del Ca^{2+} extracelular; de hecho, la respuesta contráctil a la estimulación α_2 puede ser bloqueada por los fármacos antagonistas de la entrada de Ca^{2+} (diltiazem o nifedipino), lo que no ocurre con la respuesta a la estimulación α_1.

Se ha comprobado, igualmente, que la activación de los α_2-adrenoceptores presinápticos provoca la apertura de diferentes tipos de canales de K^+ y la consiguiente hiperpolarización celular. En ocasiones, este proceso es dependiente de Ca^{2+}, pero, en otras, se debe a un acoplamiento directo del canal a la proteína G_o activada por el α_2-adrenoceptor. Este mecanismo es, posiblemente, el responsable de la inhibición presináptica mediada por estos receptores.

4. Regulación

La exposición prolongada de los adrenoceptores a los agonistas endógenos o exógenos ocasiona, en muchas ocasiones, una disminución de las respuestas observadas. Este fenómeno se denomina *desensibilización* o *taquifilaxia*. Se ha involucrado el desacoplamiento entre los adrenoceptores y las correspondientes proteínas G como uno de los mecanismos subyacentes al fenómeno de desensibilización. El desacoplamiento entre el receptor y la proteína G se produce como consecuencia de la fosforilación del receptor a la altura de ciertos aminoácidos de los segmentos intracelulares de la cadena peptídica (v. fig. 16-6).

La fosforilación se produce como consecuencia de la actividad de dos proteincinasas: la PKA y la familia de proteincinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK) denominada βARK, descritas en el capítulo 3. Mientras que la respuesta de la PKA representa el desacoplamiento de la proteína G, la fosforilación mediante la GRK afecta al estado del receptor activado por agonistas y facilita la fijación de otra proteína denominada β-arrestina, la cual compite con la proteína G por la interacción con el receptor (v. cap. 3, apartado II, A, 3). El fenómeno de fosforilación mediante la GRK permite el secuestro y la interiorización del receptor hacia el interior de la célula, alejándolo de la posibilidad de interacción con moléculas del agonista y llevando a una menor respuesta funcional del sistema. Este mecanismo de internalización del receptor en vesículas intracelulares asociadas a clatrinas puede llevar hacia vías de degradación del mismo, o bien dirigirlo de nuevo hacia su expresión en la membrana plasmática.

El fenómeno de la desensibilización puesto en marcha por la interacción repetida y sostenida de un agonista con un adrenoceptor puede afectar a las funciones dependientes de ese mismo tipo de receptor, denominándose *desensibilización homóloga*, y está mediada por la GRK. Sin embargo, la fosforilación mediada por la PKA puede afectar, dada su inespecificidad, a diversos receptores, algunos de ellos diferentes del originalmente estimulado. Este fenómeno se denomina *desensibilización heteróloga* (v. cap. 3, II, A.3).

5. Polimorfismos en la expresión génica de receptores adrenérgicos

Se han descrito diversas variantes genéticas que afectan a determinados aminoácidos de la secuencia de los α y los β-adrenoceptores. Estas variantes no se consideran propiamente mutaciones dada su frecuencia, sino que se denominan polimorfismos genéticos. Su interés terapéutico radica en que pequeñas variaciones en la secuencia llegan a modificar las respuestas funcionales de los receptores. Por ejemplo, ciertos polimorfismos del β_2-adrenoceptor disminuyen las respuestas a los fármacos antiasmáticos. En otras ocasiones, son los mecanismos de regulación de los receptores los que resultan afectados. Los polimorfismos genéticos pueden presentar cierta asociación con variantes étnicas y con un mayor riesgo de presentar ciertas enfermedades (hipertensión arterial esencial en el caso del β_2-adrenoceptor; hipertensión arterial esencial, asma, obesidad o diabetes mellitus de tipo 2 en casos del β-adrenoceptor).

III. Fármacos α y β-adrenérgicos

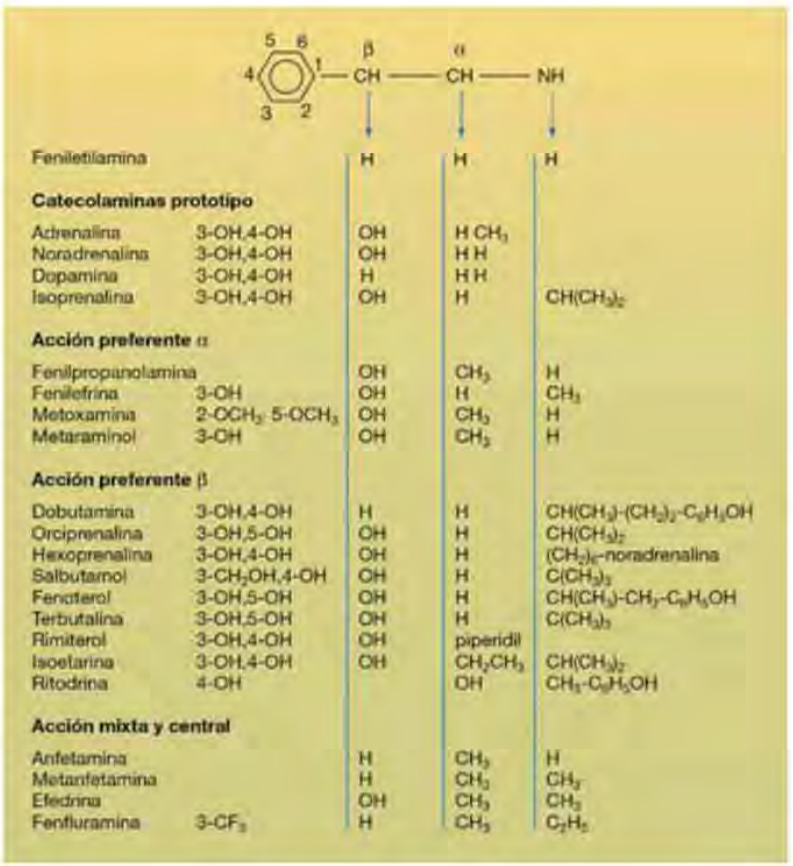
1. Concepto y características principales

Al fijarse y activar los α y los β-adrenoceptores, los fármacos provocan respuestas similares a las que se consiguen por estimulación de los nervios posganglionares simpáticos o de la médula suprarrenal. Una minoría de ellos ejerce la acción adrenérgica por liberar la noradrenalina de las terminaciones simpáticas en forma activa: son los adrenérgicos de acción indirecta (v. apartado I, 3).

Los fármacos prototipo que sirvieron para definir las acciones y diferenciar los tipos y subtipos de receptores son las catecolaminas naturales **adrenalina** y **noradrenalina**, y la sintética **isoprenalina**. La otra catecolamina natural, la **dopamina**, constituye un elemento particular que se estudiará más adelante (v. apartado IV). A partir de ellas, y por modificaciones diversas del anillo fenilo o de la cadena lateral, se obtuvieron numerosos fármacos simpaticomiméticos que pueden considerarse derivados de la fórmula general feniletilamina, como se expone en la figura 16-9. Las diversas sustituciones originan cambios en la potencia del fármaco en relación con las catecolaminas naturales y en la afinidad por los receptores.

Muchos de los fármacos activan, en mayor o menor grado, ambos tipos de receptores; sin embargo, algunos muestran una selectividad específica por los receptores α o por los β, e incluso existen agonistas específicos de los α_1 y α_2-adrenoceptores, y fármacos con mayor capacidad de activar receptores β_2 que β_1. Esta especificidad, sin embargo, puede ser relativa y apreciable solo a dosis pequeñas, ya que, a dosis altas, aparece la contaminación propia de la activación de otros receptores.

Puesto que los efectos mediados por la activación de los α-adrenoceptores pueden ser opuestos a los mediados por la activación de los β, según se aprecia en la tabla 16-3, el resultado final puede ser aleatorio y depende de la dosis, la afinidad por cada tipo de receptor, la sensibilidad individual y la importancia



Feniletilamina		H	H	H
Catecolaminas prototipo				
Adrenalina	3-OH,4-OH	OH	H CH_3	
Noradrenalina	3-OH,4-OH	OH	H H	
Dopamina	3-OH,4-OH	H	H H	
Isoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Acción preferente α				
Fenilpropanolamina		OH	CH_3	H
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H
Acción preferente β				
Dobutamina	3-OH,4-OH	H	H	$CH(CH_3)$-$(CH_2)_2$-C_6H_3OH
Orciprenalina	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Hexoprenalina	3-OH,4-OH	OH	H	$(CH_2)_6$-noradrenalina
Salbutamol	3-CH_2OH,4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Fenoterol	3-OH,5-OH	OH	H	$CH(CH_3)$-CH_2-C_6H_3OH
Terbutalina	3-OH,5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Rimiterol	3-OH,4-OH	OH	piperidil	
Isoetarina	3-OH,4-OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$
Ritodrina	4-OH		OH	CH_2-C_6H_5OH
Acción mixta y central				
Anfetamina		H	CH_3	H
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3
Efedrina		OH	CH_3	CH_3
Fenfluramina	3-CF_3	H	CH_3	C_2H_5

Figura 16-9 Principales fármacos adrenérgicos derivados de la feniletilamina.

cuantitativa que uno de los efectos tenga en la respuesta final. El efecto se complica si se tiene en cuenta que los efectos conseguidos por los fármacos originan a veces respuestas reflejas de signo contrario que interfieren en el resultado final.

La descripción de los efectos farmacológicos provocados por cada fármaco debe hacerse en función del receptor que active y de las acciones farmacológicas tributarias de ese receptor, de acuerdo con los datos expuestos en las tablas 13-1 y 16-3. Se describirán con más detalle las acciones de la adrenalina porque, aunque desde el punto de vista terapéutico su uso ha quedado muy restringido, sus acciones son muy llamativas y constituyen buenos elementos de análisis y de comparación.

A. Catecolaminas

1. Acciones farmacológicas de la adrenalina

Es un estimulante muy potente de los receptores α y β.

1.1. Sistema cardiovascular

Tanto el corazón como los vasos poseen abundantes α y β-adrenoceptores. En general, los β suelen ser más sensibles que los α, por lo que responden a dosis menores de fármaco, de ahí que las concentraciones pequeñas, como las que se consiguen en inyección subcutánea, produzcan acciones predominantemente β, mientras que, en inyección intravenosa rápida, provocan también intensas acciones α.

En el corazón, la adrenalina incrementa la frecuencia cardíaca sinusal, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción (acción β_1); la sístole es más corta, y la contracción y la relajación del miocardio son más rápidas. La taquicardia sinusal se debe al aumento de la pendiente de despolarización de la fase 4 (v. cap. 38); aumenta también la velocidad de despolarización de la fase 0 y acorta la duración del potencial de acción y el período refractario. La conducción auriculoventricular es más rápida. Este conjunto de efectos contribuye a incrementar el volumen minuto y la presión arterial sistólica y, de forma simultánea, aumenta el consumo de O_2 del miocardio. A dosis altas, aumenta el automatismo en el tejido de conducción por la despolarización espontánea de células no sinusales en el sistema de excitación y conducción, facilitando la aparición de extrasístoles y otras arritmias cardíacas (acción β_1).

Produce vasodilatación de las arteriolas del área muscular, de las coronarias y de otros territorios (acción β_2); como consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo y reduce la presión diastólica que, por mecanismo reflejo, origina taquicardia. Este efecto es el que predomina a dosis bajas de adrenalina (0,01-0,1 μg/kg/min por vía intravenosa). Sin embargo, a dosis altas (superiores a 0,1 μg/kg/min por vía intravenosa) activa los receptores α_1 y α_2 de las arteriolas de la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal; en consecuencia, eleva la presión arterial, preferentemente la diastólica. También provoca constricción en los vasos venosos, la cual facilita el retorno venoso y la repleción ventricular durante la diástole. Como a la dosis necesaria para producir activación α (vascular) se produce intensa estimulación β (cardíaca y vascular), pero las consecuencias de la vasoconstricción predominan sobre las de la dilatación, se apreciará un aumento de la resistencia periférica total con elevación de la presión arterial sistólica en mayor grado que la de la diastólica, un aumento de la presión diferencial y taquicardia (fig. 16-10). Si la hipertensión arterial es intensa, puede originar bradicardia refleja, a la que se pueden sumar extrasístoles.

La activación excesiva y prolongada del miocardio resulta peligrosa, tanto por el incremento inadecuado del consumo de O_2

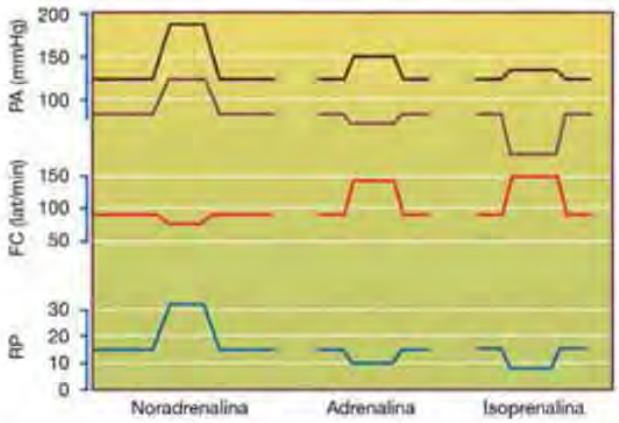


Figura 16-10 Representación esquemática de los efectos cardiovasculares tras inyección intravenosa de noradrenalina, adrenalina e isoprenalina. FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; RP: resistencia periférica.

como por las microlesiones que pueden aparecer en los vasos y en las miofibrillas.

1.2. Músculo liso

Además de las acciones sobre el músculo liso vascular, ya descritas, en el árbol bronquial produce broncodilatación (acción β_2) que supera la broncoconstricción provocada por diversas causas (reacciones de hipersensibilidad, asma, etc.). A ello se suma la acción descongestionante por producir vasoconstricción en la mucosa de las vías respiratorias y en la circulación pulmonar.

En el útero humano grávido y a término, reduce la frecuencia de contracciones (acción β_2). En la vejiga urinaria, relaja el detrusor (acción β) y contrae el esfínter y el trígono (acción α). En el iris, contrae el músculo radial (acción α) y provoca midriasis. En el tracto gastrointestinal, predomina la acción relajadora (β) sobre la contractora (α); a este efecto en el músculo liso se suma la acción inhibidora de la liberación de acetilcolina en células del plexo entérico (acción α_2).

1.3. Efectos metabólicos

En los hepatocitos, la activación de los β_1-adrenoceptores desencadena importantes efectos metabólicos (fig. 16-11). En el hígado, el AMPc formado activa la PKA, cuya unidad catalítica se encarga de: *a)* fosforilar la glucógeno sintetasa; de este modo, la inactiva e impide la incorporación de unidades de glucosa en glucógeno, y *b)* fosforilar y activar una fosforilasa cinasa que, a su vez, se encarga de fosforilar y activar la glucógeno fosforilasa, enzima que convierte el glucógeno en glucosa-1-fosfato. El resultado del incremento de la glucogenólisis es un aumento de la salida de glucosa del hígado a la sangre (hiperglucemia) y un aumento del metabolismo en el músculo con producción de ácido láctico (hiperlactacidemia). A ello se suman el aumento de la gluconeogénesis y la acción sobre la secreción de insulina en el páncreas; esta última es dual, facilitadora (acción β_2) e inhibidora (acción α_2), pero, *in vivo*, predomina la acción inhibidora, por lo que disminuye la secreción de insulina, y ello favorece la hiperglucemia.

Por último, la PKA fosforila y activa también la triglicérido lipasa, favoreciendo la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres. Probablemente, esta acción estimula la oxidación de sustratos aumentando el consumo de O_2 y la producción de calor.

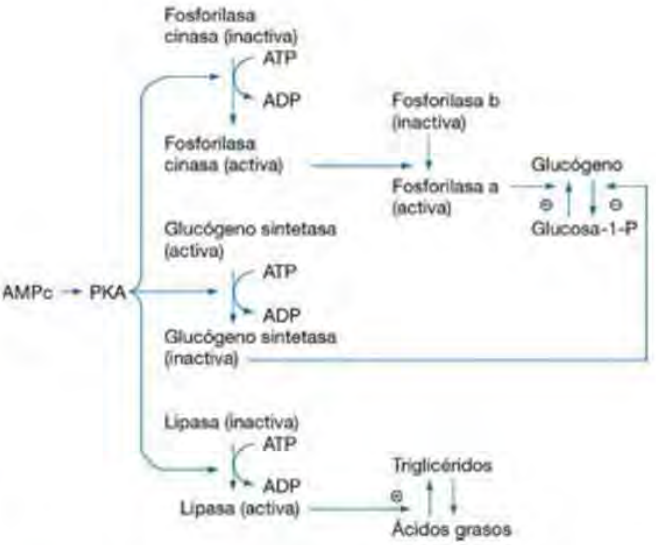


Figura 16-11 Regulación del metabolismo del glucógeno y de los triglicéridos por medio del AMPc.

De manera pasajera, la adrenalina estimula la liberación de K^+ desde el hígado hasta el plasma, produciendo hiperpotasemia; el ión es captado por el hígado y el músculo y la potasemia desciende durante períodos más prolongados.

1.4. Músculo estriado

En el músculo estriado, la adrenalina produce una acción compleja. Por una parte, puede actuar a la altura de la terminación presináptica motora y facilitar la liberación de acetilcolina en la placa motriz (acción α). Por la otra, además, actúa directamente sobre la fibra muscular a través de un mecanismo preferentemente β. La acción consiste en: *a)* acortar el estado activo del músculo rojo (de contracción lenta) como consecuencia de la facilitación del secuestro de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico, y *b)* facilitar la descarga de los husos musculares. La consecuencia de estas acciones es la producción de temblor muscular, hecho que aparece con frecuencia al administrar adrenalina y otros agonistas β_2.

1.5. Sistema nervioso central

Aunque el SNC contiene abundantes α y β-adrenoceptores (v. cap. 25), la adrenalina no provoca efectos llamativos porque atraviesa mal la barrera hematoencefálica (BHE). Puede producir desasosiego, cefalea, aprensión y temblor, aunque algunos de estos efectos se deben a sus acciones periféricas.

2. Acciones farmacológicas de la noradrenalina

Difieren parcialmente de las de la adrenalina porque su espectro de activación de los adrenoceptores es algo distinto. A las dosis habituales (2-20 µg/min por vía intravenosa) carece de actividad β_2, mantiene la actividad β_1 cardíaca y es un potente activador α. En consecuencia, produce intensa vasoconstricción en la piel, las mucosas y el área esplácnica, incluida la circulación renal, tanto de arteriolas como de vénulas. Al no provocar vasodilatación α_2, aumentan la resistencia periférica y la presión diastólica (v. fig. 16-10). La acción cardíaca también es intensa y similar a la de la adrenalina: aumentan la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen minuto y la presión sistólica; pero la hipertensión producida provoca

con frecuencia bradicardia refleja y el aumento de la poscarga puede ejercer un efecto negativo sobre el gasto cardíaco.

Disminuye el flujo sanguíneo en los diversos órganos por vasoconstricción, lo que facilita el metabolismo anaerobio y la producción de metabolitos ácidos. El flujo renal puede verse afectado si la vasoconstricción es intensa o si el sujeto se encuentra en un estado inicial de hipotensión, lo que hace disminuir la filtración glomerular.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, como la hiperglucemia, pero aparecen a dosis elevadas. Por vía intradérmica produce sudoración. Tampoco atraviesa bien la BHE, por lo que apenas genera acciones centrales.

3. Acciones farmacológicas de la isoprenalina

Es una catecolamina sintética con un grupo N-isopropilo en la cadena lateral (v. fig. 16-9). Sus acciones se caracterizan por activar casi exclusivamente los β_1 y β_2-adrenoceptores en todos los territorios. Su escasa acción α solo se manifiesta en presencia de bloqueo β.

En el sistema cardiovascular (0,01-0,1 µg/kg/min por vía intravenosa) se combina la estimulación cardíaca, que produce taquicardia y aumento de la contractilidad, con la vasodilatación de amplios territorios vasculares. En consecuencia, la presión sistólica tiende a elevarse y la diastólica a descender, lo que produce un aumento de la presión diferencial y una pequeña reducción de la presión arterial media (v. fig. 16-10); pero, si el estado circulatorio está previamente afectado y el volumen/minuto es escaso, la vasodilatación puede provocar un grave descenso de la presión arterial.

En los órganos que poseen fibra muscular lisa, las acciones son muy manifiestas: dilatación bronquial utilizable en casos de broncoespasmo, inhibición de la contracción uterina en el útero grávido y a término, y reducción del tono y la motilidad del tracto gastrointestinal.

Las acciones metabólicas son similares a las de la adrenalina, pero provoca un menor grado de hiperglucemia porque, al no ejercer acciones α sobre el páncreas, no inhibe la secreción de insulina. Libera ácidos grasos y tiene intensa actividad calorígena.

4. Características farmacocinéticas

La absorción de las tres catecolaminas por vía oral es mala porque son metabolizadas con rapidez en el tracto gastrointestinal y durante el primer paso por el hígado. La metabolización se debe, principalmente, a la COMT y a la MAO (v. fig. 16-5), aunque la isoprenalina es poco sensible a la MAO. La adrenalina y la noradrenalina son captadas, además, por las terminaciones simpáticas y por otras células (v. apartado I, 4), no así la isoprenalina. Por todos estos motivos, la semivida es de muy pocos minutos.

Por vía subcutánea se absorbe bien la isoprenalina, en menor grado la adrenalina y muy mal la noradrenalina, debido a la vasoconstricción, que llega a producir necrosis tisular. Como la acción es muy rápida, pero muy corta, es necesario utilizar la infusión intravenosa lenta en soluciones muy diluidas. La vía inhalatoria es útil en el caso de la isoprenalina y la adrenalina, para que ejerzan sus acciones bronquiales con relativa especificidad (v. cap. 41).

5. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas son signos de hiperactividad adrenérgica, cuya intensidad depende de la dosis y del estado previo de la función cardiovascular. El hipertiroidismo aumenta notablemente la respuesta adrenérgica. La intensa activación β cardíaca puede provocar taquicardia sinusal excesiva y arritmias, desde extrasístoles hasta taquicardias, e incluso fibrilación ventricular; pueden aparecer palpitaciones que provocan intenso desasosiego en el paciente. La vasoconstricción origina fenómenos necróticos locales y la hipertensión arterial exagerada puede desencadenar hemorragias cerebrales o en otros órganos. La vasodilatación de la isoprenalina puede originar enrojecimiento de la cara e hipotensión, con los correspondientes signos de carácter reflejo. A nivel ocular, la adrenalina tópica puede generar pigmentación corneal y trastornos de la visión tras tratamientos prolongados.

La adrenalina puede causar sensaciones de intranquilidad, ansiedad, tensión, miedo, cefalea, vértigo, palidez, dificultades respiratorias y palpitaciones. La isoprenalina puede producir temblor fino. Hay que tener especial cuidado en pacientes con hipertiroidismo, angina de pecho, arritmias, hipertensión y en los ancianos.

Las *interacciones* pueden ser peligrosas por su repercusión sobre el ritmo cardíaco. Aumentan la respuesta a la acción adrenérgica (hipersensibilidad) algunos anestésicos generales (halotano, éter y ciclopropano), los inhibidores de la recaptación de adrenalina y noradrenalina (antidepresivos, cocaína), así como los inhibidores de la MAO, ya que ambos aumentan la disponibilidad de catecolaminas, y la digoxina y la quinidina por las alteraciones provocadas en el potencial de las células excitables cardíacas, sobre todo en aquellas en situación isquémica. La administración de adrenalina debe evitarse en pacientes tratados con bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos, debido a la potenciación de los efectos vasoconstrictores mediados por α_1-adrenoceptores. La indometacina puede potenciar los efectos de la adrenalina mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, llevando a cuadros de hipertensión arterial grave.

B. Otros agonistas α

1. De acción preferente α_1

1.1. Simpaticomiméticos de aplicación sistémica y tópica

La **fenilefrina,** la **metoxamina,** la **fenilpropanolamina** y la **etilefrina (etiladrianol)** son feniletilaminas, mientras que la **cirazolina** es un derivado imidazolínico. Por actuar de manera preferente sobre α_1-adrenoceptores, provocan vasoconstricción intensa de mayor duración que la de la noradrenalina, y aumento de la presión arterial con frecuente bradicardia refleja. Se absorben por vía oral y se pueden administrar por diversas vías, incluida la tópica sobre mucosas. La etilefrina puede activar también ligeramente los β-adrenoceptores; su acción hipertensora es prolongada.

La **midodrina** es un profármaco inactivo que se metaboliza en desglimidodrina y glicina. Presenta propiedades α-adrenérgicas y es activa por vía oral. La preparación como profármaco evita la actividad en picos, típica de otros agentes α-simpaticomiméticos, lo que, con su incapacidad para atravesar la BHE, la convierte en un fármaco útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

La **droxidopa** (l-dihidroxifenilserina) es un profármaco con estructura similar a la noradrenalina, pero con un grupo carboxilo. Tras administración oral, es transformada por la enzima LAAD en noradrenalina, actuando como hormona sistémica. Cruza la BHE y es captada por los terminales simpáticos posganglionares, actuando como neurotransmisor. Sus indicaciones principales son los síndromes de hipotensión ortostática neurogénica presentes en entidades como disfunción autonómica pura, la atrofia multisistémica y la enfermedad de Parkinson.

1.2. Simpaticomiméticos de aplicación tópica

Son derivados, más o menos afines desde el punto de vista estructural, de los fármacos adrenérgicos (aminas alifáticas y derivados imidazolínicos), poseen acción α_1-adrenérgica y se emplean como vasoconstrictores de acción local en las mucosas y en el ojo

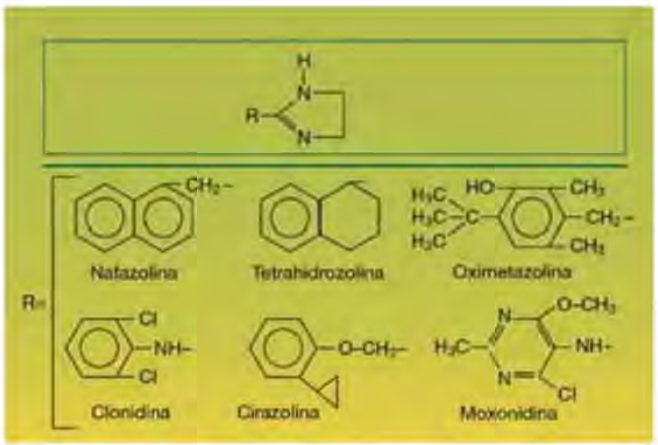


Figura 16-12 Fármacos adrenérgicos de estructura imidazolínica.

(fig. 16-12). Los principales compuestos son: **nafazolina, oximetazolina, tetrizolina, xilometazolina, fenoxazolina** y **tramazolina.**

Aplicados localmente, su acción α_1 se limita a producir vasoconstricción de las mucosas; por ello, provocan la descongestión de las mucosas respiratorias y de la conjuntiva. La duración de efectos por vía tópica varía entre los diferentes preparados, con períodos máximos de entre 4 (fenilefrina) y 12 h (oximetazolina, xilometazolina). Pasado el efecto, puede aparecer congestión de rebote por vasodilatación, lo que induce a repetir su administración en forma de círculo vicioso. Otros efectos colaterales de la administración tópica suelen ser la sensación de quemazón, escozor, los estornudos y la sequedad de la mucosa nasal.

2. De acción preferente α_2

La **clonidina** y otros derivados imidazolínicos (v. fig. 16-12) muestran actividad vasoconstrictora local, pero, por vía sistémica, causan hipotensión paradójica que se debe a la activación de centros vasomotores en el tronco cerebral (v. cap. 39). Las acciones farmacológicas de la clonidina y de otras imidazolinas, como la oximetazolina y la **moxonidina,** se deben, primordialmente, a su actividad como agonistas de los α_2-adrenoceptores. Otros agonistas α_2-adrenérgicos con actividad hipotensora son la **guanfacina,** el **guanabenzo** y la **rilmenidina** (no disponibles en España).

Se ha sugerido que la acción hipotensora de origen central de la clonidina y otros análogos podría deberse a su interacción con el *receptor para imidazolinas,* del que se han descrito dos subtipos: el I_1 y el I_2. De hecho, la rilmenidina presenta gran afinidad por I_1, menor por I_2 y muy baja por α_2. En la región ventrolateral y rostral del bulbo, existe una zona rica en receptores I_1; se cree que su activación contribuye a la acción hipotensora de estos compuestos.

La administración de **α-metildopa** provoca efectos similares a los producidos por la clonidina, debido a la transformación del falso precursor en el falso neurotransmisor α-metilnoradrenalina. Esta última presenta actividad como agonista de los α_2-adrenoceptores. La descripción de las acciones vasculares de los agentes α_2-adrenérgicos, los mecanismos implicados y sus principales efectos adversos derivados se exponen en el capítulo 39.

La **apraclonidina** o paraaminoclonidina es un análogo de la clonidina utilizado tópicamente para reducir la presión intraocular. Su importante hidrofilia impide el acceso al SNC, lo que reduce los efectos adversos típicos de la clonidina (sedación, somnolencia e hipotensión). Otro agente α_2-adrenérgico más liposoluble, utilizado como hipotensor intraocular, es la **brimonidina** o bromoxidina. Durante tratamientos prolongados, ambas sustancias presentan una alta incidencia de reacciones alérgicas.

Algunos agentes α_2-adrenérgicos, como la **medetomidina** o la **xilazina,** se utilizan por su potente efecto sedante sin inducir importante depresión respiratoria, por lo que se aprovechan como coadyuvantes en el acto anestésico. En general, los agentes α_2-adrenérgicos, y en especial la clonidina, producen analgesia cuando son aplicados localmente a nivel espinal y potencian los efectos analgésicos centrales de los fármacos opioides administrados por vía sistémica, epidural o intratecal, así como la acción analgésica de los anestésicos locales aplicados por vía espinal. La **guanfacina** puede ser utilizada en el síndrome de hiperactividad con déficit de atención (v. cap. 34, apartado II, 5).

C. Otros agonistas β

1. Características generales

Dadas las importantes consecuencias fisiológicas y terapéuticas de la activación de los β-adrenoceptores, se han producido numerosos fármacos que mejoran las posibilidades de la isoprenalina por dos mecanismos: *a)* aumentando la duración de la acción, al no ser susceptibles de metabolización por la COMT, y *b)* incrementando la selectividad hacia los receptores β_1, en cuyo caso los fármacos se orientan hacia la terapia inotrópica cardíaca, o hacia los receptores β_2, en cuyo caso se orientan hacia la terapia broncodilatadora o relajante uterina. Sin embargo, esta selectividad es relativa porque, a dosis altas, llegan a activar ambos tipos de β-adrenoceptores. En la tabla 16-4 se exponen los principales fármacos y su espectro de actividad adrenérgica.

Tabla 16-4 Principales fármacos β-adrenérgicos y espectro de su activación sobre receptores

	α	β_1	β_2
Carbuterol		+	+++
Dobutamina	++	+++	++
Fenoterol		+	+++
Formoterol		+	+++
Hexoprenalina		+	+++
Isoetarina		+	++
Orciprenalina		+	++
Pirbuterol		+	++
Prenalterol		++	+
Procaterol		+	+++
Protoquilol		+	+++
Reproterol		+	+++
Rimiterol		+	+++
Ritodrina		+	+++
Salbutamol		+	+++
Salmeterol		+	+++
Terbutalina		+	+++
Trimetoquinol		+	+++

2. Fármacos con actividad preferente β_1

Se caracterizan por estimular la actividad cardíaca; teóricamente, incrementarán tanto la contractilidad como la frecuencia cardíaca; sin embargo, existen notables diferencias en relación con el efecto de la isoprenalina. La **dobutamina** y el **prenalterol** tienen mayor actividad inotropa que cronotropa. El hecho de que, además, presenten cierta acción β_2 vasodilatadora, determina una reducción de la poscarga que también beneficia a la actividad hemodinámica del corazón (v. cap. 35). Sus características y aplicaciones terapéuticas se abordan en el capítulo 35. El **xamoterol** y el **epanolol** son agonistas parciales selectivos de β_1-adrenoceptores cuyos usos terapéuticos se asimilan a los de los β-bloqueantes con actividad agonista parcial (v. cap. 17).

3. Fármacos con actividad preferente β_2

3.1. Características principales

A partir de la **orciprenalina,** en la que se apreciaba mayor actividad β_2 que β_1, se introdujo un gran número de productos con gran selectividad por los receptores β_2; muchos de ellos, además, se pueden administrar por vía inhalatoria (aerosol y cámaras de inhalación), con lo que se incrementa aún más la selección de la acción broncodilatadora. A pesar de ello, con dosis altas o en administración parenteral, llegan a producir palpitaciones y taquicardia (v. cap. 41).

La **isoetarina**, el **rimiterol** y la **hexoprenalina** mantienen el grupo catecol, por lo que son susceptibles a la acción de la COMT. Los efectos de la isoetarina y del rimiterol son muy breves; el de la hexoprenalina es más prolongado, aunque menor que el de la terbutalina. El resto de los fármacos no son catecoles, por lo que resisten la acción de la COMT y son de uso más extendido.

En general, la biodisponibilidad de los no catecoles, aunque superior a la de los catecoles, es baja por vía oral porque están sometidos a abundante metabolismo de primer paso por la fenolsulfotransferasa, que provoca una sulfatación de estos fármacos. Las semividas oscilan entre 3 y 8 h, aun cuando existe gran variabilidad. La duración de la acción broncodilatadora varía, según las dosis y la vía de administración, y es claramente superior a la de los fármacos catecólicos. El **salbutamol** por vía inhalatoria causa broncodilatación en 15 min y su acción llega a durar 6 h y hasta 8 h por vía oral; el **fenoterol** y la **terbutalina,** a dosis equipotentes, presentan unas características parecidas, pero debe tenerse en cuenta que el fenoterol es más potente que el salbutamol y la terbutalina, por lo que incrementos excesivos pueden originar más efectos secundarios; asimismo, la terbutalina provoca menos efectos adversos que el salbutamol. El **formoterol** y el **salmeterol** son agonistas β_2-adrenérgicos cuya principal aportación es una duración de efectos prolongada de hasta 12 h. El período de latencia tras la inhalación hasta la aparición de efectos es superior en el salmeterol que en el formoterol. Por vía oral, el período de latencia es mayor: la terbutalina tarda 1 h en producir el efecto, pero dura unas 7 h; el **procaterol** oral presenta un efecto que puede alcanzar las 8-12 h. El **indacaterol** permite una única administración diaria.

La **ritodrina** es un β_2-estimulante cuya principal utilidad reside en su capacidad para inhibir las contracciones uterinas en el embarazo a término (v. cap. 50).

Entre otros estimulantes β-adrenérgicos con actividad preferente de tipo β_2, pueden señalarse también el **bitolterol,** el **tulobuterol** y el **clembuterol.** El bitolterol es un profármaco que, por efecto de las esterasas pulmonares, pasa a colterol, un fármaco con estructura catecolamínica y efectos selectivos β. El clembuterol es un fármaco muy similar al salbutamol en cuanto a efecto y eficacia clínica.

Los fármacos β_2-adrenérgicos, con sus efectos metabólicos (incremento de la glucemia y de ácidos grasos libres e incremento de las concentraciones de insulina y lactato), generan una mayor disponibilidad de energía para el crecimiento muscular y la acumulación de proteínas, con reducción del contenido graso de los tejidos e incremento de la masa magra. Este efecto, junto con la hipertrofia directa ejercida sobre la musculatura esquelética, ha llevado al uso de estos fármacos con objetivos *anabolizantes,* tanto en animales destinados al consumo alimenticio de carne como en atletas con intereses de dopaje. Se ha valorado su potencial uso en situaciones caquécticas.

La **dopexamina** es un fármaco con propiedades como agonista de los receptores β_2-adrenérgicos y D_1-dopaminérgicos e inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Se comporta como vasodilatador, inotropo positivo por activación del reflejo barorreceptor, además de presentar efectos natriuréticos y diuréticos. Sus usos terapéuticos cardiovasculares son similares a los de la dopamina (v. apartado IV).

3.2. Reacciones adversas generales del grupo

Dependen de la vía y la dosis de administración, siendo más frecuentes por vía oral o parenteral, o también de un uso incorrecto por vía inhalatoria. Lo más común es la aparición de nerviosismo, intranquilidad y temblor fino muscular. Pueden producir vasodilatación con reducción de la presión arterial, principalmente diastólica; un descenso excesivo puede originar hipoxia y favorecer la aparición de arritmias. La taquicardia suele ser de carácter reflejo, pero, si la dosis es alta, puede deberse a activación β_1. Los efectos metabólicos más importantes suelen ser: aumento de glucosa, renina, lactatos y cuerpos cetónicos; reducción en la concentración de potasio y, en ocasiones, de fosfato, calcio y magnesio. La respuesta a los agonistas β_1 disminuye con la edad, fenómeno que no ocurre con los agonistas del tipo β_2.

D. Otros fármacos adrenérgicos de acción mixta

1. Efedrina y derivados

La efedrina es una fenilisopropanolamina no catecólica, aislada inicialmente de las plantas *Ephedra,* que estimula la liberación de catecolaminas al estilo de la tiramina; por este motivo puede provocar taquifilaxia. Además, activa directamente los α y β-adrenoceptores. Dado que atraviesa la BHE, actúa también en el SNC. Estimula el corazón, aumenta la presión arterial, provoca constricción en los vasos de la mucosa, ocasiona dilatación bronquial, estimula el sistema nervioso generando cierta acción anfetamínica (p. ej., insomnio), produce midriasis e inhibe el detrusor.

La efedrina se absorbe por completo por vía oral y atraviesa la BHE. Sufre parcialmente metabolismo (desaminación y N-desmetilación), y una buena proporción se elimina en forma activa por la orina; la eliminación aumenta en orina alcalina. La semivida es de 3-6 h. Las reacciones adversas dependen del objetivo terapéutico. En cualquier caso, puede ser contraproducente la estimulación central, puede ocasionar dificultad para la micción por inhibición del detrusor y puede llevar a hiperactivación cardíaca. Se utiliza en asociaciones con otros fármacos, para aplicación broncodilatadora o descongestiva (por vía sistémica o tópica).

La **seudoefedrina** es un estereoisómero de la efedrina. Se utiliza fundamentalmente como agente constrictor de los vasos de la mucosa nasofaríngea en fórmulas anticatarrales. Se absorbe bien por vía oral y su acción se mantiene durante 4-6 h. Se elimina por la orina, en su mayor parte de forma activa.

2. Anfetaminas

La **anfetamina** es una fenilisopropilamina que carece de grupo catecol. Derivados directos de ella son la **metanfetamina** y el **metilfenidato;** el isómero *d* es más activo sobre el SNC. Puesto

que penetran con rapidez en la BHE, sus acciones principales se manifiestan en el SNC. Actúan tanto en los sistemas noradrenérgicos como en los dopaminérgicos, facilitan la liberación de los dos neurotransmisores e inhiben su recaptación (v. fig. 16-2), por lo que se comportan como estimulantes indirectos; pero, además, estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. En consecuencia, provocan una acción psicoestimulante generalizada, con sensación de euforia, insomnio, pérdida de apetito, etc., que se describe en el capítulo 33 (apartado II, 5.1). Por su efecto periférico pueden producir vasoconstricción, con o sin aumento de la frecuencia cardíaca, así como arritmias cardíacas.

La anfetamina se absorbe muy bien por vía gastrointestinal. Atraviesa con facilidad la BHE y no es metabolizada por la MAO ni por la COMT, por lo que su acción es prolongada. Parte es metabolizada por enzimas microsómicas hepáticas y el 30-50% se elimina por la orina en forma activa; por tratarse de una base con pK_a alto, la eliminación urinaria aumenta al acidificar la orina.

Las reacciones adversas agudas son, principalmente, de carácter central y periférico; son muy variadas en función de la dosis (v. cap. 33), oscilando entre reacciones simpáticas y crisis psicóticas agudas. La ingestión crónica produce farmacodependencia (v. cap. 33).

3. Metaraminol

Estimula preferentemente los receptores α y también actúa como agonista indirecto al promover la liberación de noradrenalina. Su principal uso es como tratamiento de la hipotensión durante la cirugía. Se utiliza también como prueba para el diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar (no disponible en España).

E. Aplicaciones terapéuticas

La denominación común internacional (DCI) de los transmisores endógenos adrenalina y noradrenalina cuando se utilizan como fármacos sintéticos en terapia es, respectivamente, **epinefrina** y **norepinefrina**.

1. Aplicaciones cardíacas

Las *bradicardias* son procesos susceptibles de tratamiento mediante fármacos adrenérgicos. Los más utilizados son la adrenalina y los agonistas β-adrenérgicos. Sin embargo, su utilización solo está justificada en situaciones extremas.

En los *paros cardíacos* por otro origen (accidentes anestésicos, de inmersión o por electrocución), los métodos físicos son los más apropiados, pero, si estos fallan, la adrenalina intracardíaca o intravenosa puede salvar la vida del paciente. Sin embargo, existe el riesgo de que convierta una asistolia en una fibrilación ventricular. En pacientes con infarto agudo de miocardio, los agonistas β-adrenérgicos pueden resultar extremadamente peligrosos. La isoprenalina se administra en infusión continua de 2-10 μg/min. En situaciones de deterioro rápido, puede administrarse un bolo intravenoso de 100-200 μg hasta la preparación de la infusión continua.

El uso de adrenalina durante la *reanimación cardiopulmonar* no solo influye a nivel cardíaco por sus efectos β, sino que, a través de sus acciones α, contribuye a la elevación de la presión diastólica y mejora el flujo cerebrovascular. Las dosis habituales en adultos son de 0,5 a 1 mg de adrenalina por vía intravenosa cada 5 min, lo que corresponde a entre 8 y 15 μg/kg de peso. En infusión continua, la dosis habitual es de 0,2 mg/min. En los casos en que la vía intravenosa es inaccesible, no deben utilizarse la intramuscular o la subcutánea. En estas situaciones, la administración endotraqueal es una alternativa válida. La dosis necesaria por vía endotraqueal es de aproximadamente el doble de la correspondiente a la vía intravenosa. Aunque la administración mediante punción intracardíaca puede ser útil, el riesgo de producción de neumotórax o de laceraciones coronarias es muy elevado.

La utilización de fármacos adrenérgicos en la insuficiencia cardíaca se trata de forma amplia en los capítulos 35 y 36.

2. Estados de *shock*

No se dispone de un tratamiento estándar para el *shock cardiogénico* como consecuencia de un infarto de miocardio, sino que varía según el estado clínico del paciente, que debe controlarse de forma rigurosa. Hay que reponer líquidos sin producir congestión, elevar la presión arterial para mantener una perfusión adecuada de órganos vitales sin que ello represente una sobrecarga excesiva para un corazón ya afectado, mantener el flujo renal necesario para que se forme la orina, estimular el gasto cardíaco sin incrementar el consumo de oxígeno por aumento excesivo de la frecuencia cardíaca y tratar de recanalizar la arteria ocluida. Resulta difícil atender todas estas exigencias de forma simultánea y, de hecho, la mortalidad es elevada.

Los fármacos que hayan de emplearse dependerán del predominio de los signos clínicos, y deberán valorarse sus ventajas e inconvenientes. Junto con ellos, se utilizarán en ocasiones medidas de tipo mecánico, como balones intraaórticos de contrapulsación. Para la utilización de fármacos en esta situación, consúltense los capítulos 35 y 36.

En cuanto al *shock endotóxico*, sirven las mismas consideraciones referidas al empleo de adrenérgicos, si bien, además, se ha de atender específicamente a los factores causales. La dopamina está siendo sustituida por la noradrenalina como agente vasopresor e inotrópico en el tratamiento del shock, al haberse demostrado una mayor incidencia de arritmias y de mortalidad con la dopamina.

En el *shock hipovolémico*, la medida más urgente es reponer la pérdida de líquido y asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos.

En el *shock por vasodilatación* generalizada de origen neurógeno (p. ej., traumatismos medulares) o de origen farmacológico (p. ej., anestesia espinal o sobredosis de hipotensores) se debe controlar el volumen circulante y restituir la resistencia periférica mediante vasoconstrictores α-adrenérgicos. La vía, la dosis y el modo de administración dependerán de la urgencia y las condiciones de cada caso. La metoxamina se emplea en dosis de 5-20 mg por vía intramuscular, o 3-10 mg en inyección intravenosa lenta. La fenilefrina se utiliza a razón de 5 mg por vía intramuscular o subcutánea, o 25-50 mg/min en infusión. Es habitual el uso de antagonistas muscarínicos de tipo atropina si existe bradicardia. En este tipo de *shock* no se precisa la administración de agentes inotropos. Sin embargo, resulta de importancia la administración de los fármacos por vía intravenosa central para evitar las extravasaciones.

En el *shock anafiláctico* y en las reacciones anafilácticas agudas afines (con prurito, urticaria, inflamación de párpados, labios y lengua, edema de glotis y broncoconstricción aguda), el fármaco de elección es la adrenalina: por vía subcutánea o intramuscular, 0,3-0,5 mg (0,3-0,5 mL de la solución 1 por 1.000), y en niños, 0,01 mg/kg. Si existe colapso vascular y la perfusión del tejido subcutáneo o muscular es escasa, se utiliza la misma dosis por vía intravenosa disuelta en 10 mL de suero. Si es necesario, se repite la dosis cada 5-15 min. Si las condiciones lo permiten, puede ser preferible la instauración de una infusión continua de 1 mg en 250 mL de suero glucosado (es decir, 4 μg/mL); se inicia la infusión a 1 μg/min, y puede llegar a 4 μg/min. En niños, empezar con 0,1 μg/kg/min, que pueden aumentarse hasta 1,5 μg/kg/min. En todas las ocasiones, es importante el control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. En caso de que el broncoespasmo persista, es posible la utilización de teofilina por vía intravenosa. Si se necesita una acción más persistente, es posible utilizar efedrina. Los antihistamínicos por vía intravenosa son un complemento en el caso del *shock* anafiláctico; los corticoides tardan demasiado tiempo en actuar en situaciones de urgencia, pero impiden el deterioro progresivo en casos de especial gravedad.

3. Estados de hipotensión

Si la hipotensión no afecta a la perfusión de órganos vitales (cerebro, corazón y riñón), no es necesario emplear fármacos adrenérgicos. Si la sintomatología indica afectación vital (pérdida de conciencia, asistolia, etc.), que no mejora con la posición horizontal del paciente, la elevación de extremidades y la infusión de líquidos, se emplearán los fármacos adrenérgicos señalados, a las dosis indicadas y bajo cuidadosa vigilancia. La hipotensión asociada a la anestesia espinal suele revertir con agonistas α_1-adrenérgicos. La hipotensión ortostática de origen patológico es susceptible de tratamiento con midodrina, aunque el tratamiento de elección recomendado es fludrocortisona (v. cap. 52, apartado II, 5).

4. Hipertensión arterial

El uso de fármacos agonistas adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión arterial se centra en la utilización de los agonistas α_2-adrenérgicos, como la clonidina, la moxonidina y la α-metildopa.

Aunque su utilización ha pasado a muy segundo término en los tratamientos de la hipertensión arterial (v. cap. 39), pueden tener indicaciones en situaciones especiales donde los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina II, los antagonistas de la angiotensina, los β-bloqueantes o, incluso, la dieta hiposalina están contraindicados. Ejemplos típicos son el tratamiento con α-metildopa de la hipertensión arterial en la preeclampsia o la asociación a diuréticos en las hipertensiones de los ancianos.

5. Vasoconstricción local y acción anticongestiva

Para controlar o prevenir una hemorragia local de piel o mucosas se emplean adrenérgicos con intensa acción, por lo general adrenalina en aplicación tópica. Para retrasar la reabsorción de anestésicos locales se asocia la adrenalina.

La acción *descongestionante* es particularmente útil en la congestión nasal de la rinitis alérgica, la fiebre del heno, la coriza, la sinusitis y los catarros agudos. Se emplean con frecuencia en aplicaciones tópicas (inhaladores, gotas, cremas y pomadas) muchos de los fármacos con acción α señalados en el apartado III, B, 1. Su acción inmediata es eficaz y la duración es variable, pero el uso continuado da origen a una hiperemia de rebote por vasodilatación que crea un círculo vicioso, y a la instauración de una isquemia persistente de la mucosa. Por vía sistémica, el efecto rebote es menos frecuente, pero deben ser utilizados con gran precaución en sujetos con hipertensión arterial o con hipertrofia prostática. Está absolutamente contraindicado su uso asociado con inhibidores de la enzima MAO. Por vía sistémica, y asociados en general a otros fármacos (antihistamínicos, analgésicos menores, cafeína, codeína, etc.), se encuentran comúnmente en fórmulas anticatarrales y antitusígenas. Los más empleados en estos preparados son la efedrina, la seudoefedrina, la fenilpropanolamina y la fenilefrina.

Debe evitarse el uso de fenilpropanolamina sistémica con objetivos descongestionantes durante el primer trimestre del embarazo, siendo sustituida por oximetazolina tópica. En niños, la absorción sistémica de los agentes vasoconstrictores α-adrenérgicos está incrementada, lo que aumenta la posibilidad de toxicidad. El efecto rebote de los vasoconstrictores puede ser especialmente peligroso en menores de 6 meses, para quienes la permeabilidad de la vía respiratoria nasal es imprescindible.

6. Enfermedades alérgicas

Ya se ha indicado la utilización en el *shock anafiláctico*. En el *asma bronquial* se emplean los β_2-adrenérgicos, tanto por su efecto broncodilatador como por su capacidad para estimular la secreción de mucosidad y el transporte mucociliar. Su aplicación y utilización son ampliamente explicadas en el capítulo 41. Es habitual la administración mediante aerosoles u otros sistemas por vía tópica. Esta vía de administración evita parcialmente la aparición de efectos adversos y también protege, en mayor medida que la vía sistémica, frente a los agentes desencadenantes de la broncoconstricción, como el ejercicio físico o el contacto con alérgenos.

7. Aplicaciones oftálmicas

Como *midriásico*, para facilitar la exploración de la retina se emplea la fenilefrina (1-2,5%). Su ventaja sobre los antimuscarínicos consiste en que no produce cicloplejía ni aumenta, por lo general, la presión intraocular. Los adrenérgicos se emplean también para reducir la incidencia de sinequias posteriores en la *uveítis* y para tratar el *glaucoma de ángulo ancho* (adrenalina, 1-2%), porque, al producir vasoconstricción, reducen la formación de humor acuoso y facilitan su drenaje. El efecto de la adrenalina es menor que el de los β-bloqueantes y agentes mióticos.

La adrenalina puede asociarse con parasimpaticomiméticos o con inhibidores de la anhidrasa carbónica para obtener efectos aditivos. Son frecuentes los cuadros de irritación ocular e hipersensibilidad. Una contraindicación relativa para el uso de adrenalina es la afaquia, debido al desarrollo de degeneración de la mácula retiniana. La **dipivefrina** o dipivaliladrenalina es un profármaco formado por la adición de dos grupos pivaloilo a la molécula de adrenalina y que permite administrar adrenalina en aquellas situaciones de intolerancia a la misma. La **apraclonidina** y la **brimonidina** se consideran como alternativas, solas o asociadas a otros fármacos, en el tratamiento del incremento de la presión intraocular.

Los fármacos adrenérgicos vasoconstrictores (oximetazolina, fenilefrina y nafazolina) se pueden utilizar en administración ocular tópica con objetivos anticongestivos, pero están contraindicados en el glaucoma de ángulo estrecho y, si se absorben, podrían complicar las alteraciones cardiovasculares y el hipertiroidismo.

8. Aplicaciones en el sistema nervioso central

Por su acción estimulante, la anfetamina y los fármacos afines son útiles en el tratamiento de ciertos *cuadros narcolépticos* (v. cap. 27, apartado II, B, 1).

La **dextroanfetamina**, el **metilfenidato** y la **guanfacina** se emplean también en los *trastornos por déficit de atención e hiperactividad* (v. cap. 34). Debe considerarse la posibilidad de que la **anfetamina** y análogos produzcan dependencia y tolerancia, ampliamente explicadas en el capítulo 33. Se deberá valorar y controlar la posible aparición de efectos cardiovasculares (hipertensión arterial, taquicardia y miocardiopatía hipertrófica).

La **clonidina** y la **lofexidina** son fármacos agonistas α_2-adrenérgicos utilizados en el tratamiento del *síndrome de abstinencia* a opioides (v. cap. 33). La capacidad de la clonidina para estimular la liberación de *hormona del crecimiento* es utilizada como prueba de estudio de la capacidad de liberación de dicha hormona por parte de la hipófisis (v. cap. 49). Otros agonistas α_2-adrenérgicos, como la **tizanidina,** se emplean en el tratamiento de la *espasticidad* (v. cap. 30). La acción *analgésica* de la clonidina por vía espinal se utiliza principalmente en asociación con anestésicos locales o con opioides, a la dosis de 3-7 μg/kg.

9. Inhibición de las contracciones uterinas

Se emplean diversos β_2-adrenérgicos, cuya aplicación y utilidad se explican en el capítulo 50. En la administración de estos fármacos siempre deberán tenerse presentes las posibles contraindicaciones para la administración de fármacos β-adrenérgicos (hipertensión arterial, preeclampsia, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, etc.). También deberán valorarse los probables efectos sobre el feto, como taquicardia, hipotensión, hipoglucemia e hipocalcemia.

10. Trastornos urológicos

En el control de los esfínteres de la vejiga urinaria, los receptores α-adrenérgicos desempeñan un importante papel. En aquellas situaciones de disfunción de los esfínteres con incontinencia urinaria donde el tratamiento quirúrgico no es posible, se ha propuesto el uso de efedrina, seudoefedrina o fenilpropanolamina. La fenilefrina y el metaraminol se utilizan en el tratamiento del priapismo.

11. Fármacos adrenérgicos durante la lactancia

Algunos fármacos de naturaleza adrenérgica están contraindicados durante los períodos de lactancia, debido a la facilidad de su paso a la leche materna. Tal es el caso de la anfetamina y de la efedrina. Se trata de fármacos capaces de generar en el niño síntomas de irritabilidad e insomnio. También debiera considerarse que los inhibidores de la MAO son fármacos capaces de suprimir la lactogénesis.

IV. Sistema dopaminérgico

1. Características generales

Además de ser la precursora de la noradrenalina, la dopamina se comporta como neurotransmisor independiente en el sistema

nervioso central y periférico. Estas neuronas carecen de dopamina-β-hidroxilasa, por lo que la cadena de *síntesis* de catecolaminas termina en la de dopamina. Los mecanismos de *almacenamiento, liberación* y *recaptación* son similares a los descritos para la noradrenalina y la adrenalina, si bien el mecanismo de recaptación depende de una proteína transportadora específica denominada DAT o SLC6A3, y cuya actividad no es inhibida por los antidepresivos tricíclicos, sino por fármacos como la cocaína (fig. 16-13) y el bupropión.

En la terminación sináptica, la dopamina sufre la *metabolización* por la MAO (fig. 16-14), convirtiéndose en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). La dopamina liberada es transformada por la COMT en 3-metoxitiramina, la cual es posteriormente metabolizada por la MAO en ácido 3-metoxi-4-hidro-xifenilacético o ácido homovanílico (AHV). El DOPAC puede convertirse también en AHV al ser atacado por la COMT.

Las neuronas dopaminérgicas se localizan preferentemente en el SNC, dando origen a varios sistemas entre los que destaca el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberoinfundibular (v. cap. 25). A nivel periférico, la localización de células dopaminérgicas ha sido mucho más tardía e imprecisa. Algunas no tienen carácter neuronal, como las células cromafines. Las neuronas dopaminérgicas se localizan en la cadena de ganglios simpáticos, en particular en los ganglios tributarios de vías simpáticas que inervan el riñón y las extremidades inferiores y, en menor grado, en ganglios más superiores que inervan el tracto gastrointestinal. La dopamina constituye la señal neuroquímica utilizada por los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo para el control del nivel de oxigenación de la sangre.

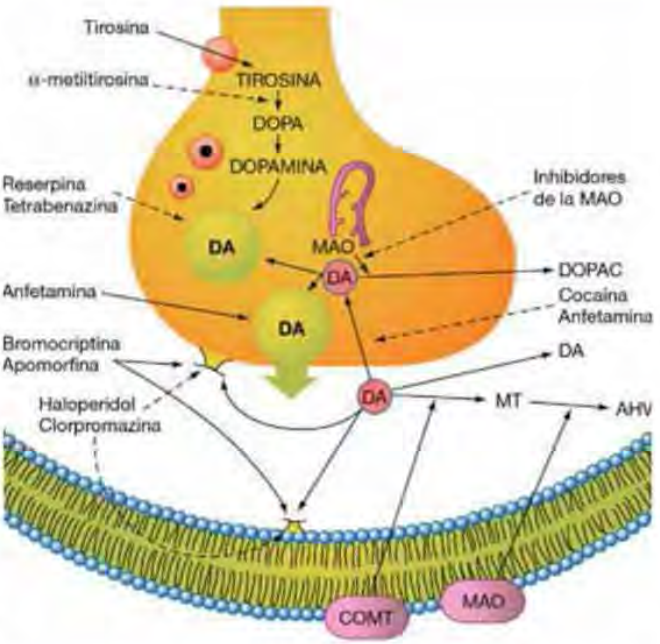


Figura 16-13 Terminación nerviosa dopaminérgica y mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de dopamina. Se indican los lugares de acción donde actúan algunos fármacos. La línea discontinua indica inhibición o antagonismo. AHV: ácido homovanílico; COMT: catecol-O-metil-transferasa; DA: dopamina; MAO: monoaminooxidasa; MT: metoxitiramina.

2. Receptores dopaminérgicos

La división más aceptada entre los receptores dopaminérgicos se basa en los diferentes patrones farmacológicos de afinidad de los denominados receptores dopaminérgicos D_1 y D_2. Posteriormente, y mediante patrones moleculares, se han descrito los receptores D_5, cuyo perfil farmacológico es similar al del receptor D_1, y los receptores D_3 y D_4, con perfiles farmacológicos próximos al del receptor D_2.

Los receptores D_1 están asociados a la activación de la adenilil ciclasa y el consiguiente aumento del AMPc (tabla 16-5). Se encuentran en diversos núcleos y áreas del SNC donde desempeñan un importante papel en el control de la actividad motora por el sistema extrapiramidal. También se localizan en la glándula paratiroides, cuya estimulación produce la liberación de la hormona. Sus principales antagonistas pertenecen al grupo de los neurolépticos o antipsicóticos (v. cap. 31); de ellos, las fenotiazinas y los tioxantenos antagonizan la activación de la adenilil ciclasa con potencia nM, mientras que las butirofenonas lo hacen a concentración μM y las benzamidas no la antagonizan.

Los receptores D_2 están asociados a la inhibición de la adenilil ciclasa o a la apertura de canales de K^+ que provoca hiperpolarización. Se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC, con localización preferente en los núcleos caudado y putamen (v. tabla 16-5). Se presentan como lugares de alta afinidad para fármacos agonistas y antagonistas del tipo de las butirofenonas, las benzamidas y las fenotiazinas (rango nM). Es característica su presencia en las células mamotrofas de la hipófisis anterior, donde su activación inhibe la secreción de prolactina.

Existen dos isoformas del receptor D_2, denominadas D_{2S} y D_{2L} y codificadas por el mismo gen. Se ha sugerido que el receptor de la dopamina D_{2L} actuaría como receptor mayoritariamente postsináptico, mientras que el D_{2S} se correspondería al receptor presináptico.

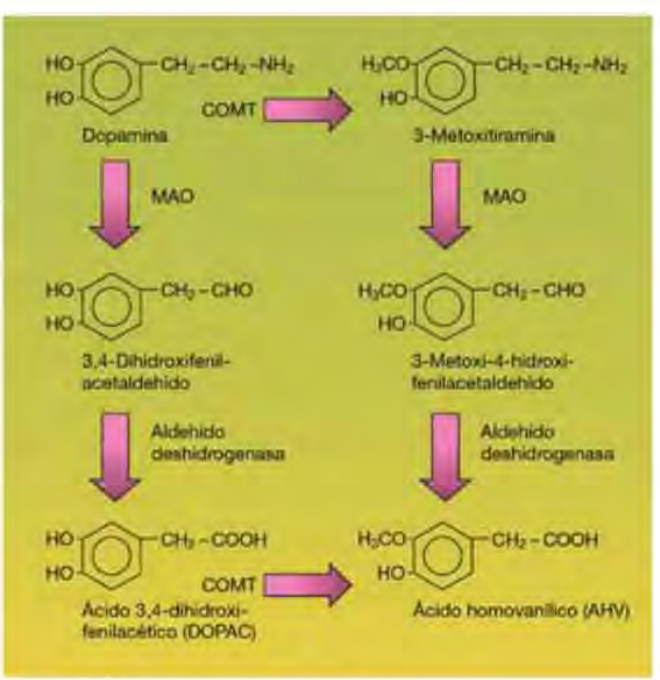


Figura 16-14 Metabolismo de la dopamina.

Los receptores D_3 están asociados a la adenilil ciclasa de forma inhibitoria, son reconocidos por fármacos neurolépticos y presentan similitud con los receptores D_2. Su localización preferente en el SNC se circunscribe a los islotes de Calleja y el núcleo *accumbens*. No se conocen sus particularidades funcionales, y su afinidad por la dopamina es 20 veces superior a la de su homólogo, el receptor D_2 (v. tabla 16-5).

Tabla 16-5 Características farmacológicas, bioquímicas y moleculares de los subtipos de receptores dopaminérgicos

Grupo del receptor dopaminérgico D_1		
	Receptor D_1	**Receptor D_5**
Localización exclusiva		
	Paratiroides	
Localización abundante en el SNC		
	Neoestriado	Hipotálamo Hipocampo
Agonistas		
	SKF38393 Fenoldopam	SKF38393
Antagonistas		
	SCH23390	SCH23390
Sistema efector		
	G_s	G_s
Gen y localización		
	DRD1; cromosoma 5, 446 aa	*DRD5;* cromosoma 4, 477 aa
Afinidad por la dopamina		
	Micromolar	Submicromolar

Grupo del receptor dopaminérgico D_2		
Receptor D_2	**Receptor D_3**	**Receptor D_4**
Localización exclusiva		
Hipófisis anterior		
Localización abundante en el SNC		
Neoestriado	Paleoestriado	Corteza frontal
Agonistas		
Bromocriptina	Bromocriptina 7-OH-DA	
Antagonistas		
Haloperidol		Clozapina
Sistema efector		
$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Gen y localización		
DRD2; cromosoma 11, 414 (D2S); 443 (D2L)	*DRD3;* cromosoma 3, 400 aa	*DRD4;* cromosoma 11, 467 aa
Afinidad por la dopamina		
Micromolar	Submicromolar	Submicromolar

aa: aminoácidos.

El receptor D_4 presenta ciertas peculiaridades farmacológicas, como la especial afinidad que por él tiene el neuroléptico atípico clozapina. Su localización preferente en áreas corticales contrasta con la localización estriatal de su homólogo, el receptor D_2.

La localización de los receptores es tanto postsináptica como presináptica. Su estructura molecular es similar a la de los adrenoceptores. Son todos ellos GPCR, con acción estimuladora (D_1 y D_5) o inhibidora (D_2, D_3 y D_4).

En la periferia, existen también receptores dopaminérgicos. Los receptores D_2 se localizan, en buena parte, en terminaciones simpáticas posganglionares de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), membrana nictitante, bazo y conducto deferente. Su activación produce inhibición de la liberación de noradrenalina y, por lo tanto, reducción de la actividad simpática. Los receptores de la familia D_1 se encuentran asociados a la fibra muscular lisa de algunos vasos (p. ej., renales), a las células yuxtaglomerulares y a los túbulos renales. Los receptores dopaminérgicos situados sobre los vasos y a la altura del corazón podrían corresponderse al tipo D_5, pero, como se ha señalado, este receptor todavía es farmacológicamente indistinguible del receptor D_1.

Existen también receptores dopaminérgicos en los ganglios simpáticos. En el aparato digestivo, los agonistas y antagonistas dopaminérgicos producen claros efectos, que se deben a interacción con receptores dopaminérgicos o con receptores de otras clases (p. ej., adrenoceptores, receptores 5-HT, etc.) por los que también presentan afinidad. Los efectos eméticos de los agonistas dopaminérgicos se deben a su actividad sobre el área postrema, mediada a través de receptores D_2 (v. cap. 43).

3. Acciones farmacológicas periféricas

Las acciones de la dopamina son complejas porque activa con baja afinidad a los receptores α y β_1-adrenérgicos, con escaso o nulo efecto sobre β_2, a la vez que activa sus receptores dopaminérgicos. Además, la estimulación de receptores D_2 presinápticos puede originar una inhibición indirecta de la actividad simpática. Por todo ello, la acción resultante es variable y muy dependiente de la dosis, la vía de administración y la especie animal en que se estudie.

3.1. Efectos cardiovasculares

A dosis bajas (0,5 μg/kg/min), la dopamina provoca vasodilatación renal, mesentérica, cerebral y coronaria sin modificaciones en los lechos vasculares musculoesqueléticos. En el túbulo renal inhibe la reabsorción de Na^+ y aumenta la diuresis. Estos efectos son mediados por la estimulación directa de receptores D_1. A estas dosis, inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y puede ocasionar hipotensión y bradicardia como consecuencia de la actividad sobre receptores D_2, siendo este efecto ampliamente estudiado con fines terapéuticos, para controlar la hipertensión arterial o para aliviar la insuficiencia cardíaca congestiva. A dosis más elevadas (2-4 μg/kg/min), la dopamina aumenta la contractilidad y frecuencia cardíacas mediante el estímulo de receptores β_1-adrenérgicos (v. cap. 35, apartado III, A, 2). Esta taquicardia puede quedar oculta por los efectos bradicardizantes mediados a través del estímulo sobre receptores D_2.

A dosis algo más elevadas (4-5 μg/kg/min), la dopamina puede provocar vasoconstricción por estímulo de α-adrenoceptores, y, en estados de *shock*, son necesarias dosis aún superiores para conseguir estos mismos efectos (alrededor de 20 μg/kg/min).

3.2. Otras acciones

En los ganglios simpáticos, la dopamina inhibe o modera la transmisión ganglionar, aunque la activación de algunos receptores presenta un componente facilitador. En el tracto gastrointestinal produce efectos excitadores e inhibidores, tanto sobre la actividad del músculo liso como sobre la secreción exocrina. Los efectos inhibidores de la motilidad (relajación o inhibición de la contracción espontánea) son más apreciables en el tercio inferior del esófago, el estómago, el intestino delgado y el grueso, pero, como ya se ha indicado, no está claro si se debe a activación de receptores dopaminérgicos. En cuanto a la actividad secretora, la acción de la dopamina se manifiesta sobre la secreción exocrina del páncreas.

4. Agonistas dopaminérgicos

Pertenecen a muy diversas clases químicas y existe una complejísima relación entre estructura y actividad, según el tipo de receptor considerado, el modelo farmacológico en que se estudie, las condiciones experimentales, etc. Muchos de ellos contienen en su molécula el esqueleto fundamental de la estructura dopamínica. En general, se trata de fármacos pocos selectivos dentro de las subfamilias de receptores D_1/D_5 y $D_2/D_3/D_4$.

La **dopamina** y sus derivados directos por sustitución en el átomo de nitrógeno, en la cadena lateral o en el anillo: **epinina** *(N-metil-DA)* y su profármaco **ibopamina,** y derivados N-disustituidos (p. ej., **dopexamina**) pertenecen al grupo de las feniletilaminas

Los derivados ergóticos (**bromocriptina, cabergolina, lisurida** y **pergolida**) presentan una selectividad por los receptores D_2 y D_3 frente al D_1 (v. tabla 30-3) Poseen acción agonista pura o parcial, según el tipo de receptor. La **apomorfina** y la **N-propilnorapomorfina** presentan escasa selectividad entre receptores D_1 y D_2. Por el contrario, los agonistas **ropinirol** y **pramipexol** poseen mayor afinidad por los receptores D_3 que por los D_2, siendo inactivos sobre receptores D_1. Tienen interés en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y, en el caso del **ropinirol,** también en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Similar indicación posee la **rotigotina,** diseñada para administración vía parche transdérmico (v. cap. 30). El **fenoldopam** es un fármaco selectivo para los receptores D_1 utilizado en el ámbito cardiovascular.

5. Antagonistas dopaminérgicos

Las principales familias pertenecen a los grupos de fármacos denominados antipsicóticos (v. cap. 31). Las *fenotiazinas* y los *tioxantenos* son antagonistas inespecíficos, las *benzamidas* (**sulpirida** y **raclopirida**) y las *benzazepinas* (**olanzapina, risperidona, clozapina**) bloquean más selectivamente los receptores D_2, D_3 y, en el caso de la clozapina, los receptores D_4; las *butirofenonas* ocupan una posición intermedia y los fármacos *SCH23390* y *SCH39166* se comportan como antagonistas D_1.

6. Aplicaciones terapéuticas

6.1. Aplicaciones periféricas

a) *Agonistas.* La dopamina se utiliza por vía intravenosa para incrementar el gasto cardíaco en situaciones de *bajo gasto,* aprovechando su capacidad para estimular los adrenoceptores (v. cap. 35). Sobre los otros fármacos adrenérgicos tiene la ventaja de producir vasodilatación renal. En ocasiones, para evitar los efectos α-adrenérgicos, se asocia dopamina con vasodilatadores o antagonistas α-adrenérgicos.

b) *Antagonistas.* Algunos antagonistas dopaminérgicos, en particular las benzamidas y los derivados de butirofenonas, sirven para mejorar importantes aspectos de la *motilidad gastrointestinal* y el vómito (v. cap. 43).

6.2. Aplicaciones centrales

a) *Agonistas*. Puesto que la dopamina no atraviesa la BHE, se utiliza su precursor, la L-dopa, en el tratamiento de la *enfermedad de Parkinson* y otras enfermedades de los *ganglios basales* del cerebro que cursan con movimientos anormales (v. cap. 30). Además, para evitar la transformación de L-dopa en dopamina en tejidos periféricos, se administra en asociación con inhibidores de la L-dopa-descarboxilasa (benserazida o carbidopa); para reducir su metabolismo por la MAO B, se utilizan los inhibidores específicos selegilina o rasagilina, y para paliar su metabolización por la COMT, se emplean los inhibidores entacapona o tolcapona. Con el mismo fin, se emplean agonistas dopaminérgicos, tales como pramipexol, ropinirol y rotigotina. Los derivados ergóticos están en desuso debido a la aparición de valvulopatías (v. cap. 30). Por su capacidad de inhibir la secreción de *prolactina*, se utilizan agonistas dopaminérgicos ergóticos (bromocriptina, cabergolina, quinagolida) para suprimir la lactación, para mejorar cuadros de esterilidad y en el tratamiento de *tumores hipofisarios* (v. cap. 49). También se emplean para reducir la inhibición de la somatotropina en la *acromegalia* (v. cap. 49).

b) *Antagonistas*. Los antagonistas dopaminérgicos se emplean en diversas *alteraciones psiquiátricas* (v. cap. 31), en la *neuroleptoanestesia* (v. cap. 28), en el tratamiento de los *vómitos* (v. cap. 43) y en ciertas enfermedades que cursan con *movimientos anormales* (p. ej., coreas; v. cap. 30).

BIBLIOGRAFÍA

Alexander SPH, Mathie A, Peters JA, editors. Guide to receptors and channels. Br J Pharmacol 2011;164(Suppl 1).

Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 2002;415:198-205.

Bülbring E, Tomita T. Catecholamine action on smooth muscle. Pharmacol Rev 1987;39:49-96.

Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. Ann Rev Neurosci 1987;10:19-40.

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock. A meta-analysis. Crit Care Med 2012;40:725-30.

Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland: Sinauer Associates; 1997.

Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:681-98.

García AG, García de Diego AM, Gandía L, Borges R, García-Sancho J. Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. Physiol Rev 2006;86:1093-131.

Goldstein DS, Eisenhofer G, McCarty R, editors. Catecholamines: bridging basic science with clinical medicine. New York: Academic Press; 1998.

Jahn R, Fasshauer. Molecular machines governing exocytosis of synaptic vesicles. Nature 2012;490:201-7.

Kobilka BK. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. Trends Pharmacol Sci 2011;32:213-8.

Kuhar MJ, Minneman K, Muly EC. Catecholamines. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic Neurochemistry. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Academic Press; 2006.

Manito N, Kaplinsky EJ, Pujol R. Tratamiento inotrópico en la insuficiencia cardíaca. Med Clin (Barc) 2004;122:269-74.

Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2012;33:1058-66.

Piascik MT, Perez DM. α_1-Adrenergic receptors: new insights and directions. J Pharmacol Exp Ther 2001;298:403-10.

Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet 2011,;378:704-12.

Shih JC, Chen K, Ridd M. Monoamine oxidase: from genes to behavior. Annu Rev Neurosci 1999;22:197-217.

Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389-99.

Small KM, McGraw DW, Ligget SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381-411.

Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. Prog Neurobiol 2005;75:406-33.

Trendelenburg U, Weiner N, editors. Catecholamines I y II. Handbook of Experimental Pharmacology. Vols. 90/1 y 90/2. Berlin: Springer; 1988.

Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. Pharmacol Rev 1985;37:165-216.

Capítulo 17

Fármacos que modifican la actividad simpática

J.J. Meana y J.A. García-Sevilla

Dada la trascendente participación del sistema simpático en numerosas funciones del organismo, su modificación mediante fármacos produce efectos que son aprovechados con fines terapéuticos. La interferencia sobre la actividad simpática se realiza por dos mecanismos fundamentales: *a)* bloqueo de los α y β-adrenoceptores, y *b)* manipulación de la dinamicidad de la terminación noradrenérgica.

Puesto que, en diversos capítulos, se estudian estos fármacos de acuerdo con los problemas patológicos que pueden aliviar, nos limitamos, por razones de coherencia didáctica, a ofrecer en una visión de conjunto sus posibilidades farmacológicas de acción.

I. Antagonistas de los α-adrenoceptores

A. Conceptos generales

1. Concepto, mecanismo de acción y clasificación

Son sustancias de gran heterogeneidad estructural (fig. 17-1) que muestran afinidad estereoquímica por los α-adrenoceptores e inhiben tanto la actividad simpática endógena en su manifestación α-adrenérgica, como la acción de los fármacos agonistas α-adrenérgicos. La afinidad de estos fármacos por los α-adrenoceptores puede no ser selectiva, de forma que algunos de ellos ocupan también receptores de otra naturaleza. Es el caso de derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno (ergóticos), que ocupan también receptores dopaminérgicos y serotonérgicos, y de los neurolépticos (v. cap. 31), que también bloquean receptores dopaminérgicos. Además, algunos bloqueantes α-adrenérgicos se comportan como agonistas parciales: estimulan o bloquean el receptor α-adrenérgico en función de la existencia y concentración de otros agonistas con mayor o menor actividad intrínseca que ellos mismos.

Al distinguir dos familias de α-adrenoceptores, se han diferenciado también antagonistas con mayor afinidad por uno u otro subtipo, si bien el mayor fruto terapéutico se obtiene del bloqueo de los receptores α_1, por lo que son los más utilizados.

El bloqueo de los receptores α puede ser de dos tipos: reversible e irreversible; los antagonistas reversibles se disocian del receptor, mientras que los irreversibles no lo hacen u ocasionan alteraciones irreversibles en el receptor, inutilizándolo. En consecuencia, el bloqueo de los primeros es vencible por los agonistas, pero el de los segundos es prolongado y no vencible: en ciertos aspectos, se comporta como un antagonismo no competitivo (v. cap. 2). En la tabla 17-1 se expone una clasificación funcional de los principales fármacos.

2. Consecuencias generales del bloqueo α_1

2.1. Efectos cardiovasculares

Debido al protagonismo de la actividad α-adrenérgica en el mantenimiento del tono vascular arterial y venoso, los efectos predominantes de los bloqueantes α se aprecian en el sistema cardiovascular. Dependiendo de si el bloqueo predomina sobre el territorio arteriolar o venoso, predominará, respectivamente, la reducción de las resistencias periféricas y, en consecuencia, la poscarga del corazón, o la reducción del retorno venoso con repercusión sobre la precarga.

La reducción de las resistencias periféricas por bloqueo α_1-adrenérgico provoca hipotensión y taquicardia refleja; al ser esta un efecto β, no resulta bloqueada. Los bloqueantes que también antagonizan los receptores α_2 presinápticos en las terminaciones simpáticas del corazón, al facilitar la liberación de noradrenalina, potenciarán la taquicardia refleja y aumentarán la fuerza de contracción. Este incremento reflejo del tono simpático activará, además, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose retención de sodio y agua. En consecuencia, se puede apreciar un aumento del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo en el territorio muscular, la piel, las mucosas (p. ej., congestión nasal) y el área esplácnica, tanto mayor cuanto más vasoconstricción de carácter simpático exista previamente (estados hipovolémicos, ortostatismo, etc.).

La reducción en el retorno venoso implica una disminución de la precarga y, en consecuencia, del gasto cardíaco. Si la reducción en el retorno es grande, se puede provocar hipotensión postural, que estará agravada por la pérdida de respuesta al reflejo compensador vasoconstrictor.

Los antagonistas de los α-adrenoceptores producen, de manera específica, el fenómeno denominado inversión de la respuesta a la adrenalina, ya que, al bloquear la actividad α_1, se mantiene su actividad β_2 vasodilatadora; en cambio, solo reducen o inhiben (pero no invierten) la respuesta hipertensora a la noradrenalina.

2.2. Otros efectos

Entre los efectos no cardiovasculares, destacan los que producen al bloquear los α-adrenoceptores en el complejo formado por vejiga urinaria, próstata y uretra proximal: inhiben la contracción del trígono, el esfínter vesical y el músculo liso de la uretra proximal y prostática; de este modo, facilitan la micción en pacientes con hipertrofia prostática benigna o con disfunción vésico-próstato-uretral. El adrenoceptor del subtipo α_{1A} predomina en el músculo liso de esta unidad funcional, lo que facilita una acción farmacológica de los antagonistas más selectiva que evita las acciones cardiovasculares, asociadas también a los subtipos α_{1B} y α_{1D}. Inhiben también la eyaculación, reducen la sudoración simpática y facilitan la congestión nasal. Los antagonistas de los

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

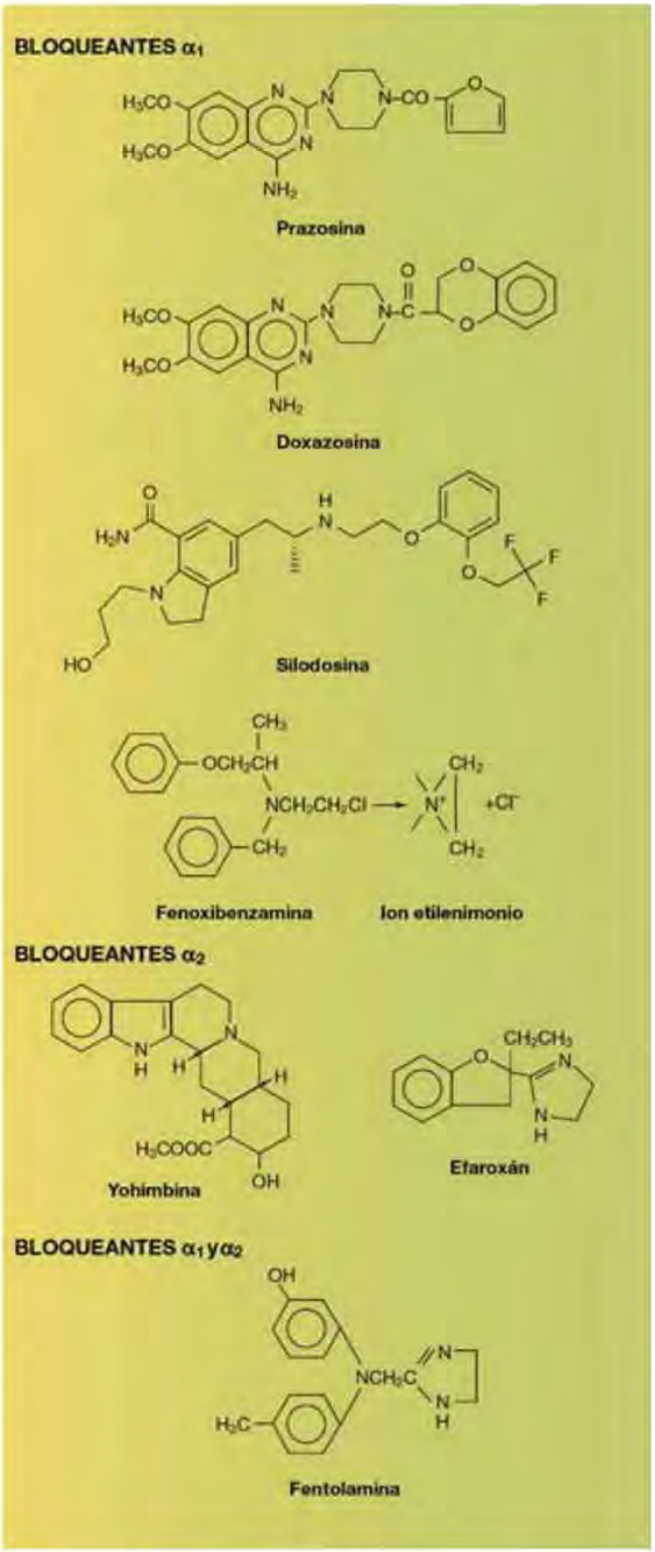


Figura 17-1 Fármacos antagonistas de los α-adrenoceptores.

α_1-adrenoceptores bloquean el estímulo adrenérgico sobre la lipoproteinlipasa, responsable del incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y del catabolismo de triglicéridos. También incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (v. cap. 55).

Tabla 17-1 Clasificación de los antagonistas α-adrenérgicos en función del tipo de bloqueo

1. Antagonistas α_1-adrenérgicos
a) Bloqueo reversible
Quinazolinas: prazosina, doxazosina, trimazosina, terazosina, tamsulosina y alfuzosina
Imidazolinas: fentolamina y tolazolina (similar actividad antagonista α_2)
Ergóticos: ergotamina, LSD25 y derivados
Indoles: indoramina y silodosina
Varios: urapidilo, corinantina, ketanserina y algunos neurolépticos
b) Bloqueo irreversible
Haloalquilaminas: fenoxibenzamina y dibenamina (cierta actividad antagonista α_2)
Imidazolinas: cloroetilclonidina
Varios: prazobind
2. Antagonistas α_2-adrenérgicos
a) Bloqueo reversible
Indolalquilaminas: yohimbina y rauwolscina
Imidazolinas: idazoxán, efaroxán, midaglizol, imiloxán y atipamezol
Varios: mirtazapina y delecuamina
b) Bloqueo irreversible
Varios: benextramina y EEDQ (similar actividad antagonista α_1)
3. Antagonistas α y β-adrenérgicos
Varios: labetalol y carvedilol

3. Consecuencias generales del bloqueo α_2

La farmacología del antagonismo α_2 carece de fármacos para uso clínico en la especie humana. El bloqueo de los α_2-adrenoceptores presinápticos incrementa la liberación de noradrenalina y de serotonina, que en el SNC puede significar un potencial efecto antidepresivo. Asimismo, el bloqueo de los α_2-adrenoceptores postsinápticos vasculares (arterias y venas) favorece la vasodilatación con un claro potencial antihipertensor. El bloqueo α_2 central puede significar un incremento en el tono del centro vasomotor, así como antagonizar la acción sedante-anestésica de agonistas α_2. En el páncreas, puede incrementar la secreción de insulina al antagonizar el mecanismo adrenérgico inhibidor.

B Acciones específicas de los principales bloqueantes α

1. Quinazolinas

La más representativa es la **prazosina** (v. fig. 17-1). Bloquea de manera selectiva y con gran potencia los diferentes subtipos

de receptores α_1. En consecuencia, produce vasodilatación arteriolar y venosa, que originan reducción de la poscarga y la precarga cardíacas, con escasa reacción taquicardizante. La hipotensión postural, en cambio, puede ser muy intensa, sobre todo tras la primera dosis y, en especial, en pacientes de edad avanzada, probablemente por reducción en la sensibilidad del arco reflejo. Sus propiedades farmacológicas como hipotensor se estudian con detalle en el capítulo 39.

Doxazosina (v. fig. 17-1) y **terazosina** son análogos estructurales de la prazosina con selectividad similar para los receptores α_1, pero con $t_{1/2}$ y duración del efecto más prolongadas ($t_{1/2}$ de 10-18 h para la terazosina), lo que permite la prescripción en dosis única diaria, frente a la prazosina, que debe administrarse cada 8 h. Presentan, además, un período de latencia más prolongado para la instauración del efecto hipotensor, lo cual se ha relacionado con su menor tendencia a producir hipotensión postural.

Alfuzosina, tamsulosina y silodosina (v. fig. 17-1) son bloqueantes del α_1-adrenoceptor con cierta selectividad de acción sobre el tracto urinario inferior. Tamsulosina y, especialmente, silodosina presentan mayor selectividad por el subtipo α_{1A}, muy representado en el complejo urinario, frente al subtipo α_{1B}. Inhiben la contracción de la cápsula prostática, del trígono vesical y del músculo liso de la uretra proximal. En consecuencia, reducen la sintomatología de la hipertrofia prostática benigna y otras entidades de naturaleza urológica con menos efectos cardiovasculares, aunque la frecuencia de disfunción eyaculatoria se incrementa. La alfuzosina tiene una biodisponibilidad del 64%, se une a proteínas plasmáticas en el 87%, es ampliamente metabolizada en metabolitos inactivos por el CYP3A4 —lo que puede suponer el origen de interacciones—, y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 3-5 h. La dosis habitual es de 2,5 mg/8 h, pero hay formas de liberación retardada que permiten administrarla cada 12 o 24 h. La tamsulosina es metabolizada por CYP, su $t_{1/2}$ es de 9-13 h, lo que permite, en su presentación de liberación retardada, una administración de 0,4 mg/12-24 h. La silodosina es metabolizada principalmente por UGT2B7 y se administra a la dosis de 4-8 mg/día; su principal efecto secundario es la eyaculación retrógrada (28%). A las dosis habituales, no tienen efectos colaterales importantes sobre la presión arterial, si bien se recomienda vigilar el efecto de la primera dosis.

2. Imidazolinas

La **fentolamina** (v. fig. 17-1) bloquea de forma similar los receptores α_1 y α_2; en consecuencia, junto con la actividad vasodilatadora, se produce taquicardia, a la que contribuyen los siguientes factores: respuesta refleja, facilitación de la liberación de noradrenalina y estimulación directa sobre el corazón. Ocupa, además, receptores diversos: es agonista indirecto, por liberar histamina de los mastocitos, de receptores histamínicos H_1 y H_2 (de ahí el aumento de la secreción gástrica), activa receptores colinérgicos muscarínicos (estimulación de la motilidad gastrointestinal) y es antagonista de receptores serotonérgicos.

Se absorbe mal por vía gastrointestinal y atraviesa mal la BHE. Sus principales reacciones adversas son: hipotensión, taquicardia, arritmias, aumento de secreción gástrica y diarrea. Ya no está disponible en España.

3. Derivados ergóticos

3.1. Características químicas

Los ergóticos son un conjunto de alcaloides naturales del hongo *cornezuelo del centeno* y sus derivados sintéticos y semisintéticos. Poseen el anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido *d-lisérgico* por adición de un grupo carboxílico en la posición 8. Del ácido lisérgico derivan dos grandes grupos: *a)* amidas simples que poseen un grupo carboxamida: **dietilamida de ácido lisérgico** (LSD25) y **ergometrina**, y *b)* alcaloides peptídicos en los que el nitrógeno del grupo carboxamida forma parte de una compleja porción tripeptídica con estructura cíclica: **ergotamina** o complejo de la **ergotoxina** (ergocristina, ergocriptina y ergocornina).



Figura 17-2 Estructura de la ergolina que contiene *(en trazado grueso)* el esqueleto de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina.

Existe un amplio número de derivados sintéticos y semisintéticos. Destacan, con interés terapéutico, las amidas simples, como **metilergometrina, lisurida, cabergolina y metisergida,** y los alcaloides peptídicos, como **dihidroergotamina, dihidroergotoxina y bromocriptina.**

3.2. Características generales

La estructura química de la ergolina contiene el esqueleto de tres neurotransmisores fundamentales: la dopamina, la noradrenalina y la serotonina (5-hidroxitriptamina) (fig. 17-2). Esto explica que muchos ergóticos presenten afinidad variable por los receptores correspondientes y que, en su interacción, puedan comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de estos tres tipos de receptores. De ello se deduce que la actividad farmacológica es enormemente compleja. A ello se suma la particular afinidad por diversos tejidos, incluido el SNC, en función de las peculiaridades farmacocinéticas de cada compuesto. A pesar de estas abigarradas acciones farmacológicas, para cada compuesto suelen predominar unos efectos determinados, por lo que cada uno ocupa un lugar particular en la actividad terapéutica. En general, las amidas simples carecen de afinidad por los α-adrenoceptores, en contraste con los alcaloides peptídicos naturales y sus derivados dihidrogenados.

3.3. Ergotamina y dihidroergotamina

Son agonistas parciales en los α-adrenoceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT (v. cap. 20, apartado III, B, 2.3). En consecuencia, pueden comportarse como bloqueantes α en situaciones y sistemas sometidos a estimulación simpática, al mismo tiempo que producen vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial. Pero parte de esta actividad vasoconstrictora se debe también a la activación de receptores serotonérgicos. Así pues, son capaces de producir vasoconstricción y, al mismo tiempo, antagonizar la provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina.

Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña. Sin embargo, su acción es más compleja y en ella interviene la activación de receptores 5-HT_{1D}, por lo que la dihidroergotamina tiene alta afinidad. Estos receptores están situados en terminaciones sensoriales del trigémino y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos (v. cap. 20). La ergotamina y, en menor medida, la dihidroergotamina estimulan además otros órganos con fibra muscular lisa, como el intestino y el útero, y activan la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, provocando náuseas y vómitos.

La absorción por vía gastrointestinal de la *ergotamina* presenta una biodisponibilidad del 5%, con un t_{max} de 2 h; los niveles máximos alcanzados varían mucho de un individuo a otro. La absorción se acelera por la presencia de

cafeína, a la que se asocia con frecuencia en preparados comerciales, y por fármacos procinéticos. Se absorbe también por vía rectal, pero de manera irregular. La $t_{1/2\beta}$ es de 16-31 h. El efecto clínico terapéutico tarda unas 5 h en alcanzar su máximo cuando la absorción es oral, acortándose el tiempo por vía parenteral.

Las reacciones adversas son fundamentalmente de carácter vascular: espasmos arteriales que, en situaciones crónicas, terminan por lesionar la íntima, parestesias, dolor torácico, calambres musculares y crisis anginosas. El *ergotismo crónico* por adicción se caracteriza por la aparición de cefaleas de rebote y extremidades frías que pueden terminar en gangrena. Pueden producirse diarreas, náuseas y vómitos; los vómitos se controlan bien con benzamidas (v. cap. 43). La ergotamina no se debe administrar en mujeres embarazadas, pacientes hipertensos o con otros problemas cardiovasculares y, como norma general, en personas mayores de 55-60 años. Los ergóticos no deben administrarse de forma continuada por la posibilidad de provocar ergotismo o cefaleas de rebote.

3.4. Otros ergóticos

Ergometrina y **metilergometrina** poseen escasa acción bloqueadora α; tienen, en cambio, gran actividad constrictora sobre la fibra lisa uterina y se utilizan para el control de la hemorragia posparto (v. cap. 50).

Bromocriptina, cabergolina y **lisurida** destacan, principalmente, por su capacidad para estimular receptores dopaminérgicos, y como tales se describen en los capítulos 16, 30 y 49.

4. Varios

En este apartado destaca el **urapidilo,** que presenta una estructura química diferente de la de la prazosina y añade a su efecto antagonista α_1 periférico un efecto hipotensor de origen central. El urapidilo posee, además, un moderado efecto antagonista β_1 que podría justificar, junto con su efecto central, la tendencia que presenta a provocar bradicardia. Su utilización está restringida a situaciones de urgencia hipertensora o control perioperatorio, siempre por vía parenteral. La **yohimbina** (v. fig. 17-1) es un antagonista competitivo sobre α_2-adrenoceptores que se ha utilizado en ciertas formas de disfunción sexual masculina, en la neuropatía diabética y en la hipotensión postural. No está disponible en España. La **mirtazapina** es un antagonista de los α_2-adrenoceptores desarrollado como antidepresivo (v. cap. 32). El **atipemazol** es un antagonista selectivo de los α_2-adrenoceptores que se utiliza en clínica veterinaria (y en investigación animal) para recuperar al animal de la sedación/anestesia provocada por el agonista α_2 dexmetomidina. La **indoramina** es un antagonista α_1-adrenérgico con actividad sobre otros receptores como histamina H_1 y serotonérgicos. Aunque es eficaz como antihipertensor, presenta un perfil farmacocinético (biodisponibilidad variable, metabolitos activos) y de efectos adversos (sedación, sequedad de mucosas, dificultad de eyaculación) que dificulta su uso clínico; no está comercializada en España.

5. Antagonistas irreversibles

La **fenoxibenzamina** (v. fig. 17-1) produce un bloqueo de los receptores α_1 y α_2 en dos fases: primero, de carácter reversible y, después, irreversible, de duración muy prolongada por su capacidad para unirse en forma covalente a los receptores α previa formación del ion etilenimonio. En consecuencia, la recuperación de funcionalidad α-adrenérgica dependerá de la síntesis de nuevos receptores. Su especificidad por los dos subtipos de receptores α es intermedia entre la de la prazosina y la de la fentolamina. Se comporta también como antagonista de otros receptores: dopaminérgicos, serotonérgicos, histamínicos H_1 y colinérgicos muscarínicos. Inhibe parcialmente los procesos de captación activa de noradrenalina y otras aminas. Como consecuencia de la acción bloqueadora α, la hipotensión puede ser acusada, tanto más cuanto más contribuya el tono simpático endógeno al mantenimiento de la presión arterial.

Por vía gastrointestinal, la biodisponibilidad es del 20-30%. Por su liposolubilidad, atraviesa la BHE. En el SNC puede producir signos de excitación bulbar (náuseas, vómitos, hiperventilación y convulsiones) o de sedación, cansancio y somnolencia. Los efectos secundarios, además de los centrales, son hipotensión postural con taquicardias y arritmias, hipotensión mantenida (por vía intravenosa), miosis, congestión nasal y pérdida de eyaculación. No está disponible en España.

6. Bloqueantes α_1 y β

Los más conocidos son el **labetalol** y el **carvedilol,** cuya farmacología se explica en el apartado II.

7. Aplicaciones terapéuticas de los antagonistas α

Los antagonistas α_1 se aplican en:

Hipertensión esencial. En el capítulo 39 se exponen los criterios de selección de los fármacos antihipertensores en función de sus respectivas características farmacológicas. El desarrollo de nuevos antagonistas α_1 con mayor duración de efectos, así como el conocimiento de la capacidad de estos bloqueantes para reducir las tasas de colesterol o amortiguar el incremento que provoca el tratamiento crónico con diuréticos, han influido en la inclusión de prazosina, doxazosina y terazosina como alternativa de tratamiento (v. cap. 39). Al causar expansión del volumen extracelular, se recomienda su asociación con diuréticos. Este mismo efecto podría contraindicar su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de que reducen la precarga y la poscarga. En pacientes con alteraciones lipídicas, ofrecen la ventaja de disminuir las lipoproteínas LDL y VLDL e incrementar el HDL colesterol.

Hipertrofia prostática benigna. La resección transuretral (RTU) es el tratamiento de referencia, pero es relativamente costosa y conlleva un riesgo de morbimortalidad, en especial en la población de edad avanzada. Los bloqueantes α_1-adrenérgicos con selectividad relativa para el tracto urinario inferior, como la tamsulosina, la alfuzosina y la silodosina, de contrastada eficacia clínica y con escasos efectos cardiovasculares, son una buena alternativa. Pueden asociarse a inhibidores de testosterona 5-α-reductasa, como la **finasterida** o la **dutasterida** (v. cap. 51) en pacientes con hipertrofia prostática benigna leve o moderada con componente dinámico importante. Además, es una opción que debe considerarse en pacientes de edad avanzada, en aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada o cuando se persiga un alivio sintomático a la espera de cirugía. La silodosina puede ser administrada junto con inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo) sin que aparezcan efectos cardíacos nocivos o de la presión arterial.

Feocromocitoma. Aunque el tratamiento es eminentemente quirúrgico, la terapia farmacológica es siempre necesaria para preparar al paciente y durante la intervención; además, en ocasiones el tumor no es abordable y la única solución posible es interferir en la síntesis de catecolaminas o administrar bloqueantes α y β-adrenérgicos y otros vasodilatadores. La fentolamina y la fenoxibenzamina han sido agentes clásicos, pero, en la actualidad, se recurre más a otros bloqueantes y antihipertensores, como los bloqueantes α_1 (prazosina, terazosina, urapidilo), los antagonistas del calcio (dihidropiridinas), los β-bloqueantes (propranolol, esmolol) y los vasodilatadores perioperatorios (nitroprusiato, nitroglicerina). Para los casos inoperables, se puede recurrir al uso de α-metiltirosina, que bloquea la síntesis de catecolaminas, si bien es de difícil disponibilidad (v. apartado III).

Enfermedades vasculares periféricas. Solo se deben emplear si hay un componente vasoespástico (p. ej., enfermedad de Raynaud) y no cuando exista un componente oclusivo importante (p. ej., arterioesclerosis). El aumento de circulación en la piel (aumento de temperatura) no significa que aumente la circulación en toda la extremidad isquémica; incluso puede representar la desviación de sangre en perjuicio de las áreas más necesitadas (v. cap. 39).

Ataque agudo de migraña. Al comienzo del ataque (lo más tempranamente posible), se administran 2 mg de ergotamina o dihidroergotamina, preferiblemente por vía rectal; se repite la dosis si no ha habido alivio a los 45 min. No se debe sobrepasar los 6 mg/día ni se deben administrar los fármacos durante más de 5 días consecutivos, es decir, por encima de 10 mg por semana (v. cap. 20).

Otras aplicaciones terapéuticas. En la *hipotensión esencial* se puede emplear la dihidroergotamina por su moderada acción vasoconstrictora

venosa. En la *impotencia por falta de erección* debida a cuadriplejía, castración y cirugía radical de próstata o de vejiga puede ser útil la inyección intracavernosa de fentolamina (0,5-1 mg) con o sin papaverina (30 mg), que produce erección mantenida por aumento de flujo arterial y retención venosa, pero puede ir seguida de priapismo y, a la larga, de lesiones fibróticas. La fentolamina puede ser utilizada para revertir el efecto de vasoconstrictores administrados por vía local junto con anestésicos locales.

Los antagonistas α_2 puros no han encontrado una clara aplicación clínica, salvo el caso del atipemazol en clínica veterinaria. Es de destacar la acción del antidepresivo **mirtazapina**.

II. Antagonistas de los β-adrenoceptores

1. Concepto y mecanismo de acción

También llamados β-bloqueantes, son fármacos que muestran alta afinidad y especificidad por los β-adrenoceptores e inhiben tanto la actividad simpática en su manifestación β-adrenérgica como la respuesta a los fármacos agonistas β-adrenérgicos. La inhibición es de carácter competitivo, por lo que resulta vencible al aumentar la actividad simpática o la dosis de fármaco adrenérgico.

Los β-bloqueantes se fijan al β-adrenoceptor, pero no activan la adenilil ciclasa. La fijación es específica, pero el complejo formado, a diferencia de lo que sucede con los agonistas, permanece en estado de baja afinidad, incapaz de formar el complejo ternario con la proteína G. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que algunos bloqueantes β (tabla 17-2) presentan *actividad intrínseca negativa* y pueden comportarse, en determinadas circunstancias, como *agonistas inversos* sobre los β-adrenoceptores (v. cap. 2).

Algunos de estos fármacos bloquean tanto los receptores β_1 como los β_2. Otros, en cambio, antagonizan preferentemente, pero no de manera exclusiva, los receptores β_1; dado que la principal acción β_1 es la cardíaca, reciben el nombre de cardioselectivos, pero la cardioselectividad es relativa y no absoluta, como se explicará más adelante. Finalmente, algunos se comportan como agonistas parciales, presentando actividad simpaticomimética intrínseca (v. apartado II, 4.2). También se ha clonado el subtipo β_3 (presente en el adipocito), que muestra escasa afinidad por el propranolol (v. cap. 16).

Tabla 17-2 Clasificación de los antagonistas β-adrenérgicos, en función de los receptores que bloquean

β_1 y β_2	β_1	β_2	α_1 y β
Alprenolol[b]	Acebutolol	Butoxamina	Bucindolol[f]
Carteolol[c]	Atenolol	ICI 118551[a]	Carvedilol
Nadolol	Betaxolol[a]	α-metilpropranolol	Labetalol[g]
Oxprenolol[b]	Bisoprolol[a]		
Penbutolol	Celiprolol[d]		
Pindolol[b]	Esmolol		
Propranolol[a]	Metoprolol[a]		
Sotalol	Nebivolol[e]		
Timolol[a]			

[a]Presenta actividad como agonista inverso.
[b]Presenta actividad agonista parcial.
[c]Presenta actividad agonista β_2.
[d]Presenta actividad agonista parcial β_2.
[e]Presenta actividad vasodilatadora mediada por óxido nítrico.
[f]Presenta actividad agonista parcial β_1.

2. Características químicas y clasificación

La semejanza estructural entre los agonistas y los antagonistas β es muy superior a la que presentan los agonistas y los antagonistas α.

Derivados de la isoprenalina, casi todos ellos mantienen en su cadena lateral el grupo isopropilamino u otro de tamaño parecido, el cual *es responsable de la afinidad por el receptor β;* poseen también un anillo aromático (más o menos similar al catecol) con diversas sustituciones que facilitan la fijación al receptor y establecen su peculiaridad agonista, antagonista o agonista parcial (fig. 17-3). La forma activa como bloqueante β es la levo, pero la dextro puede mantener otras acciones, como la estabilización de la membrana.

La clasificación más útil se establece en función de los receptores afectados (v. tabla 17-2), que se resume en: *a)* bloqueantes no selectivos β_1 y β_2; *b)* bloqueantes selectivos β_1, conocidos también como bloqueantes β de segunda generación; *c)* bloqueantes selectivos con acción vasodilatadora debida a otros mecanismos, como formación de óxido nítrico (NO), bloqueo de canales de calcio, apertura de canales de potasio, etc.; y *d)* bloqueantes β con acción vasodilatadora debida a propiedades adicionales como antagonistas adrenérgicos α_1: son los bloqueantes β de tercera generación.

3. Consecuencias generales de la acción bloqueadora β

3.1. Efectos cardiovasculares

Los efectos cardíacos del bloqueo β-adrenérgico están determinados por el bloqueo de adrenoceptores β_1. Reducen la frecuencia cardíaca por actuar sobre el nodo sinusal, en función de la concentración de fármaco y del nivel previo de activación simpática; por esta razón, con un tono simpático bajo, la disminución de la frecuencia será escasa y, en cambio, se manifestará mejor después de hacer ejercicio. El bloqueo β-adrenérgico reduce la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular, por lo que aumenta el espacio PR del electrocardiograma, e incrementa el período refractario, por lo que la acción bloqueadora β contribuye en gran medida a su eficacia antiarrítmica (v. cap. 38).

Disminuyen la contractilidad del miocardio, la velocidad de expulsión sistólica y la velocidad de elevación de la presión intraventricular (dp/dt). En consecuencia, reducen el gasto cardíaco con independencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. Por la reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica disminuyen el trabajo cardíaco y el consumo de O_2 miocárdico, lo cual resulta beneficioso en algunos casos de insuficiencia cardíaca (v. cap. 36) e insuficiencia coronaria (v. cap. 40).

Muestran un marcado efecto hipotensor, principalmente como consecuencia de la disminución del gasto cardíaco. Desde un punto de vista teórico, también pueden contribuir a la acción hipotensora otros mecanismos: *a)* inhibición de la secreción de renina mediada por β_2-adrenoceptores; *b)* acción sobre el SNC no definida; *c)* alteración en la sensibilidad de los reflejos barorreceptores, y *d)* bloqueo de β_2-adrenoceptores presinápticos, cuya activación facilita la liberación de noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas. En algunos productos, como nebivolol, se asocian otros mecanismos, como la producción de NO, la acción antioxidante y el bloqueo de canales de Ca^{2+}. La acción inhibidora de la secreción de renina se aprecia tanto en condiciones basales

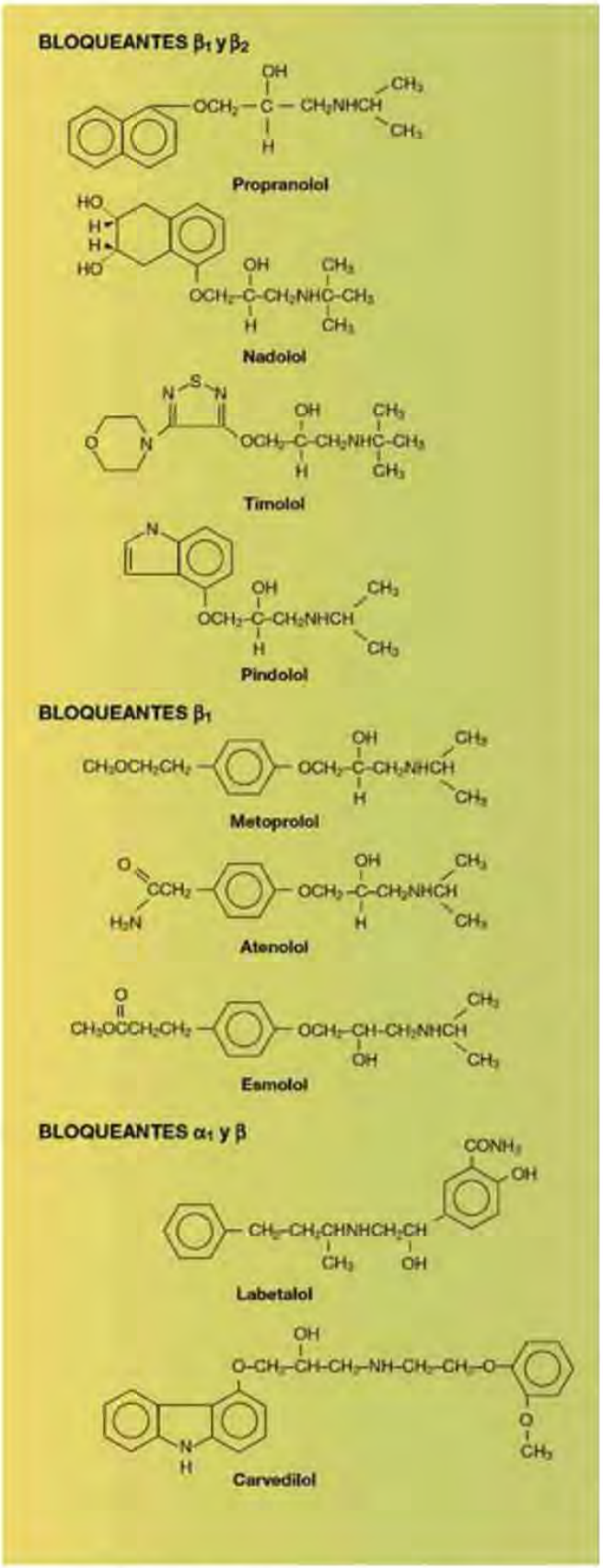


Figura 17-3 Fármacos antagonistas de los β-adrenoceptores.

como cuando está estimulada por hemorragia, diuréticos o dieta carente de sodio; pero no existe relación directa entre la inhibición de la secreción de renina y el efecto hipotensor, porque los bloqueantes β también son hipotensores en pacientes con baja secreción de renina.

El bloqueo β-adrenérgico y la reducción del gasto cardíaco desencadenan una elevación refleja de la resistencia vascular periférica que es máxima cuando se emplean bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos, ya que, al bloquear el estímulo β_2-adrenérgico vascular, predomina en algunos territorios el tono α_1-vasoconstrictor.

El desarrollo de fármacos bloqueantes β-adrenérgicos con actividad antagonista α_1 (bloqueantes β de tercera generación) evita el problema del incremento reflejo de resistencias periféricas, permitiendo su uso en pacientes con vasculopatía periférica y abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

3.2. Efectos bronquial y uterino

Los bloqueantes β reducen el tono broncodilatador, por lo que predomina el tono broncoconstrictor α-adrenérgico y colinérgico; en consecuencia, aumenta la resistencia bronquial, especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Lo mismo puede suceder con el tono uterino. Estos efectos no aparecen, o son de menor intensidad, si se emplean bloqueantes selectivos de los receptores β_1. El **celiprolol,** que presenta además actividad agonista β_2 (v. tabla 17-2), podría estar especialmente indicado en pacientes hipertensos con asma.

3.3. Efectos metabólicos y hormonales

Puesto que la liberación de insulina generada por catecolaminas es un efecto β_2, cabría deducir que los bloqueantes β no selectivos provocarían hiperglucemia en personas susceptibles o alterarían el control de la glucemia en diabéticos. Sin embargo, al parecer, no favorecen la aparición de diabetes, pero reducen la tolerancia a la glucosa en los diabéticos; por el contrario, y dado que los receptores β_2 participan en la movilización de glucosa hepática, cuando existe hipoglucemia, estos fármacos pueden demorar la recuperación de la glucemia previamente disminuida por administración de insulina en pacientes con formas lábiles de diabetes dependiente de insulina. La administración de bloqueantes β a estos pacientes puede producir fenómenos hipoglucémicos importantes; estos efectos son menores con los bloqueantes β_1. Por otro lado, el bloqueo β-adrenérgico amortigua la sintomatología adrenérgica asociada a las crisis hipoglucémicas, dificultando su diagnóstico en pacientes diabéticos.

Los bloqueantes β, al inhibir la lipólisis, bloquean la liberación de ácidos grasos libres que se produce durante el ejercicio o el estrés. La administración de bloqueantes β puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas totales de triglicéridos y una disminución de la fracción de colesterol HDL; este efecto se asocia más al bloqueo β_2. El estímulo β-adrenérgico promueve la incorporación de K^+ al interior de las células musculares esqueléticas, dando lugar a hipopotasemia. Durante la fase aguda del infarto de miocardio se produce una importante liberación de catecolaminas que provocaría hipopotasemia, lo cual es un factor predisponente para el desarrollo de arritmias. En algunos pacientes con hiperparatiroidismo se ha comprobado que el propranolol reduce los niveles de parathormona y de calcio en plasma.

3.4. Efectos sobre la función renal

La administración aguda de bloqueantes β provoca en general una reducción del flujo plasmático renal y de la velocidad de filtración glomerular, con independencia de su selectividad y de la actividad agonista parcial, con excepción del nadolol. Tras la administración crónica, los bloqueantes β

Tabla 17-3 Propiedades farmacodinámicas de los bloqueantes β

	Potencia bloqueante β (propranolol = 1)	Cardioselectividad relativa	Actividad agonista parcial	Estabilización de membrana	Actividad antiarrítmica
Acebutolol	0,3	+	+	+	+
Alprenolol	1	0	0*	+	+
Atenolol	1	+	0	0	+
Betaxolol	1	+	0	+	+
Bisoprolol	10	++	0*	–	+
Carvedilol	10	0	0	++	+
Celiprolol	1	+	++ (β_2)	0	+
Esmolol	1	++	0	0	+
Labetalol	0,3	0	+ (β_2)	–	+
Metoprolol	1	++	0*	–	+
Nadolol	2-4	0	0	0	+
Nebivolol	10	+++	0	0	+
Oxprenolol	0,5-1	0	++	+	+
Penbutolol	1	0	+	0	+
Pindolol	6	0	+++	+	+
Propranolol	1	0	0*	++	+
Sotalol	0,3	0	0	0	+
Timolol	0,6	0	0*	0	+

*Agonista inverso.

no cardioselectivos reducen ligeramente la velocidad de filtración glomerular y el flujo renal, mientras que los cardioselectivos no suelen afectarlos. Por lo general, estos efectos carecen de trascendencia clínica.

3.5. Otras acciones farmacológicas

Muchos de los bloqueantes β tienen, además, la capacidad de inhibir los canales de Na^+ en membranas cardíacas o nerviosas, comportándose como *anestésicos locales* (tabla 17-3). Pero esta acción no tiene trascendencia clínica, ya que solo se aprecia a concentraciones muy superiores a las que se consiguen en terapia.

Reducen la *presión intraocular*, especialmente en ojos glaucomatosos, por un mecanismo no bien conocido; disminuyen la producción de humor acuoso, pero también facilitan su drenaje. Son eficaces en aplicación tópica; incluso la aplicación unilateral consigue reducir la presión intraocular bilateral. Este efecto parece estar mediado por receptores β_2.

En el SNC, los bloqueantes β ejercen varios efectos, aunque no se ha aclarado todavía en qué grado se deben a la acción bloqueadora β, a la acción «anestésica local» sobre membrana o, incluso, a su capacidad de bloquear receptores serotonérgicos centrales. Modifican en grado diverso el patrón electroencefalográfico y las fases del sueño; mejoran la eficacia de los neurolépticos en síntomas esquizofrénicos resistentes; ayudan a controlar la sintomatología psíquica y adrenérgica periférica de los estados de ansiedad y mejoran profilácticamente el número y la intensidad de los ataques de jaqueca (v. cap. 20).

Poseen *acción antitremorígena*, por bloqueo de receptores β_2 en el músculo esquelético. Este efecto reviste interés para el tratamiento del temblor esencial o sintomático y del mioclono esencial familiar. El efecto sobre la sintomatología ansiosa y antitremorígeno de los bloqueantes β es la base de su utilización en ciertos deportes (p. ej., el tiro) y en la ansiedad.

Se ha descrito que los bloqueantes β reducen la *afinidad de la hemoglobina por el* O_2, desplazando hacia la derecha la curva de disociación de la hemoglobina. No se sabe si ello podría facilitar la fijación de O_2 en los tejidos.

4. Propiedades farmacodinámicas de los antagonistas β-adrenérgicos

4.1. Bloqueantes β inespecíficos

El **propranolol**, primer bloqueante β ampliamente utilizado, muestra una afinidad similar por los receptores β_1 y β_2 y carece de actividad intrínseca simpaticomimética, aunque, en determinadas circunstancias, puede mostrar agonismo inverso (v. cap. 2, apartado II, 4.3). Presenta, además, efectos anestésicos locales a concentraciones superiores a las utilizadas clínicamente. Como bloqueante β inespecífico, su empleo en patología cardiovascular

está condicionado por los importantes efectos adversos derivados del bloqueo de β_2-adrenoceptores (broncoespasmo, vasoconstricción y trastornos del metabolismo de hidratos de carbono). Similar perfil farmacodinámico presentan el **sotalol**, el **timolol** y el **nadolol**, aunque carecen de acción estabilizante de membrana y el primero presenta menor potencia bloqueadora β (v. tabla 17-3) y ejerce acciones sobre las corrientes de potasio I_{kr} (v. cap. 38).

4.2. Bloqueantes β con actividad agonista parcial

Algunos fármacos poseen, en diferente medida, actividad intrínseca simpaticomimética, destacando el **oxprenolol** y el **pindolol** (este último retirado en España). Se comportan como agonistas parciales, de modo que sus efectos dependen en gran medida del grado de activación simpática en ese momento y en cada sistema concreto. En situaciones de baja actividad simpática, la reducción de la función cardíaca puede ser inapreciable o, incluso, observarse incremento en el gasto cardíaco, mientras que en condiciones de ejercicio submáximo solo serían ligeramente menos efectivos que el propranolol, reduciendo la frecuencia cardíaca.

Se ha propuesto a estos bloqueantes β agonistas parciales (v. tabla 17-3) como fármacos utilizables, incluso en casos de insuficiencia cardíaca y de bradicardia y en casos de asma bronquial o de insuficiencia vascular periférica, pero sus posibles ventajas no se traducen en hechos reales y muestran el mismo riesgo de provocar insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y vasoconstricción periférica; sin embargo, en casos aislados podrían ponerse de manifiesto esas posibles ventajas. Similares características farmacodinámicas presenta el **penbutolol**.

4.3. Bloqueantes β selectivos

Pertenecen a este grupo: **atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol** y **betaxolol.** Se consideran selectivos aquellos fármacos cuya DE_{50} necesaria para bloquear los receptores β_1 difiere notablemente de la requerida para bloquear los β_2. Los bloqueantes β_1, también denominados cardioselectivos (v. tabla 17-3), presentan teóricamente las siguientes ventajas: *a)* reducir la actividad cardíaca con dosis que no alteran el tono bronquial, vascular o uterino; *b)* no interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono, y *c)* mantener o ampliar la eficacia hipotensora al no bloquear la acción vasodilatadora β_2. Sin embargo, el concepto de cardioselectividad es relativo, porque si las dosis se elevan suficientemente, el fármaco se combina con ambos tipos de receptores. Aun así, está confirmado que estos fármacos producen en menor grado reacciones de broncoconstricción y que, por lo tanto, pueden ofrecer ventajas en presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva. El **esmolol**, por su corta semivida (tabla 17-4), resulta de interés en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y en otras situaciones de inestabilidad hemodinámica.

4.4. Bloqueantes β selectivos con actividad agonista

Desde un punto de vista teórico, es posible incorporar en una misma molécula actividad agonista para un receptor y antagonista para el otro. Siguiendo este principio, se han desarrollado moléculas con actividad antagonista para receptores β_1 y con actividad agonista para receptores β_2, de modo que el efecto hipotensor que se logra mediante la reducción del gasto cardíaco sea potenciado por vasodilatación periférica (β_2) y el beneficio terapéutico de su uso pueda hacerse extensivo a pacientes con broncopatía o enfermedad vasoespástica o vasooclusiva. El **celiprolol** es un exponente de este grupo de fármacos para el que se ha propuesto el término de *bloqueantes β de tercera generación* (v. tabla 17-3).

El **labetalol** contiene dos centros ópticos y, en consecuencia, cuatro diasteroisómeros con diferentes propiedades farmacodinámicas. Uno de esos isómeros, responsable del bloqueo β adrenérgico, es denominado **dilevalol.** La forma racémica de labetalol presenta actividad bloqueadora α_1 y β_1-adrenérgica, además de actividad agonista parcial β_2 y capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina (v. tabla 17-3).De similar perfil farmacológico es el **carvedilol** (antagonista β_1 y β_2-adrenérgico y antagonista α_1-adrenérgico). La capacidad de labetalol y carvedilol para bloquear los receptores adrenérgicos α_1 permite la reducción de las resistencias periféricas sin reducción del gasto cardíaco ni aparición de taquicardia refleja. Por este motivo, el labetalol está indicado por vía parenteral en las crisis hipertensoras agudas. El carvedilol presenta, igualmente, ciertas propiedades como antioxidante y antiinflamatorio, lo que puede añadirle un potencial beneficio terapéutico.

El **bucindolol** es otro fármaco representativo de los bloqueantes β adrenérgicos de tercera generación. Actúa como antagonista β_2 y muestra actividad agonista parcial β_1 junto con antagonismo α_1 adrenérgico. El **nebivolol** (v. tabla 17-3) combina una elevada selectividad como bloqueante β_1 con una acción vasodilatadora mediada por la formación de NO. Posee, además, propiedades antioxidantes. No modifica la sensibilidad a la insulina y no parece afectar al metabolismo lipídico, por lo que representa una alternativa de interés en pacientes con comorbilidad cardiovascular y metabólica.

5. Características farmacocinéticas de los antagonistas β-adrenérgicos

Con excepción del atenolol y del nadolol (absorción del 50%), los bloqueantes β se absorben muy bien por vía oral, alcanzándose la concentración máxima al cabo de 1-3 h desde su administración (v. tabla 17-4). Existen preparados de liberación retardada para el propranolol, el metoprolol y el oxprenolol, con el fin de alargar la duración de su acción. La biodisponibilidad de propranolol, alprenolol, nadolol, labetalol y carvedilol es muy baja debido a su elevada fracción de extracción hepática y a su rápido metabolismo, pero cuando la dosis oral es muy alta, la extracción hepática se satura y la biodisponibilidad aumenta; lógicamente, la inyección intravenosa de una dosis de propranolol conseguirá concentraciones plasmáticas mucho mayores que la misma dosis oral. Existen preparados para inyección intravenosa en medio hospitalario si se precisa un inicio de efecto rápido o cuando no pueda utilizarse la vía oral. Estos preparados se han realizado para el propranolol, el metoprolol, el labetalol y el esmolol. Se han desarrollado formas galénicas de liberación sostenida para algunos de estos fármacos.

Los datos fundamentales de distribución y eliminación se exponen en la tabla 17-4. Se distribuyen ampliamente por los tejidos, presentando volúmenes de distribución muy elevados. Muestran grandes diferencias en la capacidad de atravesar la BHE, así como en la intensidad de la metabolización y en la vía de eliminación.

El propranolol, el alprenolol, el metoprolol, el labetalol, el carvedilol y el nebivolol experimentan metabolismo hepático casi en su totalidad; debido a su elevada fracción de extracción, el grado de su metabolismo depende estrictamente del flujo hepático (v. caps. 4 y 9), que puede disminuir si el gasto cardíaco desciende. El metabolismo de metoprolol y nebivolol es muy sensible a los polimorfismos genéticos del sistema CYP2D6. También lo es el metabolismo del carvedilol, de forma que los sujetos bajo tratamiento de inhibidores de esta isoenzima (quinidina, paroxetina, fluoxetina, propafenona) acumulan el isómero óptico R-carvedilol, con actividad antagonista α y β-adrenérgica, mientras que metabolizan S-carvedilol, cuya actividad es exclusivamente antagonista β-adrenérgica. La consecuencia suele ser un alto riesgo de hipotensión por exceso de bloqueo α-adrenérgico. En cambio, el atenolol, el pindolol, el celiprolol y el bisoprolol se metabolizan mucho menos, y el nadolol nada en absoluto, por lo que su eliminación del organismo depende de la función renal. Así, en casos de uremia, la $t_{1/2}$ del atenolol

Tabla 17-4 Propiedades farmacocinéticas de los bloqueantes β

	$T_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Paso de BHE	Semivida de eliminación (h)	Fármaco no metabolizado en orina (%)	Metabolitos activos
Acebutolol	3-4	37-50	1,2	≈ 20	—	3-4 (i.v.) 8-12 (oral)	≈ 40	Sí
Alprenolol	0,5-2	≈ 10	3,3	85	+	2-3 (i.v.)	< 1	Sí
Atenolol	2-4	50-60	0,7	< 5	—	6-9 (oral)	≈ 100	No
Betaxolol	3-4	80	7-9	50		15-22		
Bisoprolol	1,7-3	90	3,2	≈ 30	—	9-12 (oral)	48	
Carteolol	1	85		23-30		6		Sí
Carvedilol	1-2	25	2	> 98	+	7-10 (oral)	1	Sí
Celiprolol	2-3	30-70		4-5	+/–	4-5 (oral)	100	No
Esmolol	0,1-0,2	—	2-3,5	56		0,12-0,15 (i.v.)	< 1	No
Labetalol	2-4	20-30	5,6	50	+	4-6 (oral, i.v.)	< 5	
Metoprolol	0,5-2	40-50	5,6	12	+	3-4 (oral)	≈ 3	Sí
Nadolol	1-4	33	1,9	20-30	—	14-24 (oral)	100	No
Nebivolol	0,5-3	12-96	10-39	98	+	11-20 (oral)	<1	¿?
Oxprenolol	0,5-1	25-60	1,5	92	+	1-2 (oral)	< 5	No
Penbutolol	0,5-1	≈ 100		> 95	+	5	< 10	¿?
Pindolol	1,5-2	≈ 100	2	57	+	3-4	40	No
Propranolol	1-3	≈ 30	3,6	92	+	3,5-6 (oral) 2-4 (i.v.)	< 1	Sí
Sotalol	2-3	≈ 100	1-24	< 1	+/–	5-13 (oral)	75	No
Timolol	1-3	75	0,2-2,5	60	—	4-5 (oral)	≈ 20	¿?

i.v.: intravenosa.

aumenta de 6-9 a 127 h, la del nadolol de 14-24 a 45 h y la del sotalol de 13 a 42 h. El propranolol se metaboliza en 4-hidroxipropranolol, que, aun siendo activo, tiene una semivida muy corta; por eso, en la actualidad se considera que su contribución a la acción terapéutica es más bien escasa. El esmolol presenta un importante metabolismo dependiente de esterasas sanguíneas, lo que determina que sea un bloqueante β de semivida muy corta (v. tabla 17-4) y, por lo tanto, de interés en patologías en las que, estando indicado el empleo de bloqueantes β, exista riesgo inmediato de insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto agudo de miocardio).

La $t_{1/2}$ plasmática de estos fármacos es muy variable; las más largas son las del nadolol y el nebivolol (v. tabla 17-4). Además, existe una notable disociación entre la $t_{1/2}$ plasmática y la duración de efectos. Es el caso, por ejemplo, del propranolol, que, a pesar de su corta semivida en plasma (alrededor de 4 h), tiene un efecto antihipertensor de larga duración. Esto puede deberse a su capacidad para almacenarse en las terminaciones nerviosas simpáticas y ser liberado posteriormente. Los valores de la $t_{1/2}$ biológica permiten administrar los fármacos solo una o dos veces al día.

También existe gran variabilidad interindividual, de forma que dosis iguales pueden originar concentraciones plasmáticas muy diferentes en distintos pacientes. La relación entre dosis y concentración plasmática es, por lo tanto, muy pobre. Asimismo, el efecto farmacológico guarda escasa relación con la concentración plasmática, porque depende de diversas circunstancias individuales, como el tono simpático.

6. Reacciones adversas

6.1. En relación con el bloqueo β-adrenérgico periférico

Con dosis bajas, se pueden apreciar las consecuencias del bloqueo β_1-adrenérgico, en forma de bradicardia, bloqueos de conducción e insuficiencia cardíaca; la sensibilidad de estos efectos y el grado de insuficiencia serán tanto mayores cuanto mayor sea la contribución del tono simpático a la normalidad de la función cardíaca. El bloqueo β_2: *a)* aumenta el tono bronquial y provoca intensa broncoconstricción en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva; *b)* aumenta el tono vascular, en particular de los vasos musculares, lo que puede producir cierto grado de claudicación muscular, calambres y sensación de frío o de cansancio de las extremidades; este efecto no aparece, o es más leve, cuando se emplean los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca o son cardioselectivos; *c)* modifica la

respuesta a la hipoglucemia; por una parte, atenúa algunos de sus síntomas (taquicardia e hipertensión sistólica) y, por la otra, reduce la movilización de glucosa hepática que debe ocurrir en respuesta a la hipoglucemia, por lo que demora su normalización; por esta razón, puede aparecer hipoglucemia durante el ejercicio muscular en niños nacidos de madres que toman bloqueantes β, o en diabéticos tras la administración de insulina, y *d)* reduce la actividad lipasa en el adipocito disminuyendo la liberación de ácidos grasos libres. El tratamiento crónico con bloqueantes β eleva las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y reduce las de HDL. El mecanismo no se conoce muy bien. Por todos estos motivos, se recurre en muchas ocasiones a los bloqueantes selectivos β_1. Algunos de estos efectos secundarios quedan compensados cuando al bloqueo β_1 se añade una cierta actividad agonista β_2 y el antagonismo α_1, como es el caso del labetalol y el carvedilol. Así, el aumento de resistencia periférica vascular es inexistente, la reacción hipoglucémica se compensa y no se aprecian cambios en las lipoproteínas plasmáticas.

6.2. Con independencia del bloqueo β-adrenérgico periférico

En el SNC existen receptores β_1 y β_2 ampliamente distribuidos por muy diversas regiones. Aunque su función no se conoce bien, no debe extrañar que los bloqueantes β produzcan algunos efectos centrales. Predominan las alteraciones del sueño —con cambios en el patrón nocturno, pesadillas y sueños vívidos—, el cansancio y la depresión. Estas alteraciones guardan relación con la lipofilia del fármaco y con su capacidad para atravesar la BHE (v. tabla 17-4), por lo que, si aparecen, se puede intentar evitarlas cambiando el producto. La frecuencia de estas alteraciones es inferior a la de otros antihipertensores de acción central.

Son muy poco frecuentes la disminución de la erección y la impotencia, las alteraciones gastrointestinales y las erupciones cutáneas. En ocasiones, con diversos bloqueantes β, se observan lesiones dérmicas, psoriasiformes o liquenoides, que desaparecen al cambiar de bloqueante β. El acebutolol provoca un aumento de anticuerpos antinucleares.

6.3. Síndrome de retirada o abstinencia

La supresión brusca de los bloqueantes β en pacientes con insuficiencia coronaria grave ha producido, en unos pocos casos, dolor precordial, arritmias, infarto de miocardio e incluso la muerte (v. cap. 40). La causa puede ser un estado de hiperactividad simpática debido a una hipersensibilidad por aumento del número de β-adrenoceptores producido por el bloqueo sostenido. Este fenómeno ha sido descrito para el propranolol y el metoprolol, pero no para el pindolol. A ello pueden sumarse otros factores: agravamiento progresivo de la enfermedad y mantenimiento de la actividad física en un organismo que ha dejado de estar protegido por el bloqueante β. Por lo tanto, en casos de insuficiencia coronaria se recomienda suspender la medicación de forma progresiva, manteniendo al paciente en reposo.

7. Interacciones

7.1. De carácter farmacocinético

Se aprecian de forma especial con los bloqueantes β que muestran un fenómeno de primer paso elevado: propranolol, alprenolol, metoprolol, labetalol, nadolol y carvedilol. Los inductores enzimáticos rifampicina y pentobarbital reducen su biodisponibilidad, mientras que inhibidores enzimáticos como los antifúngicos imidazoles, diversos inhibidores de la recaptación de serotonina o el ritonavir la aumentan, en función de la enzima metabólica afectada (v. tabla 5-2). La reducción de flujo hepático de origen farmacológico, o por causas patológicas, disminuye el metabolismo de los bloqueantes β y de otros fármacos con alta fracción de extracción; quizá por ello, la administración de los propios bloqueantes β, al disminuir el gasto cardíaco, reduce el metabolismo y aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol, lidocaína y clorpromazina.

7.2. De carácter farmacodinámico

Dada la variedad de efectos y aplicaciones terapéuticas de los bloqueantes β, se aprecian abundantes interacciones farmacodinámicas que se pueden aprovechar con fines terapéuticos, pero pueden constituir reacciones adversas. Su eficacia hipotensora es potenciada por los vasodilatadores, los diuréticos y los antagonistas del calcio. Los antiarrítmicos, en especial los antagonistas del calcio, presentan efectos aditivos sobre el sistema de conducción miocárdico y puede aparecer bloqueo auriculoventricular con bradicardia e hipotensión, o incluso asistolia.

El bloqueo β-adrenérgico puede incrementar la acción vasoconstrictora e hipertensora de los α-simpaticomiméticos fenilefrina y fenilpropanolamina, incluidos a veces en fórmulas anticatarrales y antigripales, así como potenciar la respuesta hipertensora que aparece al suspender de forma brusca el hipotensor clonidina. Algunos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensor de los bloqueantes β.

8. Aplicaciones terapéuticas

El espectro de aplicaciones terapéuticas de los bloqueantes β es extenso y su eficacia grande y bien documentada, por lo que son ampliamente utilizados.

Cardiopatía isquémica. Reducen la demanda miocárdica de oxígeno y mejoran el equilibrio entre la oferta y la demanda del mismo. Están indicados en los casos de angina asociada a esfuerzo o a hipertensión arterial, en los casos de cardiopatía isquémica con antecedentes de arritmia supraventricular, en la angina postinfarto y en situaciones de angina asociada con ansiedad. En el tratamiento de la fase aguda del infarto de miocardio está indicada la administración intravenosa de propranolol, esmolol o metoprolol, con el fin de reducir la probabilidad de aparición de arritmias, isquemia recurrente y reinfarto, disminuyendo la mortalidad. En fases más tardías, suelen administrarse bloqueantes β-adrenérgicos por vía oral cuando se asocia al infarto un cierto grado de insuficiencia cardíaca (v. cap. 40).

Hipertensión arterial. Se ha puesto en entredicho su eficacia a largo plazo sobre los parámetros de mortalidad cardiovascular, aunque los estudios se han basado fundamentalmente en datos sobre el atenolol. En la actualidad, no se consideran de primera elección, especialmente en pacientes de edad avanzada, dados los efectos a largo plazo sobre el metabolismo glucídico y lipídico de la mayoría de los preparados. Sin embargo, siguen teniendo gran valor terapéutico, utilizándose para indicaciones muy concretas (v. cap. 39).

Insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque el bloqueo β-adrenérgico se consideró inicialmente un tratamiento perjudicial para la insuficiencia cardíaca congestiva, actualmente constituye una estrategia terapéutica consolidada a partir de los resultados inicialmente obtenidos con carvedilol (v. cap. 36). El fundamento fisiopatológico se basa en la hiperactividad simpaticoadrenérgica presente en la insuficiencia cardíaca, asociada con la desensibilización de los adrenoceptores β_1 del tejido cardíaco y la sobreexpresión relativa de los adrenoceptores β_2 y α_1 presentes en ese tejido. Estos últimos, de función insignificante en condiciones normales, pasan a desempeñar un papel importante en el miocardio afectado. Similares beneficios terapéuticos a los conseguidos por el carvedilol se han observado con bisoprolol, metoprolol y nebivolol, como se analiza en el capítulo 36.

Se ha comprobado que el tratamiento coadyuvante con alguno de estos antagonistas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben tratamiento de base con digoxina, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) y diuréticos reduce de manera significativa la morbimortalidad.

La administración de bloqueantes β-adrenérgicos no debe realizarse en condiciones de insuficiencia cardíaca descompensada. El tratamiento se inicia con dosis muy bajas que se incrementan progresivamente cada 1 o 2 semanas, hasta alcanzar las dosis adecuadas, que tienen un carácter muy individualizado. Un objetivo terapéutico habitual suele ser reducir la frecuencia cardíaca en 20 lat/min. Si en el transcurso del tratamiento se produjeran descompensaciones de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento de elección serían los inhibidores de la fosfodiesterasa.

Arritmias cardíacas (v. cap. 38).

Miocardiopatía obstructiva. Enlentecen la eyección ventricular y reducen la resistencia a la expulsión.

Sangrado de varices esofágicas. En el momento actual, los bloqueantes β se consideran el tratamiento de elección, por ejemplo, en pacientes que esperan un trasplante hepático.

Glaucoma de ángulo abierto. La administración tópica de bloqueantes β es el tratamiento médico preferente. Reducen la presión intraocular y, en consecuencia, previenen la lesión del nervio óptico y la pérdida de agudeza visual. Por lo general, los bloqueantes β administrados por vía tópica se toleran bien, aunque, por la existencia de absorción sistémica, pueden afectar de forma adversa a las funciones cardiovascular y broncopulmonar en pacientes susceptibles. Existen preparados para administración tópica de **timolol, betaxolol, levobunolol** y **carteolol.** El timolol ha sido el más empleado, aunque el mejor perfil de tolerancia sistémica del carteolol, por su carácter de agonista parcial, hacen de él una mejor alternativa. Las molestias locales que experimentan algunos pacientes tras la administración del bloqueante selectivo β_1-adrenérgico betaxolol limita su uso.

Hipertiroidismo. Existen manifestaciones de hiperactividad adrenérgica, debidas en parte al aumento en el número de β-adrenoceptores que produce la hormona tiroidea. Los bloqueantes β ayudan a controlar las manifestaciones cardiovasculares de las crisis hipertiroideas (v. cap. 53).

Enfermedades neurológicas. Son útiles como profilácticos para reducir la intensidad y la frecuencia de las crisis de *jaqueca;* el mecanismo no es bien conocido, pero puede estar relacionado con modificaciones en la reaccionabilidad de la pared vascular (v. cap. 20). En el *temblor de intención,* en el que participan efectos periféricos y centrales (v. cap. 30). En ciertas *discinesias* provocadas por neurolépticos, como la acatisia y el temblor resistente a anticolinérgicos.

Enfermedades neuropsiquiátricas. El bloqueo β-adrenérgico controla las manifestaciones vegetativas propias de las situaciones de ansiedad. En la *ansiedad aguda* (ataques de pánico, nerviosismo exagerado de personas que han de actuar en público, como en oradores, músicos, etc.) reducen los síntomas vegetativos y el temblor, y ello redunda en la mejoría de la sintomatología psíquica. Con independencia del mecanismo de acción, el bloqueo β-adrenérgico constituye una alternativa válida para el tratamiento de ciertos cuadros de ansiedad crónica. Se ha apreciado su utilidad para aplacar algunas reacciones de agitación y agresión en casos de esquizofrenia y de porfiria aguda. También pueden ser de utilidad en el tratamiento sintomático del alcoholismo (síndrome de abstinencia).

III. Modificadores de la transmisión noradrenérgica

Los mecanismos que intervienen en la síntesis, el metabolismo y la liberación de noradrenalina (v. cap. 16) son susceptibles a manipulaciones mediante fármacos que actúan de manera bastante selectiva. Algunos de ellos solo tienen valor heurístico por su toxicidad, pero otros son utilizados en clínica. A continuación, se expondrá únicamente una visión resumida de sus mecanismos, dejando para los respectivos capítulos el análisis pormenorizado de los que se emplean en la clínica.

1. Inhibidores de la síntesis de noradrenalina

La síntesis puede ser alterada en cualquiera de las reacciones enzimáticas, si bien la repercusión varía según las características cinéticas de cada reacción.

a) *Inhibición de la tirosina hidroxilasa.* Por ser una enzima limitante de la velocidad de síntesis, su inhibición resulta eficaz para deplecionar el contenido de catecolaminas. El fármaco más característico es la **α-metiltirosina** *(metirosina)* que, a la dosis clínica utilizable, consigue depleciones del 50-80% de noradrenalina y dopamina. No suele afectar a la función simpática que regula la presión arterial. Atraviesa la BHE. Su utilización en el feocromocitoma es actualmente muy limitada.

b) *Inhibidores de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (dopa descarboxilasa).* La **α-metildopa,** a la vez que inhibe la enzima, se convierte a sí misma en los falsos neurotransmisores α-metildopamina, α-metilnoradrenalina y α-metiladrenalina. Posee utilidad como hipotensor central indicado, por ejemplo, en la hipertensión del embarazo (v. cap. 39). La **carbidopa** y la **benserazida** se utilizan para inhibir la síntesis de dopamina a partir de levodopa a nivel periférico, ya que no atraviesan la BHE; se emplean para incrementar la eficacia de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

c) *Inhibidores de la dopamina-β-hidroxilasa.* El **ácido fusárico,** la **3-fenilpropargilamina** y el **disulfiram,** aunque son de gran utilidad en experimentación animal, no han llegado a tener aplicación clínica como inhibidores de esta enzima. El disulfiram se utiliza en el tratamiento del alcoholismo como inhibidor del metabolismo del etanol, y se ha ensayado en el tratamiento de la dependencia a cocaína.

2. Inhibidores de la acción del impulso nervioso sobre la liberación de noradrenalina

Los principales compuestos son: **guanetidina, betanidina, debrisoquina** y **bretilio.** Penetran en la terminación adrenérgica periférica utilizando el mismo sistema de transporte que el propio neurotransmisor, y quedan almacenados en la terminación adrenérgica. Su acción inicial y más selectiva interfiere o inhibe el proceso por el que el impulso nervioso y los simpaticomiméticos indirectos (tiramina y anfetamina) generan la liberación de noradrenalina. Ya no tienen utilidad terapéutica y sus acciones farmacológicas pueden consultarse en ediciones anteriores de esta obra.

3. Inhibidores del almacenamiento de noradrenalina

Los principales compuestos son la **reserpina** y sus derivados, **deserpidina** y **tetrabenazina,** así como la **guanetidina.** La reserpina penetra en las terminaciones adrenérgicas, tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, y en las células cromafines. Actúa en la membrana de los gránulos, donde inhibe el transportador vesicular de monoaminas denominado VMAT-2, incapacitándolo para captar la dopamina y convertirla en noradrenalina (v. cap. 16, apartado I, 2); las aminas son metabolizadas intraneuronalmente por la MAO, eliminándose los metabolitos de forma inactiva. De este modo, las células quedan deplecionadas del transmisor. La reserpina penetra también en las terminaciones dopaminérgicas y serotonérgicas, deplecionando sus respectivos neurotransmisores. La tetrabenazina actúa de modo similar, pero su acción se limita al SNC. Las propiedades farmacológicas se describen en los capítulos 30 y 39.

4. Fármacos que destruyen la terminación noradrenérgica

El principal compuesto es la **6-hidroxidopamina.** Penetra en la terminación catecolaminérgica por el sistema de transporte común de las monoaminas y libera inicialmente parte de la noradrenalina. Dentro de la terminación, lesiona y destruye la terminación más distal, respetando el resto de la neurona. La regeneración puede tardar varias semanas en aparecer. La capacidad lesiva parece deberse a la fuerte acción oxidante de sus metabolitos. No atraviesa la BHE, por lo que su administración parenteral solo lesiona las terminaciones noradrenérgicas periféricas. Si se administra en los ventrículos cerebrales, destruye terminaciones noradrenérgicas y dopaminérgicas del

SNC. La neurotoxina DSP-4 muestra selectividad por las terminaciones noradrenérgicas y atraviesa la BHE.

5. Fármacos que producen acumulación de falso transmisor

El principal compuesto con aplicación terapéutica es la **α-metildopa,** que penetra en la terminación; al tiempo que inhibe la dopa descarboxilasa (v. cap. 16, apartado I,1), se convierte en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina. Los falsos neurotransmisores terminan por sustituir a la noradrenalina, son liberados por el impulso nervioso e imponen sus acciones a nivel de receptor de acuerdo con sus características de afinidad y actividad intrínseca. La α-metilnoradrenalina es un agonista de los α_2-adrenoceptores con una potencia equiparable a la de la noradrenalina (v. cap. 39). Otros compuestos son: la **tiramina,** que se convierte en octopamina, la **α-metil-m-tirosina,** que se convierte en α-metil-m-tiramina, y el agonista α-adrenérgico **metaraminol.**

6. Fármacos que impiden la recaptación del transmisor en la membrana sináptica

Los principales compuestos que inhiben la recaptación a través del transportador NET (v. cap. 16) son la **cocaína,** diferentes antidepresivos como **imipramina, reboxetina,** etc., y la **anfetamina.** Como inhibidores irreversibles de este sistema de transporte neuronal destacan la **DSP-4** y la **xilamina.** Actúan en la membrana presináptica de la terminación noradrenérgica, donde se fijan al transportador e interfieren en el mecanismo de recaptación activa; así aumentan el número de moléculas de transmisor capaces de interactuar sobre receptores específicos. Las consecuencias de este aumento no son univalentes: a corto plazo, pueden incrementar la respuesta de la célula efectora por activación de un mayor número de receptores, pero, a largo plazo, pueden provocar un proceso de desensibilización con disminución de la respuesta (v. cap. 3) en uno o más de los tipos y subtipos de receptores adrenérgicos. Este mecanismo será abordado en los capítulos 32 y 33. La **corticosterona,** la **3-metilisoprenalina** y la **fenoxibenzamina** inhiben la recaptación no neuronal mediada por transportadores como OCT-3 o ENT.

Es frecuente que los fármacos que inhiben la recaptación de la noradrenalina también inhiban la recaptación de otros neurotransmisores, como la serotonina (v. cap. 20) y la dopamina.

7. Fármacos que interfieren en la destrucción del neurotransmisor

Los inhibidores de la MAO, como la **tranilcipromina,** la **moclobemida** (MAO A), la **selegilina** y la **rasagilina** (MAO B) incrementan la actividad noradrenérgica y dopaminérgica endógena y exógena (v. caps. 30 y 32). La **entacapona** y la **tolcapona** son inhibidores de la COMT que se emplean para inhibir la transformación de L-dopa en 3-O-metildopa (v. cap. 16), que se utiliza con objetivos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

8. Fármacos que favorecen la liberación de noradrenalina

Pueden hacerlo de dos maneras: *a)* por penetración en la terminación noradrenérgica y provocando la liberación del neurotransmisor, sin que este sea previamente metabolizado por la MAO; de este modo, la respuesta será de carácter adrenérgico. A diferencia de la liberación generada por el impulso nervioso, no requiere Ca^{2+}. A este grupo pertenecen los denominados adrenérgicos de acción indirecta: **tiramina, anfetamina** y **efedrina** (v. cap. 16, apartado I, 3); y *b)* bloqueando los α_2-adrenoceptores e inhibiendo de este modo los mecanismos de autoinhibición y heteroinhibición de la liberación descritos en el capítulo 13.

BIBLIOGRAFÍA

Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs 2007;67:1097-107.

Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. α-methyl-p-tyrosine: a review of its pharmacology and clinical use. Drugs 1981;21:81-9.

Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. Drugs Aging 1992;2:208-21.

Chaple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma A, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A}-adrenoceptor antagonist. Eur Urol 1996;39:155-67.

Chen JMH, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Eficacia hipotensora de los betabloqueantes como tratamiento de segunda línea de la hipertensión primaria. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com.(Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD007185. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. β-blocker therapy in heart failure. Scientific review. JAMA 2002;287:883-9.

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison JB. β-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med J. 1999;318:1730-7.

Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njøls I, Norheim OF, Svilaas A, Kristiansen IS, Thürmer H, Flottorp S. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. BMC Medicine 2012;10:33.

Frishman WH, Carvedilol. N Engl J Med 1998;339:1759-65.

Frishman WH, Kotob F. Alpha-adrenergic blocking drugs in clinical medicine. J Clin Pharmacol 1999;39:7-16.

Frishman WH, Saunders E. β-Adrenergic blockers. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:649-53.

Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of heart failure. Management: digoxin and other inotropes, β-blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. Br Med J 2000;320:495-8.

Goa KL, Benfield P, Sorkin EM. Labetalol: a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. Drugs 1989;37: 583-627.

Grimm RH, Flack JM. Alpha 1 adrenoceptor antagonists. J Clin Hypertens 2011;13:654-7.

Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD004643.

Hernández Fernández C, Brenes Bermúdez F, Moncada Iribarren I. Utilidad de los alfa-bloqueantes en el tratamiento de distintos trastornos urológicos. Med Clin (Barc) 2012;139:582-7.

Houston MC, Hogde R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am Heart J. 1988;116:515-23.

Kubon C, Mistry NB, Grundvold I, Halvorsen S, Kjeldsen SE, Westheim AS. The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. Trends Pharmacol Sci 2011;32:206-12.

Lader M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. J Clin Psychiatry 1988;49:213-23.

Lentschener1 C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy; perioperative care of patients undergoing

pheochromocytoma removal – time for a reappraisal? Eur J Endocrinol 2011;165:365-73.

Leonetti G, Egan CG. Use of cardvedilol in hypertension: an update. Vasc Health Risj Manag 2012;8:307-22.

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O, Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? Lancet 2005;366:1545-53.

Milano CA, Allen LF, Rockman HA, et al. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the β_2-adrenergic receptor. Science 1994;264:582-6.

Münzel T, Gori T, Nebivolol. The somewhat-different β-adrenergic receptor blocker. J Am Coll Cardiol 2009;54:1491-9.

Norberto L, Polese L, Cillo U, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of varicela bleeding in candidates for liver transplantation. Liver Transpl 2007;12:1272-8.

Ong HT. β-blockers in hypertension and cardiovascular disease. Br Med J 2007;334:946-9.

Prakash A, Markham A, Metoprolol. A review of its use in chronic heart failure. Drugs 2000;60:647-78.

Poirier L, Lacourcière Y. The evolving role of β-adrenergic receptor blockers in managing hypertension. Can J Cardiol 2012;28:334-40.

Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiol 2012;19:330-41.

Survit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. Arch Dermatol 1984;120:329-31.

Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD002003.

Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. New clinical evidence of silodosin, an α(1A) selective adrenoceptor antagonist, in the treatment for lower urinary tract symptoms. Int J Urol 2012;19:306-16.

Zimmerman TJ. Topical ophtalmic β-blockers: a comparative review. J Ocul Pharmacol 1993;9:373-84.

Capítulo **18**

Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares

A. Badia y J.E. Baños

I. Farmacología de la transmisión neuromuscular

A. Principios generales

1. Características anatómicas

La *placa motriz* o *placa motora* es un área especializada de la fibra muscular esquelética, rica en receptores colinérgicos, que forma parte de la unión neuromuscular. Contiene tres elementos (fig. 18-1): la parte final de la motoneurona, denominada terminación nerviosa presináptica, el espacio sináptico o hendidura sináptica y la fibra muscular.

La terminación nerviosa presináptica es la parte final de los nervios motores que provienen del asta anterior de la médula espinal; contiene el aparato bioquímico necesario para sintetizar la acetilcolina y las vesículas donde se almacenan (v. cap. 14). El espacio sináptico separa la terminación presináptica de la fibra muscular. Tiene una distancia aproximada de 50-100 nm y está constituido por líquido extracelular y una matriz con varias capas de mucopolisacáridos; en medio de estas se encuentran las acetilcolinesterasas, enzimas encargadas de la degradación de la acetilcolina. La membrana de la fibra muscular se invagina y presenta los denominados pliegues sinápticos, en los que se sitúan los receptores colinérgicos nicotínicos.

La estructura sináptica se encuentra rodeada por la fusión del neurilema que envuelve la terminación nerviosa con el epimisio muscular. Por encima de ellos, se encuentra la membrana de la célula de Schwann, que los protege. Los mamíferos tienen músculos de inervación focal, es decir, cada fibra solo posee una sinapsis; en cambio, las aves, los reptiles y los anfibios presentan músculos de inervación multifocal, con varias placas motrices en cada fibra. La consecuencia de ello es que estos últimos responden con una contractura a la activación de los receptores colinérgicos por acetilcolina u otros agonistas. Pero en los músculos extraoculares del ojo humano, existen algunas fibras de inervación multifocal, lo que puede originar un aumento de la presión intraocular tras la administración de succinilcolina.

2. Fisiología general de la neurotransmisión

La transmisión neuromuscular se inicia cuando el potencial de acción invade la terminación nerviosa presináptica y la despolariza, originando la liberación de acetilcolina en función de la intensidad del impulso, la disponibilidad de neurotransmisor y la concentración extracelular de Ca^{2+}. La llegada del estímulo nervioso origina la apertura de los canales de Na^+ con una entrada masiva de este catión, lo que genera a su vez una despolarización más intensa. El potencial de reposo alcanza valores suficientes para permitir la apertura de los canales de K^+ y la salida de este al espacio extracelular. Poco después, se abren los canales de Ca^{2+} de tipo N (v. caps. 3 y 37), presentes en la terminación nerviosa, que permiten la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma de la motoneurona.

La elevación brusca de la concentración intracitoplasmática de Ca^{2+} provoca la movilización de las vesículas sinápticas y su desplazamiento hacia la membrana celular más próxima a la hendidura sináptica, su fusión con aquella y la liberación exocítica de la acetilcolina al espacio extracelular, según los mecanismos descritos en el capítulo 14, apartado I, 2. La mayor parte de la liberación del neurotransmisor en la unión neuromuscular es cuántica, es decir, se realiza mediante la salida de una cantidad fija de vesículas. En el caso de la liberación generada por estímulo nervioso, se ha calculado que cada uno representa la liberación de 200 *quanta* con aproximadamente 5.000-10.000 moléculas de acetilcolina; se cree, asimismo, que cada *quantum* equivale al contenido de una vesícula. También existe una liberación de la acetilcolina que se encuentra en el citoplasma y que, para algunos autores, es la responsable de los procesos postsinápticos asociados a la liberación del neurotransmisor. En situación basal, existe una liberación cuántica correspondiente a una vesícula que da lugar a una pequeña despolarización postsináptica denominada *potencial en miniatura de placa*

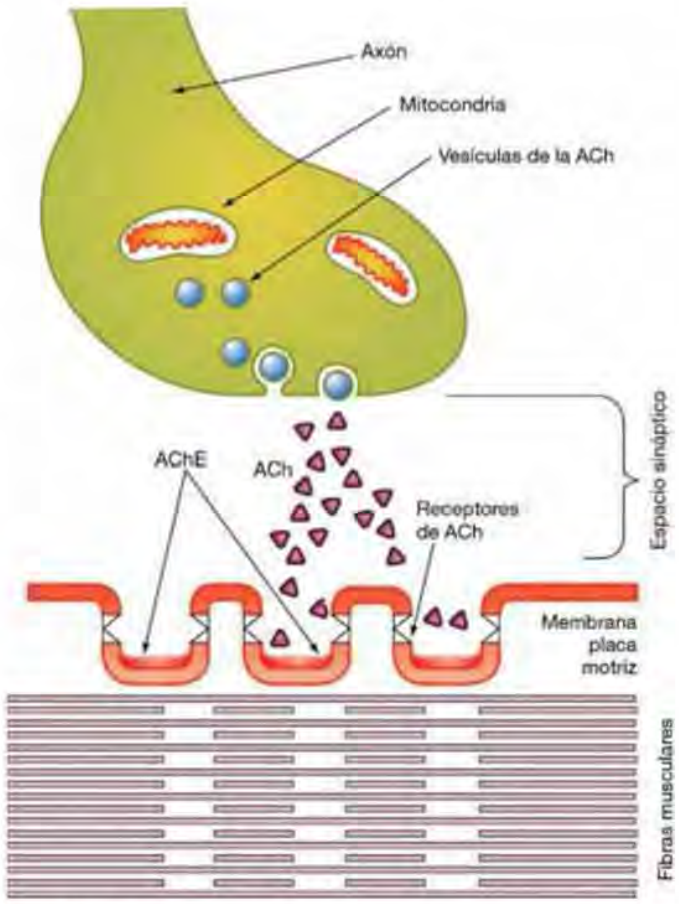


Figura 18-1 Representación esquemática de la neurotransmisión colinérgica en la placa motriz. ACh: acetilcolina; ACE: acetilcolinesterasa.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

motriz (*Miniature End-Plate Potential* [MEPP]). Además, también se libera acetilcolina al medio extracelular de forma no cuántica, mediante un proceso de pérdida *(leakage)*. La acetilcolina liberada se difunde rápidamente a través del espacio sináptico e interacciona con las subunidades α del receptor nicotínico, que se encuentra en la placa motriz (v. cap. 3 y fig. 14-4). Dicha interacción origina la apertura del canal iónico acoplado al receptor, lo que conlleva un aumento masivo de la permeabilidad iónica con entrada de Na^+ y salida concomitante de K^+. Cuando se activa un número suficiente de receptores colinérgicos, aparece un potencial sináptico excitador denominado *potencial de placa motriz* (*End-Plate Potential* [EPP]). Si la amplitud de este es suficiente, se generará un potencial de acción muscular (fig. 18-2) que, a su vez, activará los procesos contráctiles de las fibras musculares mediante la liberación del Ca^{2+} intracelular.

Diversos datos indican que la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular se encuentra regulada, asimismo, por la actividad de distintos receptores presinápticos, tanto autorreceptores como heterorreceptores. Entre los primeros, se encuentran receptores nicotínicos y muscarínicos, mientras que los segundos responden a una gran variedad de neurotransmisores (adrenalina, purinas y péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]). Aunque se ha sugerido la existencia de diversos receptores nicotínicos presinápticos, los mejor caracterizados son los que modulan los mecanismos de liberación. Su activación permite regular de forma positiva la liberación del neurotransmisor a frecuencias elevadas de estimulación; algunos bloqueantes neuromusculares, como la tubocurarina, bloquean estos receptores y disminuyen la liberación de acetilcolina. Esta reducción se manifiesta en los conocidos fenómenos de «tren de cuatro» *(train of four)* y el «decaimiento tetánico» *(tetanic fade)*, que acompañan a la administración de los bloqueantes neuromusculares. Ambos reflejan la incapacidad de la motoneurona para mantener la contracción muscular cuando hay bloqueantes neuromusculares y se manifiesta con una disminución de su amplitud inicial, de forma que la contracción obtenida con el último estímulo es sustancialmente menor a la inicial (fig. 18-3). La existencia de estos receptores no se ha podido demostrar mediante técnicas de biología molecular, ni se ha obtenido su caracterización farmacológica completa por la inexistencia de fármacos de fijación específica. Por ello, algunos autores consideran controvertida su existencia hasta que se obtengan estas pruebas. La participación de los receptores muscarínicos presinápticos es compleja, pero la mayoría de los datos sugieren que desempeñan una función facilitadora de la liberación de acetilcolina.

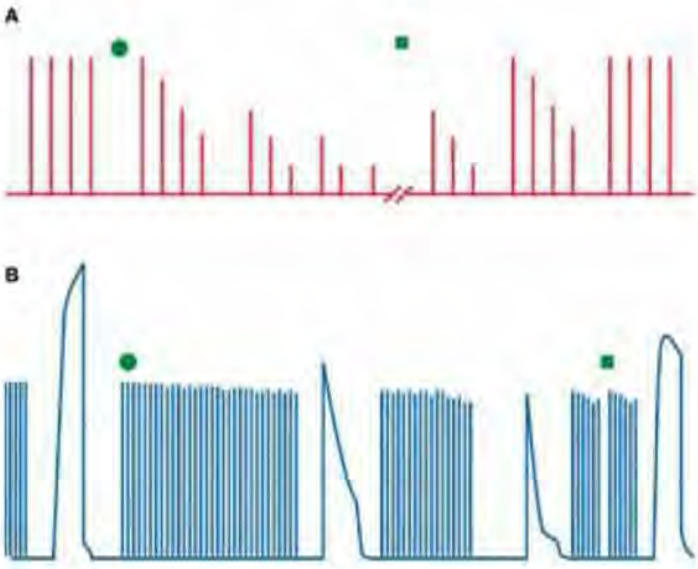


Figura 18-3 Representación gráfica del tren de cuatro y del decaimiento tetánico. **A.** El tren de cuatro consiste en la aplicación de cuatro estímulos a una frecuencia de 2 Hz en una motoneurona; tras la adición del bloqueante neuromuscular (●), los últimos estímulos son progresivamente menores que el primero y se recuperan tras la desaparición del fármaco por metabolismo o lavado de la preparación (■). **B.** El decaimiento tetánico consiste en la aplicación de un tren de impulsos, generalmente a 50 Hz durante 2 s; tras la adición del bloqueante (●), la placa motriz es incapaz de mantener la respuesta tetánica y la amplitud de respuesta se reduce al final del período de estimulación; obsérvese que no es preciso que disminuya la respuesta contráctil basal para que se observe decaimiento tetánico. La respuesta se recupera tras el lavado de la preparación (■).

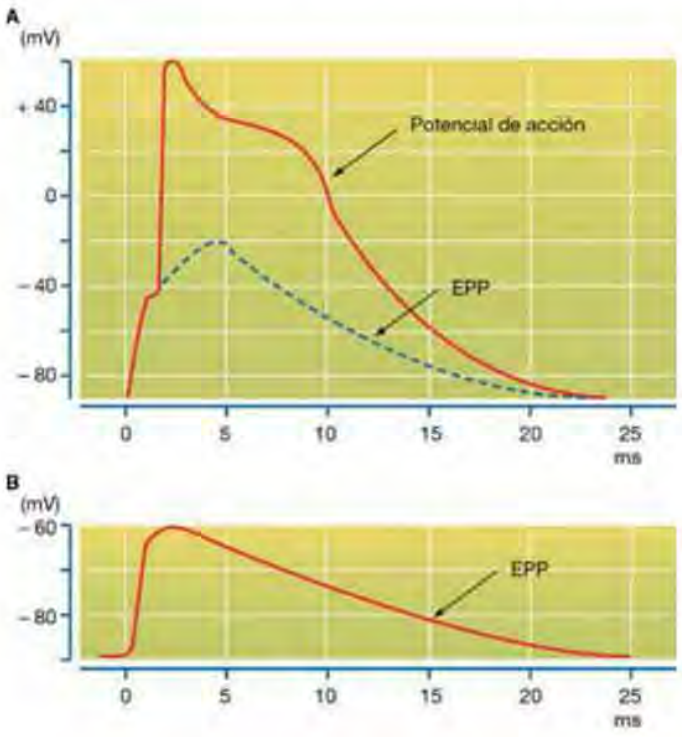


Figura 18-2 A. La estimulación de un nervio motor produce un gran potencial de placa motriz (EPP) en la membrana muscular. Al superar el potencial umbral, el EPP desencadena el potencial de acción propagable por el sarcolema. **B.** Cuando existe un bloqueante neuromuscular no despolarizante, el EPP reduce su amplitud y no alcanza el umbral, por lo que no puede generar el potencial de acción.

3. Modificaciones farmacológicas de la transmisión neuromuscular

La mayoría de los procesos que participan en la neurotransmisión puede ser interferida mediante fármacos en uno u otro sentido (tabla 18-1). Sin embargo, solo algunos de ellos se utilizan terapéuticamente, y otros permiten explicar la elevada toxicidad de algunos venenos que hay en la naturaleza.

3.1. Fármacos facilitadores

Existen dos posibilidades terapéuticas de aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la unión neuromuscular:

a) *Por aumento de la liberación.* Aunque puede facilitarse por diversos mecanismos, solo el bloqueo de los canales de potasio que producen las aminopiridinas es, en la actualidad, una posibilidad terapéutica real. Estos fármacos retrasan la repolarización, con lo que aumentan la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+}; esta situación incrementa la entrada de Ca^{2+} y, como consecuencia, la liberación de acetilcolina es marcadamente superior. Uno de estos derivados, la **3,4-diaminopiridina,** se emplea con éxito en el síndrome de Eaton-Lambert, una situación clínica infrecuente que se asocia a algunas neoplasias pulmonares.

Tabla 18-1 Mecanismos de potencial interferencia farmacológica en la unión neuromuscular esquelética

Proceso fisiológico	Modulación farmacológica	
	Inhibición	**Facilitación**
Síntesis de acetilcolina	Hemicolinio Trietilcolina	—
Propagación del potencial de acción nerviosa	Tetrodotoxina Batracotoxina Anestésicos locales	—
Liberación de acetilcolina	Toxina botulínica Toxina tetánica β-bungarotoxina Hipermagnesemia Hipocalcemia Aminoglucósidos Vesamicol	Aminopiridinas Tetraetilamonio Guanidina α-latrotoxina
Unión a receptores nicotínicos postsinápticos	Bloqueantes no despolarizantes α-bungarotoxina	—
Generación del EPP	Bloqueantes despolarizantes	—
Hidrólisis de la acetilcolina	Anticolinesterásicos	—
Potencial de acción muscular	Quinina Tetrodotoxina	Calcio Veratridina
Contracción muscular	Inhibidores metabólicos Hipocalcemia Dantroleno	

b) *Por inhibición del metabolismo.* La producen los fármacos anticolinesterásicos que inhiben el metabolismo de la acetilcolina (v. cap. 14, apartado III). Pese a su indudable utilidad terapéutica, debe recordarse que el empleo de dosis elevadas puede causar desensibilización del receptor nicotínico y parálisis muscular.

3.2. Fármacos inhibidores

La transmisión neuromuscular puede bloquearse en casi cada uno de los procesos que intervienen en ella. Los más conocidos son:

a) *Interferencia en la síntesis del neurotransmisor.* El **hemicolinio** y la **trietilcolina** inhiben la captación de la colina extracelular necesaria para la síntesis de acetilcolina en el citoplasma neuronal (v. cap. 14, apartado I). La trietilcolina, además, es transportada y acetilada en la propia terminación nerviosa, y puede actuar como falso transmisor. El bloqueo que produce es lento en cuanto a su instauración, dependiente de la frecuencia de estimulación y revertido por la adición de colina. Ambos compuestos son herramientas farmacológicas muy útiles, pero carecen de aplicación clínica.

b) *Inhibición de la liberación de acetilcolina.* La interferencia de la entrada de Ca^{2+} disminuye la movilización vesicular y, como consecuencia, la liberación. Así se comportan el aumento de la concentración extracelular de magnesio y de algunos antibióticos **aminoglucósidos** (estreptomicina y neomicina). Este bloqueo se revierte, en su mayor parte, con la administración de sales de calcio o bloqueantes de los canales de potasio (aminopiridinas); en cambio, los anticolinesterásicos son poco útiles, ya que la inhibición del metabolismo de la acetilcolina es poco eficaz cuando la liberación es baja. El **vesamicol** es un fármaco que interfiere en la incorporación de la acetilcolina sintetizada a las vesículas (v. fig. 14-3), de forma que esta no se encuentra disponible para la liberación. Diversas toxinas, como las botulínicas del bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*, la β-bungarotoxina de algunos ofidios o la tetánica del *Clostridium tetani*, se fijan a las terminaciones nerviosas y, en concentraciones extremadamente pequeñas, son capaces de inhibir la liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** se une a la sinaptobrevina presente en la superficie de la vesícula, lo que estabiliza su estructura y le impide participar en el proceso de liberación (v. fig. 14-3). Se utiliza en el tratamiento de distonías, como el blefaroespasmo, el espasmo hemifacial y el estrabismo, mediante la inyección en los músculos afectados (v. caps. 14 y 30).

c) *Interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina.* La unión del neurotransmisor al receptor nicotínico se evita con bloqueantes no despolarizantes, que se comportan como antagonistas competitivos reversibles. Por el contrario,

los bloqueantes despolarizantes activan repetitivamente el receptor nicotínico, causando una desensibilización que impide que la unión de la acetilcolina se manifieste como un EPP. Ambos grupos serán analizados a continuación con detalle.

d) *Desacoplamiento de la excitación y la contracción muscular.* Algunos fármacos pueden causar parálisis muscular por un efecto postsináptico mediante la alteración de algunos de los procesos que transforman la despolarización de la fibra muscular desencadenada por los EPP en contracción muscular. Entre ellos se encuentran diversos inhibidores metabólicos y el **dantroleno.** Este último inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y se emplea en el tratamiento de la espasticidad, la hipertermia maligna y en algunos pacientes afectados por el síndrome maligno por neurolépticos; se describe en el capítulo 30.

4. Fármacos bloqueantes neuromusculares

El antecedente más antiguo del empleo de los bloqueantes neuromusculares se remonta al **curare,** utilizado por los indios de Sudamérica, quienes lo aplicaban a las puntas de las flechas para cazar animales. Provienen de los géneros vegetales *Chondodendron* y *Strichnos.* En el pasado, los bloqueantes neuromusculares se clasificaron en paquicurares y leptocurares. Para ello, se tenía en cuenta su estructura química, más compleja en el caso de los primeros (del prefijo griego *paqui-* = denso) y más simple en los segundos (del prefijo griego *lepto-* = fino). Actualmente, se clasifican por su mecanismo de acción. Así, existen bloqueantes no despolarizantes (paquicurares) y despolarizantes (leptocurares), lo que permite una consideración más farmacológica (tabla 18-2).

Los bloqueantes no despolarizantes son, con mucho, los más utilizados en la actividad terapéutica. Su primer representante fue la **tubocurarina,** que ha sido sustituida ventajosamente por otros compuestos. El principal representante del grupo de los bloqueantes despolarizantes es el **suxametonio** o succinilcolina.

B. Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

1. Características químicas

El primer fármaco empleado en terapéutica fue la **tubocurarina,** cuya estructura fue determinada en 1935. Se encuentra en la especie amazónica *Chondodendron tomentosum* y se considera el principio activo del clásico curare empleado por las tribus americanas. Otros bloqueantes de origen natural y de elevada actividad provienen de la especie *Strychnos toxifera,* de la que se obtienen las toxiferinas, de las cuales la **toxiferina I** es especialmente potente. Un derivado semisintético de estas es el **alcuronio** o dialilnortoxiferina. Asimismo, en las semillas de varias especies del género *Erythrina* se encuentra el alcaloide **eritroidina.** Los fármacos más empleados en el momento actual son derivados sintéticos que se pueden clasificar, según su estructura química, en derivados bencilisoquinolínicos, aminoesteroides y aminas cuaternarias (v. tabla 18-2). Los derivados más modernos son **pipecuronio, doxacurio, mivacurio, rocuronio, cisatracurio** que es el isómero óptico R-R' en la configuración *cis-cis* del atracurio, y **rapacuronio.**

En general, todos comparten una estructura química voluminosa y rígida con una distancia fija entre los dos átomos de nitrógeno cuaternario de aproximadamente 1 nm (fig. 18-4). Esto sugiere que se deben verificar asociaciones electrostáticas entre los grupos catiónicos del fármaco y los grupos aniónicos del receptor. Las modificaciones en la distancia existente entre ellos determinan una pérdida importante de potencia. En España se emplean el atracurio, cisatracurio, rocuronio y vecuronio.

Tabla 18-2 Principales bloqueantes neuromusculares disponibles para su empleo en terapéutica médica

Fármacos no despolarizantes (paquicurares)
Compuestos bencilisoquinolínicos
Alcuronio (dialilnortoxiferina)
Atracurio[a]
Cisatracurio[a]
Dimetiltubocurarinio (metocurina)
Doxacurio
Mivacurio
Tubocurarina (d-tubocurarina)
Compuestos aminoesteroides
Pancuronio
Pipecuronio (pipecurio)
Rapacuronio
Rocuronio[a]
Vecuronio[a]
Aminas cuaternarias
Galamina (gallamina)[a]
Fármacos despolarizantes (leptocurares)
Decametonio
Suxametonio (succinilcolina o succinildicolina)[a]

[a]Fármacos comercializados en España (2012).

2. Mecanismo de acción

Aunque ya no se emplea en la clínica, las acciones de la tubocurarina en el receptor nicotínico de la placa motriz siguen siendo referente para todo el grupo. A las concentraciones alcanzadas en clínica humana, la tubocurarina reduce la frecuencia de apertura del canal iónico acoplado al receptor. Esta acción se manifiesta como una disminución de la amplitud del EPP que, si desciende por debajo del 70% de su valor inicial, es insuficiente para generar el potencial de acción muscular (v. fig. 18-2), lo que explicaría la parálisis muscular que sigue a la administración de tubocurarina y demás antidespolarizantes. El bloqueo neuromuscular causado por estos compuestos se revierte tras el aumento de acetilcolina en la placa motriz, ya sea por la adición directa de esta o, indirectamente, por la administración de anticolinesterásicos. Todo ello sugiere un antagonismo de tipo competitivo.

Si se emplean concentraciones suficientemente elevadas de tubocurarina, el bloqueo neuromuscular no se revierte por la administración de anticolinesterásicos, sino que, de forma paradójica, puede agravarse. Ello se debe a que, en esta situación, la tubocurarina produciría un bloqueo del canal iónico similar al que producen algunos fármacos bloqueantes ganglionares. Por todo ello, se comportaría además como un antagonista no competitivo. En la práctica clínica, las dosis empleadas de tubocurarina solo permitían observar el bloqueo de tipo competitivo. Sin embargo, es importante considerar la posible existencia del segundo mecanismo citado en algunas situaciones, ya que es un bloqueo dependiente de la activación del receptor. Así, la neostigmina revertirá parcialmente el bloqueo de tipo competitivo, al aumentar la concentración de acetilcolina y desplazar esta a la tubocurarina de sus

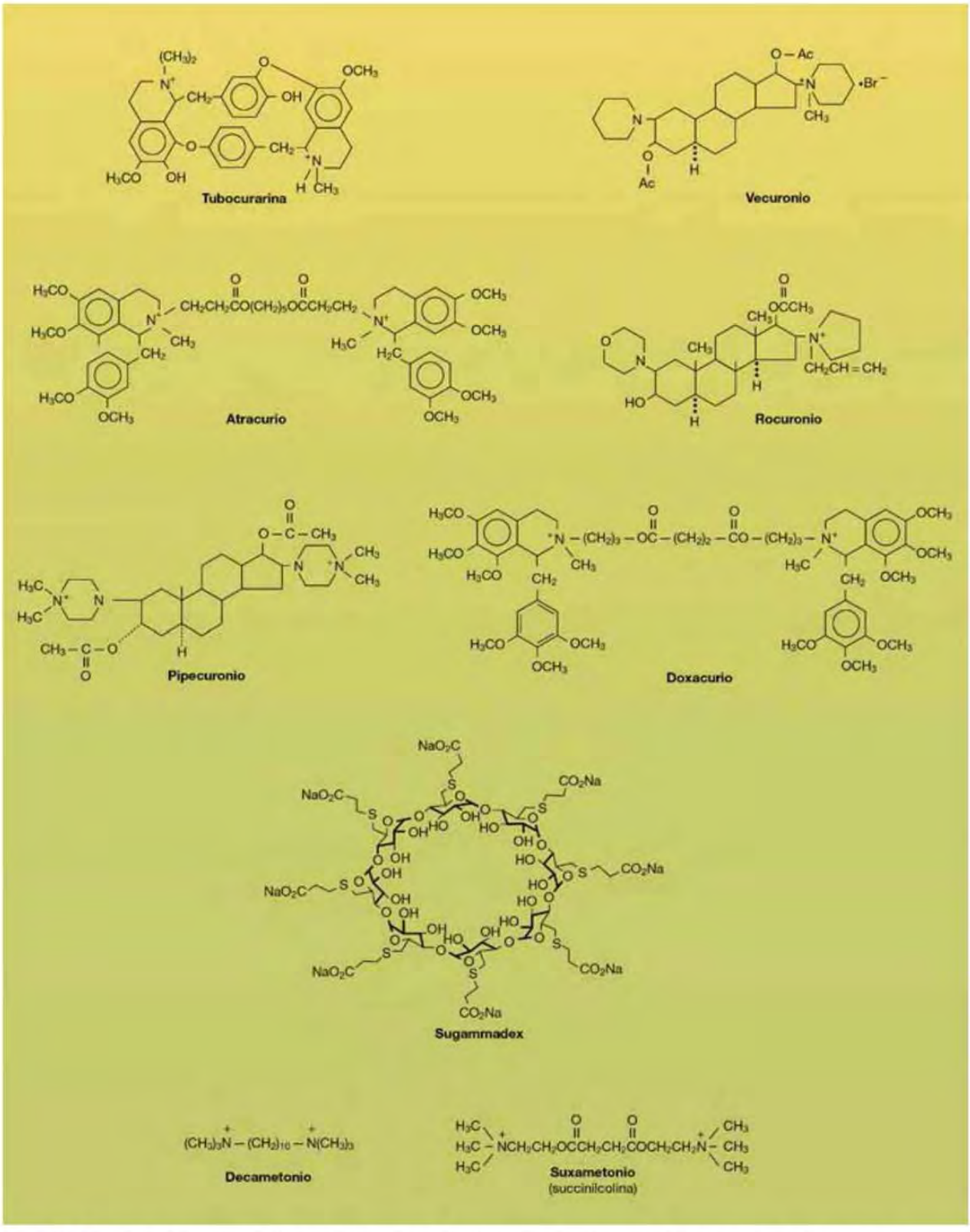


Figura 18-4 Estructura de los principales fármacos bloqueantes no despolarizantes y despolarizantes de la placa motriz, y del sugammadex.

uniones a las subunidades α del receptor nicotínico. Con ello, se activará el receptor, se abrirá el canal iónico y la tubocurarina presente podrá bloquearlo. Estos mecanismos podrían explicar la conocida observación clínica de la incapacidad de los anticolinesterásicos para revertir la parálisis muscular profunda secundaria a una dosis alta de bloqueantes no despolarizantes.

Además de las acciones postsinápticas, la tubocurarina y otros fármacos de este grupo pueden actuar presinápticamente sobre receptores nicotínicos, inhibiendo la liberación de la acetilcolina durante la estimulación repetitiva de las terminaciones nerviosas. Esta acción puede ser responsable del decaimiento tetánico *(tetanic fade)* que se observa tras la administración de algunos de estos derivados (v. apartado I, A, 2).

3. Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos se deben, principalmente, a la parálisis muscular motora que producen. Cuando se administra una dosis adecuada por vía i.v., la instauración de los efectos es rápida y se observa una debilidad motora inicial que progresa a parálisis muscular. No todos los músculos se afectan con la misma rapidez. Los primeros en paralizarse son los extrínsecos oculares y los faciales. Después, se afecta la musculatura de las extremidades, el cuello y el tronco. Finalmente, se paralizan los músculos intercostales y el diafragma, lo que conduce a la apnea. La recuperación sigue un orden inverso, y los músculos respiratorios son los primeros en retornar a la función normal. Una característica particular de estos compuestos es la reversión de sus efectos paralizantes por los anticolinesterásicos. Recientemente, ha podido describirse que el derivado de la γ-ciclodextrina, sugammadex, es capaz de revertir rápidamente el bloqueo neuromuscular del rocuronio y, en menor grado, el del vecuronio, por un mecanismo de encapsulación (v. apartado I, B, 7).

Además de las acciones sobre el músculo esquelético que comparten todos los fármacos de este grupo, también ejercen acciones sobre otras estructuras, como los ganglios vegetativos, los mastocitos y los receptores muscarínicos.

Algunos pueden producir efectos farmacológicos de tipo vegetativo no relacionados con el mecanismo primario de acción. El principal es el bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares, que puede agravarse por la acción adicional de la acetilcolina endógena sobre los receptores muscarínicos de los ganglios vegetativos. A las dosis empleadas en terapéutica, la tubocurarina podía producir este bloqueo, que se manifiesta como taquicardia e hipotensión. Pero los efectos son menos evidentes con pancuronio y metocurina, y prácticamente inexistentes con los fármacos más modernos, como vecuronio, atracurio, pipecuronio y doxacurio.

La tubocurarina estimulaba, asimismo, la liberación de histamina de los mastocitos, lo que contribuía a la aparición de hipotensión, broncoespasmo en individuos sensibilizados (asmáticos) e hipersecreción salival y bronquial. El pancuronio y el vecuronio se comportan en ocasiones como antagonistas de los receptores muscarínicos, especialmente los cardíacos, por lo que su administración causa taquicardia en algunos pacientes. También el pancuronio puede producir una respuesta hipertensora si se administra rápidamente, posiblemente como consecuencia de una estimulación ganglionar. Los nuevos compuestos están prácticamente exentos de dichos efectos cardiovasculares.

4. Características farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas son la principal diferencia que puede establecerse entre los distintos fármacos de este grupo (tabla 18-3). Todos se absorben escasamente y de forma irregular desde el tubo digestivo, y relativamente bien tras la administración intramuscular, aunque se suelen administrar por vía intravenosa. Su distribución es limitada por su escasa capacidad para atravesar las membranas celulares y no alcanza el sistema nervioso central (SNC), porque no pasa la barrera hematoencefálica.

Tabla 18-3 Propiedades farmacocinéticas de los fármacos bloqueantes no despolarizantes

Fármaco	Volumen de distribución (ml/kg)	Eliminación por orina (%)[a]	Eliminación por bilis (%)[a]	Metabolismo
Atracurio	87-160	10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Cisatracurio	153	ND	ND	Hidrólisis por butirilcolinesterasas y degradación de Hofmann
Doxacurio	200-290	25-30	—	Metabolismo hepático mínimo
Mivacurio	210	< 10	—	Hidrólisis por butirilcolinesterasas
Pancuronio	200-260	40-67	10	Metabolismo hepático menor por hidroxilación
Pipecuronio	220-350	37-41	2	Metabolismo hepático escaso
Rapacuronio	260-460	12-22	—	Metabolismo hepático por hidrólisis
Rocuronio	207-280	9	54	Metabolismo hepático escaso
Tubocurarina	297-450	45-63	12	Metabolismo hepático escaso
Vecuronio	199-260	15-18	40	Metabolismo hepático parcial

ND: no disponible.
[a]Porcentaje de la dosis eliminada en 24 h.
Modificado de Hunter (1996), Mirakhur (1992), Taylor (1996) y Atherton y Hunter (1999).

La mayoría no se metaboliza de forma importante y se acaba eliminando por redistribución. Un caso especial es el *atracurio*, que se degrada de forma espontánea en el plasma al pH y temperatura corporal, fenómeno conocido como eliminación de Hofmann; además, se hidroliza por esterasas plasmáticas y hepáticas. El *doxacurio*, en cambio, se elimina por vía renal con una fracción mínima sometida a metabolismo hepático, mientras que el *mivacurio* se hidroliza por las butirilcolinesterasas plasmáticas. El *pancuronio* se hidroxila parcialmente en el hígado, pero la mayoría se elimina sin metabolizar por la orina. El *pipecuronio* se elimina principalmente por vía renal, aunque no puede descartarse cierto grado de metabolismo hepático. El *vecuronio* se desacetila de forma espontánea, pero las vías metabólicas hepáticas también participan en este proceso; sus metabolitos y el fármaco inalterado se eliminan por vía renal; tanto la insuficiencia renal como la hepática pueden prolongar notablemente su semivida de eliminación. El *rocuronio* se secreta prácticamente inalterado por la bilis, aunque una cantidad significativa también aparece en orina. La *tubocurarina* se elimina mayoritariamente por la orina, aunque pequeñas cantidades aparecen en bilis y el resto se metaboliza de forma variable en el hígado. El principal metabolito del *rapacuronio* se forma por hidrólisis en la posición 3 del núcleo esteroidal. La concentración de este metabolito es aproximadamente el 10% de la del fármaco inicial inmediatamente después de su administración en bolo.

Algunos de los metabolitos desacetilados del pancuronio y el vecuronio tienen actividad bloqueadora neuromuscular y, al menos en el caso del segundo, puede contribuir al efecto acumulativo de dosis repetidas de este fármaco. El atracurio genera *laudanosina* por la degradación de Hofmann que, aunque carece de actividad bloqueadora, puede ser epileptogénica a dosis altas en animales. Aunque no se ha descrito caso alguno en seres humanos, es un hecho que debe tenerse en cuenta cuando se administra en infusión continua durante un período prolongado de tiempo, como sucede en los pacientes de cuidados intensivos. El cisatracurio produce niveles más bajos de laudanosina a dosis clínicas equipotentes y su $t_{1/2}$ plasmática es un poco más prolongado en pacientes con insuficiencia renal, aunque este hecho puede carecer de significación clínica.

Las características farmacocinéticas condicionan algunos aspectos temporales de gran importancia, como el tiempo necesario para alcanzar el bloqueo máximo o la duración del mismo (tabla 18-4). En el primer aspecto, destaca el rocuronio, que necesita apenas 1 min, mientras que en el resto se precisan entre 2 y 6 min. El tiempo medio de recuperación oscila entre los 16 min del mivacurio y los 95 min del pipecuronio.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

La mayoría de las reacciones adversas más conocidas provienen de los efectos colaterales de estos fármacos ya descritos en el apartado de efectos farmacológicos. Los modernos derivados se encuentran, en general, desprovistos de ellas, por lo que son más seguros.

La *tubocurarina* puede causar hipotensión por bloqueo ganglionar y la liberación de histamina que genera puede tener efectos que deben tenerse en cuenta durante el acto anestésico.

El *pancuronio* causa taquicardia con cierta frecuencia, fruto de sus acciones antimuscarínicas sobre el corazón, así como del aumento de noradrenalina y la disminución de su recaptación en terminaciones simpáticas. También puede observarse una elevación de la presión arterial y del gasto cardíaco, aunque carece habitualmente de significación clínica.

El *atracurio* tiene escasos efectos cardiovasculares debido a su baja capacidad para causar bloqueo ganglionar o antagonismo muscarínico. También puede aumentar la liberación de histamina cuando se utilizan dosis altas, lo que se manifiesta en un enrojecimiento rosado que se extiende por el brazo donde se inyecta y en la cara, el cuello y la parte superior del tórax, pero que raramente se asocia a manifestaciones sistémicas. Es más común cuando el atracurio se administra tras el tiopental, por lo que se ha sugerido que el precipitado formado por ambas sustancias sería el responsable. Se ha aconsejado limpiar la vía venosa con suero salino antes de la administración de tiopental para evitar esta posibilidad.

El *cisatracurio* carece de efectos cardiovasculares y tampoco libera histamina a dosis muy superiores a las eficaces para causar bloqueo neuromuscular.

Tabla 18-4 Características temporales del efecto de los bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Dosis inicial (mg/kg)	Tiempo para alcanzar el bloqueo máximo (min)	Duración del efecto (min)
Atracurio	0,4	2-3	30-40
Cisatracurio	0,15	2-3	13-30
Doxacurio	0,05	6	90-120
Mivacurio	0,15	2	12-18
Pancuronio	0,08	3	120-180
Pipecuronio	0,07	2	80-100
Rocuronio	0,6	1	30-40
Suxametonio	1	1	6-8
Tubocurarina	0,5	2-4	80-120
Vecuronio	0,1	2	30-40

Modificado de Wood (1995) y Taylor (1996).

El *doxacurio*, el *pipecuronio* y el *vecuronio* carecen de efectos sobre el sistema cardiovascular y no aumentan la liberación de histamina. El *mivacurio* no tiene acciones cardiovasculares, aunque en ocasiones se observa una disminución de la presión arterial tras su administración rápida, probablemente por la liberación de histamina, lo que puede evitarse prolongando el tiempo de inyección. El *rocuronio* prácticamente no tiene efectos sobre los ganglios vegetativos o la liberación de histamina, aunque puede llevar a cabo una ligera acción vagolítica. El *rapacuronio* puede producir, como efectos indeseables más notorios, broncoespasmo, hipotensión y taquicardia, esta última como resultado de sus efectos vagolíticos. La incidencia de todos estos efectos es relativamente baja.

Interacciones. Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta con todos ellos es el incremento de los efectos de bloqueo neuromuscular con algunos fármacos. Estas interacciones pueden tener relevancia en el período postoperatorio inmediato si quedan cantidades residuales de bloqueante y las medidas de control son insuficientes. Así, algunos antibióticos, en especial los aminoglucósidos, pueden aumentar la intensidad del bloqueo neuromuscular sin que los anticolinesterásicos puedan revertirlo de forma relevante. Dicho efecto se ejerce por un conjunto de mecanismos presinápticos (básicamente) y postsinápticos. Los anestésicos locales, los antiarrítmicos y los antagonistas del calcio también pueden potenciar los efectos de los bloqueantes neuromusculares en situaciones en que la neurotransmisión de la unión neuromuscular se encuentre gravemente afectada. También es notable la potenciación de la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular que producen los anestésicos inhalatorios, en especial el enflurano y el halotano.

6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en las situaciones que requieren relajación muscular intensa y relativamente prolongada. Su utilización principal es la inducción y el mantenimiento de la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas. Si bien se ha utilizado durante largo tiempo la succinilcolina para proceder a la intubación del paciente debido a la rapidez con que produce relajación muscular, algunos de los bloqueantes no despolarizantes de efecto rápido, como el rocuronio, el mivacurio y el rapacuronio, constituyen una buena alternativa en esta indicación. Además, la disponibilidad reciente de sugammadex permite revertir fácilmente los efectos de tales bloqueantes en un período breve de tiempo, si tal reversión es clínicamente necesaria La parálisis muscular obtenida con los fármacos de este grupo permite reducir la dosis de anestésicos generales, con lo que se disminuyen los riesgos vinculados a un empleo de concentraciones elevadas de aquellos.

Los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes se emplean de forma ocasional para permitir una oxigenación adecuada en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos, sobre todo en aquellos que presentan el síndrome de distrés respiratorio del adulto. El uso de estos fármacos en estas unidades es una situación clínicamente distinta del empleo tradicional en el ámbito anestésico, ya que la administración se prolonga durante varios días, o incluso semanas, en enfermos con disfunciones orgánicas múltiples. Los cambios en las propiedades farmacocinéticas de los bloqueantes neuromusculares pueden conllevar una prolongación de la duración del efecto, una recuperación lenta del bloqueo y un retraso en la desconexión al respirador. También permiten controlar algunos tipos de convulsiones, como las presentes en el tétanos, o facilitar la ventilación mecánica en otras situaciones en que esta es necesaria.

La tubocurarina y el pancuronio fueron retirados del mercado español (v. tabla 18-2). Con frecuencia, el diferente curso temporal de los fármacos más modernos permite su selección en función de la intervención quirúrgica. Si se prevé un procedimiento de corta duración (menos de 15 min), sería de elección el mivacurio, mientras que en los de duración intermedia (30 min) pueden emplearse el atracurio, el vecuronio o el rocuronio. Para intervenciones de larga duración (más de 90 min) sería más adecuado el uso de pipecuronio o doxacurio (no disponibles en España). Los derivados más modernos suelen tener un precio alto por lo que, al escogerlos, hay que tener en cuenta las consideraciones farmacoeconómicas.

7. Recuperación del bloqueo no despolarizante

Tradicionalmente, la recuperación de la parálisis muscular producida por bloqueantes no despolarizantes se ha realizado con inhibidores de la acetilcolinesterasa como el **edrofonio** y la **neostigmina**, que, al incrementar la concentración de acetilcolina endógena, desplazan al bloqueante de su unión al receptor nicotínico (v. cap. 14).

El bloqueo por rocuronio, vecuronio y, en menor grado, pancuronio también puede ser revertido por una ciclodextrina γ, el **sugammadex.** Las ciclodextrinas se forman por hidrólisis enzimática del almidón y están compuestas por varias moléculas de azúcar unidas entre sí en forma de anillo (fig. 18-4) Su estructura conforma una especie de cono con vértice abierto cuyo interior lipofílico es enriquecido con grupos ácidos COO^- para aumentar su capacidad hidrofóbica, mientras que el exterior es hidrofílico.

El sugammadex capta y encapsula en su interior al rocuronio y vecuronio, desplazándolos de su fijación al receptor nicotínico y restaurando de este modo la función neuromuscular. Forma enlaces electrostáticos con el nitrógeno cargado positivamente de la molécula aminoesteroide. La afinidad por el rocuronio es 2,5 veces mayor que por el vecuronio. No tiene afinidad por el suxametonio ni por los bloqueantes no esteroideos. El complejo formado es hidrofílico, pasa a la sangre y es eliminado fundamentalmente por vía renal; su semivida es de unos 100 min y su V_D de 18 L. La recuperación de la parálisis muscular se consigue en 1-2 min.

Los efectos secundarios más frecuentes son la disgeusia y las reacciones de carácter alérgico. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. La dosis es de 2-4 mg/kg. Si hay exceso de bloqueante, puede desprenderse del complejo, quedar libre y volver a provocar parálisis, lo que exigiría una segunda dosis de sugammadex.

C. Fármacos bloqueantes despolarizantes

1. Características químicas

Estos fármacos se descubrieron al estudiar los efectos de los compuestos simétricos de bis-amonio cuaternario y observarse que el **decametonio** (v. fig. 18-4), cuyos grupos de amonio cuaternario estaban separados por una cadena decametilénica, era capaz de producir parálisis muscular sin bloquear los ganglios vegetativos. Otro compuesto del mismo grupo, el **suxametonio** o **succinilcolina** (v. fig. 18-4), tiene una estructura similar al decametonio y a la acetilcolina. Es el que se emplea en terapéutica.

Como puede observarse, la estructura de ambos fármacos sugiere que debe existir una asociación electrostática entre los dos centros catiónicos de las moléculas y los grupos aniónicos del receptor, de forma que la sustitución de un grupo amonio cuaternario terminal por una amina primaria resulta en una pérdida de potencia. Una disminución importante de la distancia entre ambos grupos puede originar, asimismo, una reducción de la actividad de bloqueo neuromuscular y la aparición, en cambio, de actividad sobre los ganglios vegetativos (fig. 18-5).

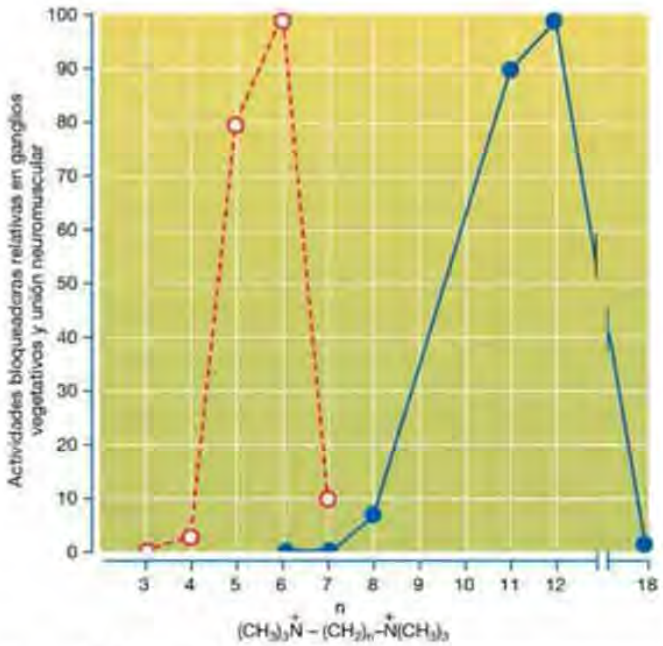


Figura 18-5 Actividad bloqueadora de diversos derivados compuestos de metonio en función de la longitud de la cadena alquílica en el ganglio vegetativo y en la placa motriz. o--o--o: ganglio vegetativo; ●—●—●: placa motriz. *(Modificado de Paton y Zaimis, 1949.)*

2. Mecanismo de acción

Decametonio y suxametonio actúan sobre los receptores nicotínicos de la placa motriz como agonistas, es decir, de forma similar a como lo hace la acetilcolina. Sin embargo, al no ser hidrolizados por la acetilcolinesterasa, como sucede con la acetilcolina, su concentración se mantiene elevada durante largo tiempo (en comparación con la acetilcolina) en la unión neuromuscular. La activación repetida del receptor provoca una reducción progresiva de la respuesta de este y pérdida de la excitabilidad muscular. Este proceso no se observa con la acetilcolina, pues la rápida hidrólisis evita la aparición de los procesos descritos previamente. Sin embargo, tras la administración de dosis altas de anticolinesterásicos, se alcanza una concentración elevada y persistente de acetilcolina en la placa motriz, que puede conducir a un bloqueo neuromuscular similar al que causa el suxametonio. Por estas razones, los anticolinesterásicos no consiguen revertir el bloqueo causado por los bloqueantes neuromusculares despolarizantes e, incluso, pueden empeorarlo.

La acción principal es la activación de los receptores nicotínicos con la abertura del canal iónico. Como no son metabolizados por la acetilcolinesterasa, la despolarización tiene mayor duración y se acompaña de estimulación repetitiva que causa fasciculaciones musculares transitorias, a las que sigue un bloqueo de la transmisión con parálisis muscular. La acetilcolina liberada por las motoneuronas se une a los receptores de una placa motriz ya despolarizada e incapaz, por lo tanto, de generar un EPP y, por ello, la aparición del potencial de acción muscular. No todos los músculos ni todas las especies responden de igual forma a los bloqueantes despolarizantes. Si bien la secuencia descrita aparece en los mamíferos (incluidos los seres humanos), los animales que poseen una inervación multifocal, como las aves, responden a la administración de estos fármacos con una contractura, denominada parálisis espástica.

3. Efectos farmacológicos

Los principales efectos farmacológicos se manifiestan en el músculo esquelético, pero también pueden producir aumentos del potasio plasmático, liberación de histamina y efectos sobre ganglios vegetativos.

En la transmisión neuromuscular esquelética, el suxametonio induce fasciculaciones musculares que se observan en tórax y abdomen, pero que, en individuos con buena capacidad muscular, también son manifiestos en extremidades inferiores. A continuación, se afectan el resto de los músculos del organismo hasta producirse, al cabo de unos 2 min, una parálisis completa que se mantiene durante unos 5 min más. Las fasciculaciones se deben a la activación de receptores nicotínicos por el suxametonio, que genera una descarga de potenciales de acción musculares con las subsiguientes contracciones. Esta descarga continúa hasta que la despolarización prolongada impide la transmisión de nuevos estímulos. Mientras que los efectos del decametonio son de larga duración, los del suxametonio son breves por su rápida hidrólisis en plasma. Los efectos de los bloqueantes despolarizantes pueden resultar alterados tras su administración continuada o mantenida. Inicialmente, se presentan las características descritas de un bloqueo despolarizante (fase I), pero, a continuación, aparecen algunas de las propiedades asociadas al bloqueo no despolarizante (fase II). Este bloqueo es parcialmente reversible con anticolinesterásicos. Al parecer, esto se debe a una desensibilización del receptor nicotínico por la existencia continuada del agente despolarizante. Cuando esto sucede, el potencial de membrana se restaura parcialmente y, al mismo tiempo, la sensibilidad de la placa motriz a la acetilcolina se reduce, como con tubocurarina.

Uno de los efectos farmacológicos colaterales menos deseados de los bloqueantes despolarizantes es la liberación de K^+ al espacio extracelular. Aunque no es un problema de importancia en pacientes sin enfermedades importantes de base, puede ser especialmente peligroso en aquellos con desequilibrios electrolíticos, en quienes presentan insuficiencia cardíaca tratada con digitálicos o diuréticos, en aquellos con politraumatismos o en los grandes quemados. Además, deben utilizarse con precaución, o simplemente no emplearse, en pacientes con rabdomiólisis atraumática, lesiones de médula espinal como paraplejía o tetraplejía, o distrofias musculares. Los neonatos pueden tener una sensibilidad superior a la de los bloqueantes no despolarizantes e inferior a la de los despolarizantes.

El suxametonio puede producir un aumento de la liberación de histamina, sobre todo si se administra rápidamente. Esta acción se debe, al parecer, a la capacidad directa del fármaco para estimular la liberación de histamina del mastocito y no a una reacción anafiláctica mediada por IgE.

Los efectos sobre los ganglios vegetativos son poco frecuentes y se observan solo a dosis elevadas. En ocasiones, pueden producir estimulación de los ganglios del parasimpático (bradicardia) y del simpático (hipertensión y taquicardia), pero lo habitual es que produzcan bloqueo.

4. Características farmacocinéticas

Por vía i.v. el suxametonio alcanza su efecto máximo a los 2 min y desaparece a los 5 min, por lo que, en las situaciones en que se desea prolongar el bloqueo neuromuscular, se emplean infusiones continuas. La principal vía metabólica del suxametonio es la hidrólisis por las butirilcolinesterasas o seudocolinesterasas plasmáticas, que lo convierten en succinilmonocolina, un metabolito con leve acción bloqueadora neuromuscular, y en colina. El 70% de una dosis de suxametonio se hidroliza, aproximadamente, en 60 s. La existencia de una seudocolinesterasa atípica, o el déficit de esta enzima, implican una marcada prolongación temporal del efecto del suxametonio, con parálisis prolongada que se manifiesta con una apnea de larga duración (v. cap. 7, apartado I, 5.1; cap. 8, apartado I, 2.1). Algunos individuos, como los enfermos con insuficiencia hepática o

los recién nacidos, también pueden presentar una actividad reducida de la seudocolinesterasa plasmática, con lo que pueden manifestar asimismo un bloqueo neuromuscular prolongado.

5. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas

Las reacciones adversas más graves son el paro cardíaco, la hipertermia maligna, el *shock* anafiláctico y la parálisis prolongada. Otros efectos relativamente frecuentes, pero menos importantes, son los dolores musculares, las fasciculaciones, el aumento de la presión intraocular y la bradicardia.

Ocasiona una salida del potasio intracelular al exterior, muy pequeña, pero detectable. En ciertas situaciones, este efecto es importante, y el aumento masivo del potasio extracelular puede causar paro cardíaco. Este hecho es más frecuente tras lesiones que causan denervación amplia; en parapléjicos, puede manifestarse a los 3 días de la lesión y persistir hasta 2 años después. Otras enfermedades neurológicas, como las encefalitis y las miopatías de Duchenne, corren, asimismo, un riesgo aumentado de presentarla. La inmovilización *per se* puede provocar también un aumento del riesgo de presentar los problemas hiperpotasémicos citados. Un proceso similar aparece tras quemaduras masivas, lesiones musculares extensas tras traumatismos con aplastamiento y en infecciones graves que cursan con destrucción hística importante. El suxametonio está contraindicado en todas las situaciones citadas. El mecanismo que explicaría esta situación sería una proliferación anormal de los receptores colinérgicos que envolverían la fibra muscular más allá de la placa motora. Con ello, aumentaría mucho el número de canales iónicos en la membrana muscular y, como consecuencia, la salida del potasio intracelular.

Su administración junto con un anestésico inhalatorio, como el halotano, puede originar el síndrome de *hipertermia maligna*, una entidad idiosincrásica que cursa con un intenso espasmo muscular, acompañado de un elevado incremento de la temperatura, y que puede causar la muerte del paciente. Aunque se desconocen las bases genéticas del proceso, se han detectado en muchos individuos cambios en la región del cromosoma 19 que codifica el canal que libera Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, conocido como el receptor de rianodina. Junto con las medidas sintomáticas dirigidas a enfriar al paciente, oxigenarle intensamente y combatir la acidosis, la administración de **dantroleno** es de gran utilidad, ya que previene la liberación del Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y reduce el tono muscular y la producción de calor (v. cap. 30).

A pesar de su peso molecular bajo, el suxametonio puede causar *shock* anafiláctico con más frecuencia que cualquier otro relajante muscular. Otra reacción idiosincrásica que puede aparece es la prolongación de la parálisis muscular más allá de las 2 h, debida a un déficit de butirilcolinesterasa o a la existencia de una forma atípica de la enzima, como se ha mencionado anteriormente. En esta situación, la única posibilidad de tratamiento es esperar la recuperación de la función neuromuscular del paciente mientras se le proporciona soporte ventilatorio adecuado.

En ocasiones, la utilización causa dolor muscular en el período postoperatorio, especialmente en individuos no habituados al ejercicio físico. Las mialgias se asocian a menudo a la aparición de fasciculaciones tras la administración de suxametonio. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la clorpromazina también se han utilizado para prevenir la mialgia.

Puede producir bradicardia por activación directa de los receptores muscarínicos, lo que se previene con atropina. En algunos pacientes, causa un aumento de la presión intraocular como consecuencia de su acción sobre las fibras multiinervadas de los músculos extraoculares. Aunque este efecto dura entre 5 y 10 min, y raramente es peor que una intensa expectoración, debe evitarse el suxametonio en los pacientes para quienes tal aumento de la presión intraocular represente un riesgo.

6. Indicaciones terapéuticas

Su principal aplicación es el empleo en situaciones clínicas que precisan relajación intensa de corta duración, como determinadas intervenciones quirúrgicas, manipulaciones ortopédicas (reducción de luxaciones) e intubación endotraqueal. También se utiliza en la terapia electroconvulsiva con el fin de evitar luxaciones y fracturas en los pacientes sometidos a este procedimiento. Como criterio general, no debe emplearse como bloqueante neuromuscular de primera elección, ya que los nuevos agentes no despolarizantes pueden sustituirlo en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, puede considerarse de elección en muchas situaciones de urgencia en pacientes con riesgo de aspiración gástrica, en ancianos y en pacientes con reserva cardiorrespiratoria limitada. También se ha empleado frecuentemente en recién nacidos, con una frecuencia muy baja de efectos indeseables.

D. Utilización de los bloqueantes neuromusculares en poblaciones especiales

1. Pacientes pediátricos

Los recién nacidos pueden presentar resistencia a la acción del suxametonio, aunque esta diferencia no se observa con los bloqueantes no despolarizantes. En niños mayores, los factores que influyen en la distribución se encuentran a medio camino entre los recién nacidos y los adultos, pero la única consecuencia de relevancia clínica es que el inicio del bloqueo neuromuscular es más rápido en algunos pacientes.

2. Pacientes geriátricos

El efecto de algunos bloqueantes neuromusculares puede ser prolongado en los ancianos por una disminución fisiológica de la función metabólica hepática y la función excretora renal. Así, la depuración plasmática de la tubocurarina, el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio está reducida, mientras que la del mivacurio se encuentra ligeramente disminuida, lo que podría reflejar un descenso de la actividad de las colinesterasas plasmáticas en la edad avanzada. La potencia del pipecuronio se encuentra inalterada, aunque, después de dosis repetidas, puede observarse un aumento de la duración del bloqueo neuromuscular.

3. Pacientes con insuficiencias orgánicas

Es habitual que la *insuficiencia renal* coexista con la enfermedad hepática, por lo que es frecuente la influencia de una sobre la otra. Esta situación se acompaña de aumentos en el volumen de distribución, acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, modificaciones del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, inhibición metabólica hepática y alteraciones hidroelectrolíticas. Además, puede existir una disminución de la butirilcolinesterasa plasmática, más notable en la insuficiencia hepática que en la renal. El aumento del volumen de distribución es más marcado en la insuficiencia hepática que en la renal, y representa una reducción del efecto de la administración única de un fármaco por una disminución de su concentración plasmática, lo que explicaría cierta resistencia al bloqueo presente en pacientes cirróticos. Sin embargo, la reducción de la depuración plasmática acaba anulando esta resistencia inicial.

La insuficiencia renal se acompaña de una reducción en la eliminación de los fármacos para los que constituye una vía primaria de excreción, como la tubocurarina o el pancuronio. En el caso del doxacurio, el pipecuronio y el vecuronio, la administración de dosis únicas presenta pocos problemas,

pero la repetida podría producir acumulación del fármaco en algunos pacientes, debido a la dependencia de la función renal para su depuración. El mivacurio también puede tener una prolongación de sus efectos, ya que los pacientes con insuficiencia renal también tienen disminuida la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas.

En las *hepatopatías* en fase avanzada, existe una reducción del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica de los hepatocitos, así como retención hidrosalina que conlleva un aumento del volumen de distribución y, con ello, una resistencia al efecto de estos fármacos. Sin embargo, una vez se ha obtenido el bloqueo, los efectos se prolongan en aquellos fármacos que se degradan o eliminan por el hígado. Aunque el atracurio y el doxacurio son seguros en este contexto, el mivacurio puede tener un efecto prolongado por la reducción que existe en la actividad de las butirilcolinesterasas plasmáticas. También deben emplearse con precaución el vecuronio, el rocuronio y el pancuronio, por la prolongación de la duración del efecto de bloqueo. En el caso del pipecuronio, se observa una prolongación del tiempo necesario para alcanzar la relajación muscular, mientras que la duración de esta permanece sin cambios. Un caso aparte es la ictericia colestásica, en la que la obstrucción del flujo biliar condiciona la acumulación de los fármacos o metabolitos activos que se eliminan por la bilis, sin afectar propiamente al metabolismo de estos fármacos. En esta situación, los fármacos que dependen de la excreción biliar pueden ver incrementada la duración de sus efectos, especialmente el pancuronio y el vecuronio.

En pacientes con *enfermedades cardiovasculares,* puede utilizarse cualquier fármaco desprovisto de acciones sobre el corazón o las estructuras vasculares. Se ha aconsejado el vecuronio, aunque en procedimientos de larga duración puede preferirse el doxacurio o el pipecuronio.

4. Pacientes con enfermedades neuromusculares

El suxametonio está contraindicado en los pacientes afectados de cualquier *distrofia muscular* por el riesgo de aparición de hiperpotasemia o síndromes relacionados con la hipertermia maligna. Los pacientes con miotonía distrófica pueden presentar contracturas intensas que dificultan, e incluso imposibilitan, la intubación endotraqueal.

En la *miastenia grave,* los pacientes pueden manifestar una resistencia paradójica al suxametonio con mayor sensibilidad a los bloqueantes no despolarizantes, por lo que se aconseja el empleo de pequeñas dosis de atracurio o vecuronio, por lo general una quinta parte de la dosis inicial habitual. En los pacientes con el *síndrome de Eaton-Lambert* existe, asimismo, una mayor sensibilidad al efecto de los bloqueantes no despolarizantes, pero, además, los anticolinesterásicos son poco eficaces para revertirlo, por lo que debe mantenerse la ventilación asistida hasta la recuperación completa.

5. Pacientes con quemaduras extensas

Los músculos lesionados por una quemadura presentan, en los días siguientes a esta, un aumento de los receptores nicotínicos extrasinápticos, lo que puede provocar una salida masiva del potasio intracelular tras la administración de suxametonio. La marcada hiperpotasemia consecuente puede causar graves arritmias e, incluso, paro cardíaco en pacientes con una afectación extensa (> 20% del área corporal), por lo que el empleo de suxametonio está contraindicado en estos pacientes. Contrariamente al fenómeno anterior, pero, probablemente, por el mismo mecanismo, la sensibilidad a los bloqueantes despolarizantes está disminuida en los pacientes con quemaduras más graves.

6. Pacientes con reducción de la actividad de las colinesterasas plasmáticas

Algunos bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio y el mivacurio, son degradados por las butirilcolinesterasas plasmáticas. Por ello, su déficit o la existencia de una colinesterasa anómala implica que la duración de los efectos bloqueantes se encuentre notablemente prolongada, pasando, en el caso del suxametonio, de 5-10 min a 30 min en los heterocigotos, o a 3 h en los homocigotos para el gen atípico. Asimismo, debe recordarse que la actividad de las colinesterasas plasmáticas también se encuentra reducida en las mujeres embarazadas y cuando existe hepatopatía, nefropatía, cáncer, colagenosis o hipotiroidismo.

II. Farmacología de la transmisión ganglionar

La relativa sencillez de la morfología ganglionar y la accesibilidad de los diversos ganglios indujo a utilizarlos como herramientas para analizar los mecanismos de transmisión sináptica. La posibilidad de modificar sus funciones mediante fármacos concitó esperanzas de utilización terapéutica. Lo primero se cumplió con creces, ya que el análisis morfológico y fisiológico de la transmisión ganglionar enriqueció considerablemente el conocimiento de la transmisión nerviosa. Lo segundo conllevó una decepción, ya que la afectación farmacológica genera respuestas demasiado amplias e inespecíficas, llenas, por lo tanto, de efectos poco deseados. En este capítulo, se resumen los datos sobre farmacología ganglionar que continúan teniendo interés científico y práctico.

1. Principios generales de la neurotransmisión ganglionar

Los ganglios del sistema nervioso autónomo constituyen las sinapsis interneuronales periféricas en las vías nerviosas que controlan todos los órganos y tejidos del cuerpo, con la excepción de las fibras musculares esqueléticas. Los axones preganglionares que provienen de las neuronas del tronco encefálico y de la médula espinal forman conexiones con las fibras posganglionares que envían sus axones a los tejidos diana viscerales y vasculares (v. cap. 13). Estas vías conducen señales que se originan en el SNC y que, en los ganglios, pueden ser relevadas, distribuidas, integradas y/o modificadas, incluso por señales provenientes de los receptores sensoriales de las vísceras que nunca alcanzan el SNC. Los patrones finales de la descarga del potencial de acción son conducidos a lo largo de los axones posganglionares hasta las uniones neuroefectoras en los diversos órganos diana en la periferia donde determinan las distintas respuestas funcionales.

La estimulación de las fibras preganglionares da lugar a la secuencia de una serie de efectos sinápticos en las células ganglionares. Así, mediante técnicas electrofisiológicas, se han puesto de manifiesto, al menos, cuatro tipos de potenciales postsinápticos generados por la activación de las fibras posganglionares (fig. 18-6). El primero y más breve de ellos, denominado *potencial postsináptico excitador* (*Excitatory Postsynaptic Potential* [EPSP]) tiene una duración de 10-20 ms. Está mediado por acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas, y actúa sobre receptores nicotínicos postsinápticos, ya que es inhibido por bloqueantes ganglionares no despolarizantes como el hexametonio. El mecanismo subyacente a esta respuesta es, probablemente, similar al que se produce en la unión neuromuscular esquelética, e implica un aumento de la conductancia catiónica (principalmente del Na^+, pero también del Ca^{2+} y K^+) a través del canal iónico acoplado al receptor nicotínico.

El siguiente componente de la respuesta es un *potencial inhibidor postsináptico* (*Inhibitory Postsynaptic Potential* [IPSP]), lento y que dura varios segundos. Al parecer, está mediado por una disminución de la conductancia sináptica que hiperpolariza la membrana frenando la entrada de Na^+. No se conoce con exactitud el neurotransmisor implicado en esta respuesta. Una posibilidad podría ser que las fibras nerviosas excitaran una interneurona y que esta inhibiera las células ganglionares por la liberación de una catecolamina (noradrenalina o dopamina). Los estudios anatómicos han mostrado que muchos ganglios contienen pequeñas células con grandes vesículas de almacenamiento. Como estas células son pequeñas y presentan fluorescencia, se las ha denominado células SIF *(Small Intensely Fluorescent cells).* Se ha propuesto que el IPSP lento de las células ganglionares implica la activación de la adenil ciclasa y, en consecuencia, la formación de AMPc como segundo mensajero. Sin embargo, también se han visto IPSP en algunos ganglios que no tienen células SIF, con lo cual hay que considerar otros posibles mecanismos. En la sucesión de los hechos, se ha sugerido que la acetilcolina liberada por la terminación preganglionar actuaría por un receptor muscarínico M_2 sobre la interneurona que, a su vez, liberaría el neurotransmisor para dar la respuesta inhibidora.

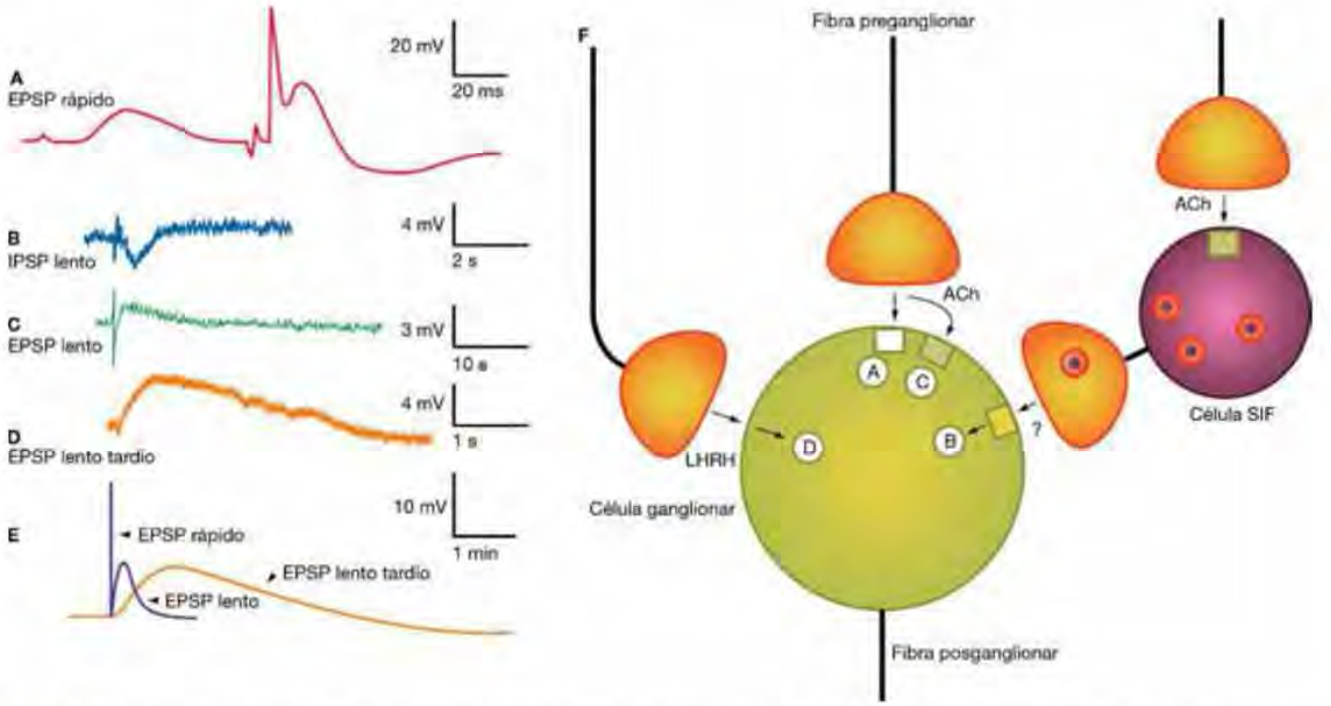


Figura 18-6 Acciones sinápticas sobre las células ganglionares en el ganglio simpático de la rana. **A-D.** Registros intracelulares de las células ganglionares que muestran los diferentes tipos de respuestas a la estimulación eléctrica de las fibras preganglionares. **E.** Comparación de las respuestas en **A**, **C** y **D** sobre la base del mismo tiempo y con la misma amplificación. **F.** Diagrama resumen de la organización sináptica de los ganglios simpáticos que muestra los sitios de los diferentes tipos de respuesta. Célula SIF: célula pequeña intensamente fluorescente; EPSP: potencial postsináptico excitador; IPSP: potencial inhibidor postsináptico; LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante. *(Modificado de Shepherd, 1994.)*

La tercera respuesta consiste en un *EPSP de tipo lento* que dura de 30 a 60 s. Está mediada por acetilcolina que actúa sobre receptores muscarínicos de tipo M_1, ya que desaparece tras la aplicación de pirenzepina, y se debe a una disminución de la conductancia al K^+. El último componente de la respuesta es un *EPSP lento, de tipo tardío* o *diferido* y una duración de 1 a 2 min. Se produce también como resultado de una disminución de la conductancia al K^+. Se cree que está mediado en algunos ganglios por la sustancia P, y en otros por un péptido similar a la LHRH, la angiotensina o las encefalinas.

A pesar de esta complejidad, la transmisión ganglionar debe contemplarse bajo la óptica simple de que la acetilcolina liberada por las neuronas preganglionares activa receptores nicotínicos posganglionares que generan el EPSP inicial. La significación del resto de potenciales no es conocida, y es muy probable que tengan exclusivamente un papel modulador. De hecho, solo los bloqueantes ganglionares pueden inhibir completamente la transmisión nerviosa de los ganglios.

2. Fármacos estimulantes de la neurotransmisión ganglionar

Los compuestos que presentan mayor interés son los que actúan de forma selectiva sobre receptores nicotínicos. Su activación se manifestará en la aparición de un EPSP rápido antagonizable por bloqueantes ganglionares no despolarizantes, como el hexametonio. Los fármacos estimulantes pueden ser de origen natural, como la **nicotina** y la **lobelina**, o de origen sintético, como el **tetrametilamonio** (TMA) y el **1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio** (DMPP) (fig. 18-7).

2.1. Nicotina

Es un alcaloide que se encuentra en las hojas del tabaco *(Nicotiana tabacum)*. Su importancia farmacológica es más bien histórica, ya que fue la sustancia con la que Langley observó la estimulación de las fibras musculares tras su aplicación en la placa motriz. Este descubrimiento le llevó a proponer, en 1905, la existencia de sustancias receptivas en la superficie de estas fibras. Su interés actual es toxicológico, ya que el abuso del tabaco genera comportamientos de farmacodependencia; el tabaquismo se analiza exhaustivamente en el capítulo 33 (apartado II, 1).

La nicotina produce inicialmente una estimulación generalizada de los ganglios vegetativos, lo que genera una compleja respuesta que es resultado de una mezcla de acciones simpáticas y parasimpáticas. Así, los efectos cardiovasculares, como el aumento de la presión arterial y la taquicardia, son consecuencia de la activación ganglionar simpática, en gran medida por la liberación de adrenalina de la médula adrenal. En cambio, los efectos sobre el tubo digestivo, como el aumento del peristaltismo gastrointestinal, se deben principalmente a una activación parasimpática. La nicotina también incrementa la actividad de algunas glándulas exocrinas, produciendo un aumento de la secreción salival y bronquial. Además, por su acción sobre el SNC, aparecen temblores, estimulación de la respiración, náuseas y vómitos. Sin embargo, estos efectos estimulantes van seguidos, en muchas ocasiones, de depresión. A dosis altas, la nicotina produce una inhibición paradójica de la transmisión ganglionar a consecuencia de una despolarización persistente de los receptores nicotínicos de los ganglios. Esta dualidad de efectos es detectable en los distintos órganos y hace impredecible, en la mayoría de los casos, el efecto final tras su administración.

La nicotina se absorbe rápidamente en las vías respiratorias, por la mucosa bucal o por la piel, y se han descrito intoxicaciones graves tras su absorción percutánea. Se metaboliza intensamente no solo en hígado y riñón, sino también en pulmones. Sus principales metabolitos son la conitina y la conitina-1'-N-óxido. Su semivida biológica es de unas 2 h y se elimina por la orina y la leche. Este último hecho debe considerarse en mujeres que se encuentran en fase de lactancia.

La intoxicación aguda por nicotina puede suceder accidentalmente y la instauración de sus síntomas es muy rápida. Se manifiesta con náuseas, vómitos, sialorrea, dolores abdominales, diarreas, temblores, mareos, sudoración y confusión mental. A dosis muy elevadas, pueden aparecer convulsiones. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. La intoxicación puede observarse en niños que ingieren productos que contienen tabaco.

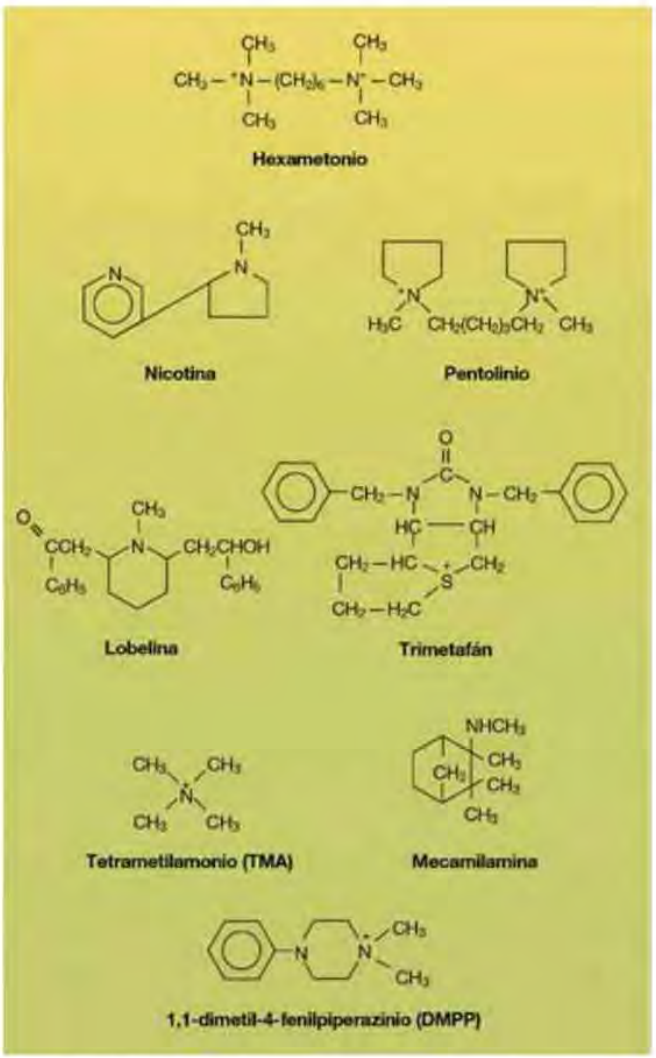


Figura 18-7 Fármacos estimulantes y bloqueantes ganglionares.

La nicotina también se emplea como insecticida y como antiparasitario externo en veterinaria. La ingestión accidental de estos productos puede ser, asimismo, causa de intoxicación aguda en adultos.

2.2. Otros estimulantes ganglionares

La lobelina es un alcaloide que se obtiene de la *Lobelia inflata* y produce los mismos efectos que la nicotina. Aunque posee menor potencia que esta, su efecto estimulante de la respiración es más intenso. Dentro de los compuestos de origen sintético, destacan el TMA y el DMPP. La estimulación ganglionar que producen difiere de la generada por la nicotina por la ausencia posterior de una acción bloqueadora importante. El DMPP es más potente que la nicotina y presenta mayor selectividad por los receptores nicotínicos ganglionares y, debido a que es un derivado del amonio cuaternario, carece de efectos centrales.

Otros derivados colinomiméticos, como la propia **muscarina,** la **pilocarpina,** la **metacolina,** el **McN-A-343** y, en parte, los anticolinesterásicos, estimulan la transmisión ganglionar al activar los receptores muscarínicos y producir EPSP de tipo lento; la atropina puede antagonizar sus efectos.

3. Fármacos bloqueantes ganglionares

El bloqueo de la transmisión ganglionar puede producirse por distintos mecanismos:

a) *Por interferencia en la liberación de la acetilcolina.* El **hemicolinio,** la **toxina botulínica** y el Mg^{2+} pueden actuar como bloqueantes ganglionares al inhibir la liberación de acetilcolina por distintos mecanismos. Su acción es poco selectiva, ya que también afecta a la unión neuromuscular esquelética. Los efectos finales se manifiestan en forma de bloqueo ganglionar y parálisis del músculo esquelético.

b) *Por interferencia con la acción postsináptica de la acetilcolina.* Engloba los compuestos que impiden la transmisión ganglionar compitiendo con la acetilcolina por el receptor nicotínico ganglionar o bloqueando el canal iónico acoplado a este. Han destacado la **mecamilamina** y el **trimetafán,** hoy en desuso.

c) *Por despolarización continuada.* Tal y como se ha comentado, la **nicotina,** y también la **lobelina,** pueden bloquear el ganglio vegetativo tras la estimulación inicial.

En la actualidad, la utilización clínica ha quedado anulada prácticamente por completo, por lo que se suprime la descripción de los compuestos en la presente edición. Puede consultarse en ediciones anteriores de este tratado.

BIBLIOGRAFÍA

Akha AS, Rosa III J, Jahr JS, Li A, Kiau K. Sugammadex: Cyclodextrinsdevelopment of selective binding agents, paharmacology, clinical development and future directions. Anesthesiology Clin 2010;28:691-708.

Atherton DPL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet 1999;36:169-89.

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:57-71.

Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. Anaesthesia 2009;64(Suppl. 1):10-21.

De Boer HD. Neuromuscular transmission: new concepts and agents. J Crit Care 2009;24:36-42.

Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. Drugs 2007;67:1053-76.

Dujic Z, Roerig DL, Schedewie HK, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Presynaptic modulation of ganglionic ACh release by muscarinic and nicotinic antagonists. Am J Physiol 1990;259:R288-93.

Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesth 2009;103:108-14.

Gurney AM, Rang HP. The channel-blocking action effect of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. Br J Pharmacol 1994;82:623-42.

Harper NJN, Pollard BJ, editors. Muscle relaxants in anaesthesia. London: Edward Arnold; 1995.

Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth 2011;48-56.

Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzylisoquinolinium muscle relaxants. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39(Suppl. 106):13-17.

Lien CA. Development and potential clinical impairment of ultra-short-acting neuromuscular blocking agents. Br J Anaesth 2011;107(Suppl. 1):60-71.

McLachlan EM. Introduction. In: McLachlan EM, editor. Autonomic ganglia. Autonomic nervous system series, vol. 6. Luxemburg: Harwood Academic Publishers; 1995.

Mirzakhani H, Welch CA, Eickenmann M, Nozari A. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012;66:3-16.

Onrust SV, Foster RH. Rapacuronium bromide. A review of its use in anaesthetic practice. Drugs 1999;58:887-918.

Paton WDM, Zaimis EJ. The pharmacological actions of polymethylene bis-quaternary ammonium salts. Br J Pharmacol 1949;4:381-400.

Rex C, Bergner UA, Pügringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. Curr Opin Anaesthesiol 2010;23:461-65.

Salem MR. Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs. Int Anaesthesiol Clin 1980;16:171-200.

Savarese JJ, Caldwell JE, Lein CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 412-90.

Sejnowski TJ. Peptidergic synaptic transmission in sympathetic ganglia. Fed Proc 1982;41:2923-28.

Shepherd GM. Neurobiology. New York: Oxford University Press; 1994.

Skok VI. Ganglion blockers. In: Woodruff GN, editor. Mechanisms of drug action. London: MacMillan; 1986.

Van der Kloot W, Molgó J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 1994;74:899-991.

Volle RL. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In: Kharkevich DA, editor. Pharmacology of ganglionic transmission. Berlin: Springer; 1980.

Wessler I. Acetylcholine release at motor endplates and autonomic neuroeffector junctions: a comparison. Pharmacol Res 1996;33:81-94.

Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anesthetic practice. Drugs 2009;69:919-42.

Capítulo 19

Anestésicos locales

M.A. Hurlé

I. Concepto y propiedades generales

Los anestésicos locales bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso donde se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa. Se utilizan principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, ya sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios, y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. El bloqueo puede servir también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor.

1. Características físico-químicas

La molécula de los anestésicos locales (fig. 19-1) está constituida por un anillo aromático, en general bencénico, y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o amida. En relación con este enlace, los anestésicos locales se clasifican en: *a) ésteres* (cocaína, procaína, tetracaína, clorprocaína, benzocaína), y *b) amidas* (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína). La existencia de uno u otro enlace condiciona la velocidad de metabolismo y, por lo tanto, la duración de la acción; y también influye sobre la toxicidad específica de cada fármaco. El anillo aromático confiere lipofilia a esa porción de la molécula, siendo el grado de lipofilia directamente proporcional a la potencia anestésica.

Todos los anestésicos locales son bases débiles, con valores de pK_a entre 7,5 y 9. Al pH fisiológico, están ionizados en una gran proporción; cuanto menor sea el valor de pK_a mayor será la fracción no ionizada. La fracción no ionizada atraviesa las vainas lipófilas que cubren el nervio y es responsable del acceso de la molécula hasta la membrana axonal, pero la forma activa es el catión cargado positivamente.

La mayoría de los anestésicos locales están constituidos por la mezcla racémica de los estereoisómeros S(−) y R(+). Las propiedades físico-químicas de ambos isómeros son idénticas, pero existen diferencias fundamentales en su capacidad de interactuar con los receptores biológicos. Por ejemplo, el enantiómero S(−) de la bupivacaína es mucho menos cardio- y neurotóxico que el R(+), conservando las mismas potencia anestésica y duración del efecto. Se han desarrollado dos anestésicos enantiómeros S(−) puros: la ropivacaína y la levobupivacaína.

2. Mecanismo de acción

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na^+ a través de los canales de Na^+ dependientes de voltaje en respuesta a la despolarización nerviosa (fig. 19-2) (v. cap. 3 apartado I). A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad de conducción, y alargan el período refractario. El número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración desciende por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

El sitio de fijación para anestésicos locales está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal de Na^+. La forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal y, una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor. La fracción ionizada solo puede acceder al sitio de fijación para anestésicos locales desde el interior de la célula, a través del poro axoplasmático del canal, cuando este se encuentra abierto (v. fig. 19-2). Si la frecuencia de estimulación se incrementa, la probabilidad de que los canales de sodio estén abiertos y, por lo tanto, expuestos al anestésico local, también se incrementa. Los anestésicos locales también son capaces de bloquear canales de K^+ y de Ca^{++} dependientes del voltaje, por un mecanismo similar al que utilizan para bloquear los de Na^+. Pueden verse afectados algunos tipos de canales de K^+ no dependientes de voltaje y corrientes marcapasos del sistema de excitoconducción cardíaco. Otras dianas son los receptores ionotropos del glutamato, las vías de señalización dependientes de receptores acoplados a proteínas G, la señalización a través de MAP cinasas, etc. Se postula que estas últimas acciones podrían estar relacionadas con la acción analgésica que estos fármacos ejercen, por vía sistémica, en algunos tipos de dolor neuropático.

3. Acciones farmacológicas

La acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, es decir, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier punto de una neurona —soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora—, en cualquier centro o grupo neuronal —ganglios, núcleos y áreas— e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio.

3.1. Troncos y fibras nerviosas

En general, son más sensibles a la anestesia las fibras de menor diámetro (tabla 19-1), por lo que las fibras C son las más sensibles. De las fibras A, las primeras en bloquearse son las δ, y las últimas las α. Sin embargo, una proporción de fibras mielínicas A son más sensibles que las C, a pesar de su mayor diámetro. La distancia entre los nódulos de Ranvier, donde se concentra la máxima densidad de

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

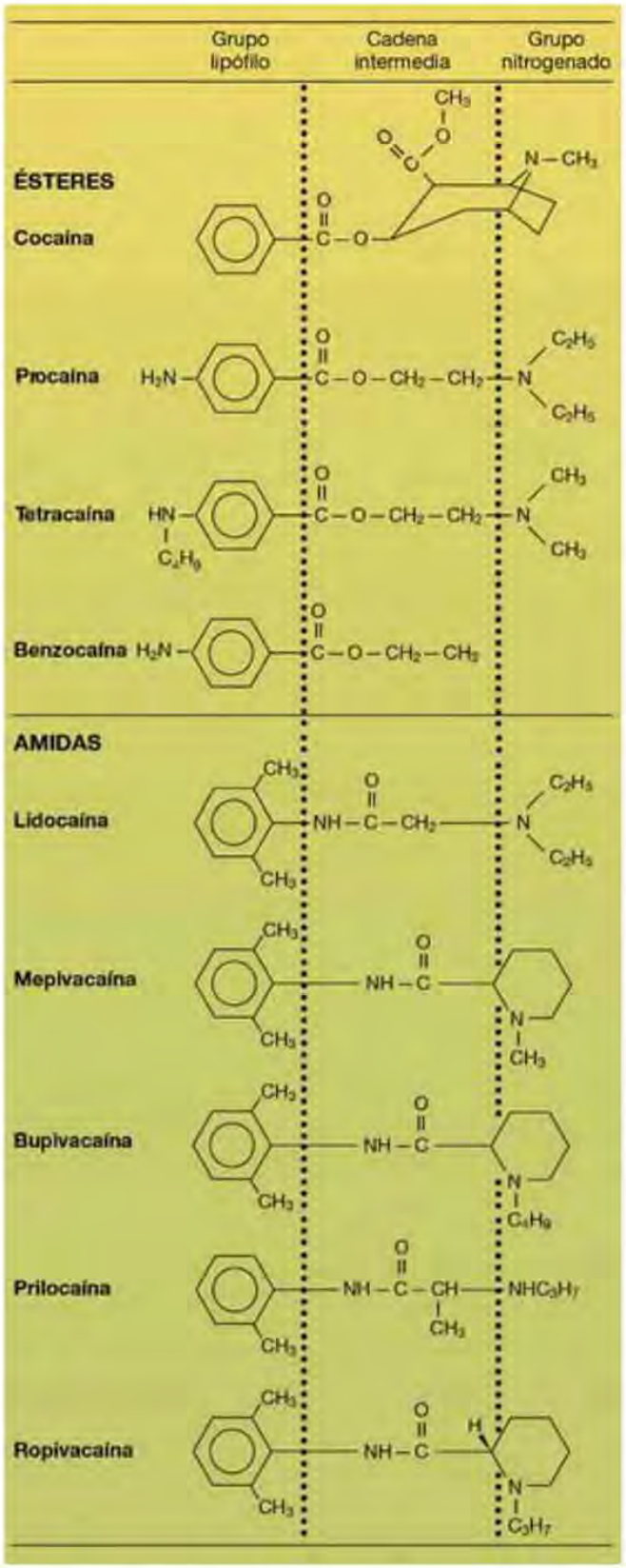


Figura 19-1 Principales anestésicos locales de tipo éster y amida.

canales de Na^+, podría ser otro factor determinante de la sensibilidad de los nervios a los anestésicos locales.

Estas diferencias de sensibilidad son reales en exposiciones muy cortas —de unos pocos minutos— al anestésico local y solo en estas situaciones se produce un bloqueo selectivo de fibras Aδ y C. Cuando la concentración del fármaco y el tiempo de exposición son suficientes para que su concentración se equilibre en el tejido, desaparece la selectividad. En general, existe un orden de pérdida de la sensibilidad: dolor, temperatura, tacto y propiocepción. Las fibras motoras son muy resistentes al bloqueo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el bloqueo de los nervios periféricos importantes (p. ej., el plexo braquial), el bloqueo motor se desarrolla con frecuencia antes que el sensitivo, ya que en los haces nerviosos las fibras motoras se distribuyen por fuera de las sensitivas.

3.2. Sistema nervioso central

Cuando los anestésicos locales se administran directamente por vía intravenosa a dosis altas, o cuando se absorben con rapidez desde localizaciones periféricas, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para afectar el sistema nervioso central (SNC). La respuesta es compleja, con una mezcla de signos de depresión y de excitación secundaria a la inhibición de vías inhibidoras. La acción estimulante se caracteriza por náuseas, vómitos, agitación psicomotriz, confusión, verborrea, temblores y convulsiones. La depresión generalizada del SNC origina coma, paro respiratorio y muerte. Los enantiómeros S(−) son menos neurotóxicos. La acción de la cocaína en el SNC se explica en el capítulo 33.

3.3. Sistema cardiovascular

Las dosis comúnmente utilizadas para producir anestesia local o regional no afectan a la función cardiovascular, pero tienen la potencialidad de actuar a todos los niveles: corazón, vasos y vías nerviosas reguladoras. A dosis terapéuticas, pueden producir taquicardia e, incluso, aumento de la resistencia periférica por acción vasoconstrictora en algunos territorios. Las dosis altas provocan vasodilatación arteriolar e hipotensión, tanto por acción directa sobre los vasos como por reducción de la conducción adrenérgica vasoconstrictora, y alteraciones de la función cardíaca en forma de depresión de la conducción y la contractilidad. En general, se necesita una mayor concentración de anestésico local para producir depresión cardiovascular que para originar actividad convulsiva.

Los anestésicos más potentes son también los más cardiotóxicos; la procaína y la lidocaína admiten dosis amplias, incluso intravenosas, antes de afectar al miocardio, mientras que la bupivacaína, la etidocaína y la tetracaína son relativamente más cardiotóxicas. En ello influye, además, la facilidad de absorción a partir de la zona infiltrada; aunque la etidocaína y la bupivacaína son equitóxicas por vía intravenosa, la bupivacaína es más tóxica por vía subcutánea porque difunde mejor y pasa en mayor cantidad a la circulación sistémica. La acción vasodilatadora de estos anestésicos contrarresta el aumento de la duración de la anestesia que producen los vasoconstrictores.

A dosis elevadas, todos los anestésicos locales son cardiotóxicos, pero se han descrito algunos casos de colapso cardiovascular y fibrilación ventricular mortales con dosis terapéuticas de bupivacaína. Su lenta disociación de los canales de sodio y el bloqueo de canales de potasio, con el consiguiente alargamiento del intervalo QT, parecen ser factores determinantes de estas arritmias fatales. Se ha demostrado para todos los anestésicos locales que los isómeros S(−) son menos cardiotóxicos que los R(+) y que la mezcla racémica. Los

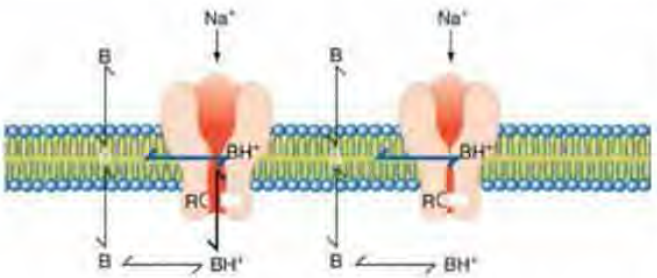


Figura 19-2 Interacción de los anestésicos locales con el canal de sodio. Los compuestos polares *(BH+)* para acceder al sitio activo en el interior del canal requieren que este se encuentre abierto, mientras que los compuestos apolares (B) lo hacen directamente a través de la membrana.

anestésicos con potencial cardiotóxico más bajo son la ropivacaína y la levobupivacaína.

La anestesia epidural y la anestesia espinal producen vasodilatación e hipotensión por bloqueo de la actividad simpática eferente, lo que, en enfermos vasculares periféricos, constituye un efecto terapéutico.

4. Características farmacocinéticas

En la tabla 19-2 se exponen las principales características relacionadas con la liposolubilidad, la potencia y el curso temporal de la anestesia de los principales productos. La liposolubilidad determina la *potencia anestésica*. La constante de disociación (pK_a) influye en la *latencia;* por tratarse de bases, cuanto más se aproximen los pK_a al pH del medio orgánico, mayor será la proporción de fármaco en la forma no ionizada y más rápida su penetración a través de las membranas de los nervios. La alcalinización de la solución del anestésico, añadiendo bicarbonato sódico, incrementa la fracción no ionizada del fármaco acelerando el comienzo de la acción. Cuando hay infección local, la acidosis retrasa la difusión del anestésico local a través de la membrana neural porque incrementa la fracción ionizada.

La *duración de la acción* es muy variable para cada anestésico (v. tabla 19-2); se correlaciona positivamente con la fijación a proteínas, pero también depende de la concentración y la cantidad empleadas, del tipo de bloqueo seleccionado, de las propiedades vasodilatadoras del propio agente y del flujo sanguíneo local. Se encuentran en fase de estudio nuevas formulaciones de anestésicos locales encapsulados en liposomas, microesferas o polímeros, que consiguen una considerable prolongación del efecto.

La asociación de un agente vasoconstrictor, habitualmente adrenalina a una concentración de 1:200.000, reduce la tasa de absorción vascular del anestésico, reduce su toxicidad sistémica y prolonga la duración del efecto local. El uso de vasoconstrictores en regiones irrigadas por arterias terminales (orejas, nariz, dedos o pene) o con posibilidad de afectación vascular puede provocar isquemia e, incluso, necrosis y daño tisular irreversible, por lo que su uso está contraindicado.

La absorción por vía gastrointestinal varía según el preparado; es muy rápida y completa para la cocaína y mucho menor para la lidocaína. Por vía parenteral, la absorción varía de acuerdo con los factores antes indicados. Todos atraviesan la barrera hematoencefálica.

Los anestésicos del tipo amida se unen altamente a proteínas plasmáticas, en particular a la α_1-glucoproteína ácida, de gran especificidad pero poca capacidad, y a la albúmina.

Tabla 19-1 Clasificación de los nervios periféricos según el tamaño de las fibras y las propiedades fisiológicas[a]

Clase de fibra	Subclase	Mielina	Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Localización	Función	Orden de bloqueo
A	α	+	6-22	70-120	Aferente y eferente de los músculos y las articulaciones	Motora y propiocepción	4
	β	+	5-12	30-70	Aferente de los músculos; tacto y presión	Tacto y presión	3
	γ	+	3-6	15-35	Eferente de o desde los husos musculares	Tono muscular	3
	δ	+	1-4	5-25	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y tacto	2
B		+	< 3	3-15	Simpático preganglionar	Funciones vegetativas diversas	1
C	sC	—	0,3-1,3	0,7-1,3	Simpático posganglionar	Funciones vegetativas diversas	1
	dγC	—	0,4-1,2	0,1-2	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, temperatura y diversas	1

[a]Tomado de Bonica JJ. Principles and practics of obstetric analgesia and anesthesia. Philadelphia: FA Davis, 1967.

Tabla 19-2 Características farmacológicas de los principales anestésicos locales

	Liposolubilidad	Potencia relativa	pK_a	Comienzo de acción	Unión a proteínas (%)	Duración de la acción (min)
Potencia baja y duración corta						
Procaína	1	1	8,9	Lento	6	30-90
Potencia y duración intermedias						
Lidocaína	3,6	2	7,7	Rápido	65	90-200
Mepivacaína	22	2	7,6	Rápido	75	120-240
Prilocaína	3,6	2	7,7	Rápido	55	120-240
Potencia alta y duración larga						
Ametocaína (tetracaína)	80	8	8,6	Lento	80	180-600
Bupivacaína	30	8	8,1	Intermedio	95	180-600
L-bupivacaína	28	8	8,1	Intermedio	97	180-600
Ropivacaína	3	8	8	Intermedio	94	180-600

El metabolismo depende de la naturaleza química. Los ésteres son hidrolizados con rapidez por las esterasas del plasma (colinesterasas) y del hígado. Puesto que el líquido cefalorraquídeo (LCR) prácticamente no tiene colinesterasas, la recuperación de la anestesia intratecal depende de su absorción sanguínea. Las concentraciones plasmáticas de estos agentes pueden estar incrementadas en pacientes con déficit de colinesterasas o con colinesterasa atípica. Las amidas son metabolizadas por el microsoma hepático, habitualmente mediante un proceso de N-desalquilación seguida de hidrólisis. La prilocaína es hidrolizada directamente y origina metabolitos que pueden producir metahemoglobinemia. El metabolismo de los anestésicos locales de tipo amida está disminuido en el recién nacido y en la enfermedad hepática. La excreción se produce por vía renal, en su gran mayoría en forma de metabolitos inactivos, aunque un pequeño porcentaje puede hacerlo en forma inalterada. El potencial tóxico se incrementa en la insuficiencia renal.

5. Reacciones adversas

La toxicidad es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada, siendo la inyección intravascular accidental la causa más frecuente de intoxicación. La toxicidad depende, fundamentalmente, de la tasa de absorción en relación con la de eliminación. La absorción sistémica depende de: *a)* la dosis; *b)* el lugar de la inyección, en particular en relación con la perfusión local; *c)* la inyección intravascular accidental; *d)* la rapidez de la inyección; *e)* la adición de vasoconstrictores, y *f)* las propiedades físico-químicas del anestésico, como liposolubilidad y fijación a proteínas plasmáticas y tisulares. La vascularización y los tejidos de la zona inyectada determinan las concentraciones plasmáticas alcanzadas. Tras una dosis única, las mayores concentraciones plasmáticas se alcanzan, por orden decreciente, tras la administración intravenosa, traqueal, interpleural, intercostal, paracervical, epidural, braquial, subcutánea y subaracnoidea.

Factores que disminuyen la α_1-glucoproteína ácida, como el embarazo, los anticonceptivos orales o tratarse de un recién nacido, incrementan la forma libre de los anestésicos de tipo amida. El metabolismo de los anestésicos de tipo amida está disminuido en pacientes con hepatopatías.

La infusión de una **emulsión lipídica** al 20% (20% de aceite de soja purificado, 1,2% de lecitina de yema de huevo, 2,25% de glicerina, agua y electrolitos) es útil para el rescate de la intoxicación sistémica por anestésicos locales, particularmente la cardiovascular, probablemente facilitando la extracción del anestésico de los tejidos al plasma gracias a su gran afinidad lipídica.

La toxicidad afecta, principalmente, al SNC. Dosis crecientes de anestésico local originan un patrón constante de sintomatología neurológica: entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento y acúfenos, inquietud y verborrea, dificultad para pronunciar palabras, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. Finalmente, puede sobrevenir una depresión generalizada del SNC con coma, paro respiratorio y muerte. Los signos de excitación deben tratarse con tiopental (50 mg por vía intravenosa) o diazepam (5-10 mg i.v.) debiendo, en todo caso, asistirse la respiración.

Los accidentes cardiovasculares pueden afectar la presión arterial o, directamente, el corazón. La hipotensión pura requiere reposición intensa de líquidos e infusión de α-adrenérgicos. El corazón, como tal, es mucho más resistente a la acción depresora directa que el SNC, pero puede resultar afectado por la hipotensión y la hipoxia. La embarazada es más susceptible a la acción cardiotóxica de estos fármacos. La bupivacaína es más cardiotóxica que la lidocaína. Existe una sensibilidad aumentada del miocardio a la acción cardiotóxica de la bupivacaína durante el embarazo, y se han descrito casos de arritmias ventriculares fatales asociados a su uso obstétrico. La ropivacaína y la levobupivacaína, a dosis equimolares, son menos cardiotóxicas.

El primer elemento de rescate ante un cuadro de depresión cardiovascular profunda debido a intoxicación sistémica con anestésicos locales es la infusión de emulsión lipídica al 20%. Puede ser necesario, además, administrar adrenalina, vasopresina, agentes β-adrenérgicos (dobutamina), antiarrítmicos (amiodarona) e

incluso desfibrilación. La asistolia exige la utilización de medidas prolongadas de reanimación cardiopulmonar.

Las reacciones alérgicas son infrecuentes, más comunes con los preparados de tipo éster, que pueden tener localización dérmica o ser de carácter asmático a anafiláctico; exigen el tratamiento sintomático correspondiente. La hipersensibilidad suele ser cruzada entre moléculas relacionadas estructuralmente. Pueden producir irritación y daño tisular local, en particular a nivel muscular y neural. El mayor potencial miotóxico es para la bupivacaína. Tras la administración espinal, se han descrito grados variables de neuropatía, reversibles en pocos días, que aparecen con mayor frecuencia con lidocaína. El producto metabólico de la prilocaína produce metahemoglobinemia.

II. Uso de los anestésicos locales para la cirugía y el dolor postoperatorio

Los anestésicos locales se utilizan fundamentalmente en cirugía con objetivo quirúrgico y para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, y como analgésicos para el tratamiento del dolor crónico neuropático y somático. Los objetivos fundamentales son: *a)* suprimir de manera localizada y restringida la sensibilidad dolorosa, transmitida por fibras aferentes somáticas o vegetativas, y *b)* reducir la actividad eferente simpática vasoconstrictora, bien para incrementar el flujo sanguíneo en un determinado territorio, o bien para reducir un factor que, en ocasiones, potencia la acción nociceptiva de una agresión algógena. La administración es eminentemente regional y puede seguir las siguientes modalidades: superficial (piel y mucosas), infiltración extravascular o intravascular, bloqueo de nervios y troncos periféricos, y bloqueo espinal. También tienen utilidad administrados por vía sistémica, como adyuvantes analgésicos postoperatorios y para el tratamiento de ciertos tipos de dolor crónico.

a) En la *anestesia superficial* de piel y mucosas, los anestésicos tradicionalmente utilizados son lidocaína, benzocaína, dibucaína, tetracaína, etc. Las concentraciones, los tipos de preparado, las aplicaciones y la duración de la anestesia se resumen en la tabla 19-3. Hay que tener presente que los anestésicos locales se absorben con facilidad en la circulación, por lo que no están exentos de provocar toxicidad sistémica. La **EMLA** *(Euthetic Mixture of Local Anesthetics)* es un preparado que contiene dos anestésicos locales, la lidocaína y la prilocaína, y que está a caballo entre la anestesia tópica y la infiltración. La *eutexia* consiste en un fenómeno físico por el cual, cuando se mezclan lidocaína y prilocaína en partes iguales, el punto de fusión desciende hasta alrededor de 18 °C y se forma un aceite. La emulsión de este aceite en agua da lugar a partículas de elevado contenido de anestésico en forma de base no ionizada (80%). Penetra fácilmente a través de la piel intacta, produciendo una analgesia muy efectiva y con pocos efectos secundarios. La anestesia alcanza una profundidad máxima de 5 mm.

b) Los parches de lidocaína al 5% son una opción efectiva de tratamiento para el dolor neuropático localizado, sobre todo cuando hay presencia de alodinia. Una forma de administración superficial de anestésicos locales es la *iontoforesis*, que consiste en la administración transcutánea de fármacos mediante la aplicación de una corriente galvánica. La principal limitación de esta técnica es la escasa penetrancia, por lo que se restringe a dolores muy superficiales. La lidocaína y la procaína son los anestésicos locales utilizados con mayor frecuencia.

c) En la *infiltración*, el anestésico es inyectado por vía subcutánea, asociado frecuentemente con adrenalina al 1:200.000, para prolongar la duración de la acción. La adrenalina está contraindicada en la infiltración de partes acras, así como en la enfermedad coronaria o cuando hay dificultades de irrigación sanguínea en el área afectada. Los anestésicos más frecuentemente utilizados son la bupivacaína, la mepivacaína y la lidocaína. La desventaja de esta técnica es que se necesitan cantidades relativamente altas de fármaco para anestesiar un área pequeña. Las dosis y la duración de la anestesia se recogen en la tabla 19-4. Variedades de esta técnica son las instilaciones intraarticulares e intraperitoneales para cirugía artroscópica y laparoscópica.

d) El *bloqueo de nervios y troncos nerviosos* es una variedad de la anestesia por infiltración en la que el anestésico se inyecta en las inmediaciones de un tronco o un plexo nervioso periférico. Se consigue la anestesia de una región más amplia utilizando dosis más bajas que con infiltración. Tiene la desventaja de que la técnica solo puede llevarla a cabo personal sanitario especializado. El ejemplo más sencillo es el uso de bloqueos nerviosos para realizar procedimientos quirúrgicos en las extremidades. Estas técnicas anestésicas proporcionan bloqueo motor y sensitivo, permitiendo disminuir el uso de anestesia general y, además, se asocian con analgesia residual postoperatoria prolongada. Para la realización de bloqueos perineurales, los anestésicos locales de elección son los de larga duración, administrados en dosis única pre- o postoperatoria o en infusión continua postoperatoria mediante catéteres percutáneos. Los anestésicos más utilizados son la ropivacaína y la levobupivacaína, por ser menos cardio- y neurotóxicos y provocar menor bloqueo motor. En la tabla 19-4 se indican las dosis; los anestésicos suelen administrarse con soluciones de adrenalina.

e) En la *anestesia regional intravenosa (técnica de Bier)* el anestésico local, típicamente lidocaína al 0,5%, se inyecta a través de una vena canulada en un miembro cuyo retorno venoso es previamente ocluido por un torniquete. Se utiliza para la anestesia quirúrgica de mano y muñeca y para la analgesia del dolor neuropático en extremidades. No son recomendables para esta técnica los anestésicos más cardiotóxicos, como la bupivacaína, ni la levobupivacaína.

f) *Por vía sistémica* los anestésicos locales se utilizan como coadyuvantes para el tratamiento del *dolor crónico*. La administración intravenosa de lidocaína y la oral de mexiletina pueden ser de utilidad terapéutica en diversas formas de dolor neuropático.

La lidocaína intravenosa puede administrarse en forma de infusión a lo largo de 1 h (5 mg/kg), seguida, si es necesario, de otra durante 15-30 min; en forma de bolo (1,5 mg/kg en 1 min), o en forma de infusión controlada por ordenador para mantener una concentración constante. Aliviado o suprimido el dolor, suele reaparecer varias horas después, aunque, a veces, la analgesia es persistente. A estas dosis, las alteraciones cardiovasculares y efectos adversos son mínimos. En el dolor crónico su utilidad es cuestionable, porque exige administrar la lidocaína diariamente para conseguir una analgesia durante un tiempo limitado. La mexiletina es un análogo de la lidocaína, tradicionalmente utilizado como antiarrítmico (v. cap. 38), cuya biodisponibilidad y semivida (10-12 h) permiten utilizarla por vía oral. La dosis inicial es de

Tabla 19-3 Características de la anestesia tópica

Anestésico	Concentración eficaz y preparado (%)	Aplicación clínica	Anestesia	
			Comienzo (min)	Duración (min)
Benzocaína	Crema 3	Piel, mucosas	Lento	Prolongada
	Gel 5-20	Piel, mucosas, odontología		
	Solución 5	Piel, mucosas		
	Aerosol 20	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología		
Lidocaína	Solución 2,5-5	Otorrinolaringología, odontología, obstetricia	2-5	15-30
	Crema 2	Piel, mucosas		
	Gel 2	Urología		
	Pomada 5	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia, proctología		
	Aerosol 10-15	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia		
	Parche transdermal 5%	Dolor crónico superficial		Prolongada
EMLA: Lidocaína 2,5 + Prilocaína 2,5	Crema 2,5	Piel, mucosas	30-120 (tiempo de oclusión)	120 (duración tras retirada)
Tetracaína (ametocaína)	Solución 1	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, oftalmología, broncoscopias, esofagoscopias, gastroscopias, proctología	3-10	30-60
	Crema 0,5-1	Piel, mucosas, proctología		
	Pomada 0,75	Urología		
	Gel 4	Urología	Rápido	Breve
Oxibuprocaína	Colirio 0,2-0,4	Oftalmología		

150-200 mg una vez al día, aumentándose cada 3-7 días hasta llegar a un techo de 1.200 mg/día divididos en 3-4 dosis. En aquellos dolores que responden de forma positiva a la infusión de lidocaína no siempre se mantiene la eficacia al sustituirla por mexiletina oral.

g) La *anestesia espinal (epidural e intratecal)* consiste en la introducción de la solución, respectivamente, en el espacio epidural y en el espacio subaracnoideo del canal raquídeo, a nivel torácico, lumbar o caudal, con el fin de conseguir analgesia en una serie de dermatomas (fig. 19-3). También se puede realizar una técnica combinada de anestesia espinal y epidural. En la figura 19-3, se aprecian la distribución y el movimiento de la solución introducida en el espacio epidural, que llega a bañar las raíces que salen por los agujeros de conjunción, pasa al espacio subaracnoideo y entra en contacto con estructuras de la médula espinal. En la tabla 19-4, se indican las características de la anestesia. A pesar de su acción eminentemente local, el anestésico local puede difundir hacia arriba o pasar a la circulación sistémica y afectar estructuras nerviosas superiores. En la inyección espinal, en ocasiones, se emplean soluciones hiperbáricas obtenidas con glucosa para asegurar la permanencia de la solución al nivel que se pretende. En la inyección epidural, es frecuente añadir adrenalina al 1:200.000.
El bloqueo espinal incluye también el bloqueo de fibras simpáticas preganglionares, lo que, en ocasiones, es un objetivo terapéutico en sí mismo. La hipotensión resultante puede ser de gran intensidad (v. apartado I, 3). Una complicación rara puede ser la parada respiratoria, más por perturbación del riego del centro respiratorio que por afectación de los frénicos. Otras complicaciones tardías que pueden aparecer son: lumbago; cefalea pospunción, debida a la pérdida de LCR a través del orificio practicado en la duramadre; anestesia espinal alta con depresión respiratoria, náuseas y vómitos; lesiones neurológicas transitorias o

Tabla 19-4 Uso de anestésicos locales en las diversas técnicas de anestesia regional

Anestésico	Infiltración			Bloqueo de nervios			Bloqueo epidural			Bloqueo subaracnoideo		
	Concentración (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Duración[a] (min)	Concentración[a] (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Duración[a] (min)	Concentración (%)	Dosis máxima[a] (mg)	Dura ión[a] (min)	Concentración[b] (%)	Dosis máxima (mg)	Duración (min)
Bupivacaína	0,25-0,5	225	180-240	0,25-0,5	225	360-720	0,25-0,75	37,5-225	120-240	0,5-0,75	22	150-240
L-bupivacaína	0,25	150	180-240	0,25-0,5	150	360-720	0,5-0,75	150-400	120-240			
Lidocaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	120-240	1-2	150-500	60-120	5	150	60-90
Mepivacaína	0,5-1	500	120-360	1-1,5	500	180-300	1-2	150-500	60-150	2-4	100	90-120
Procaína	1-2	1.000	30-90									
Ropivacaína	0,25-0,5	225	180-240	0,5-0,75	250	360-720	0,5-1	40-200	90-180[c]	0,2-1		150-240

[a]Con adrenalina al 1:200.000.
[b]Solución hiperbárica.
[c]La adrenalina no prolonga el efecto.

Tabla 19-5 Principales diferencias en la acción de los anestésicos locales y de los opioides administrados por vía espinal

	Anestésicos locales	Opioides
Acción bloqueante		
Sitio de acción	Raíces nerviosas y tractos largos de la médula espinal	Sustancia gelatinosa y otras láminas del asta posterior
Tipo de bloqueo	Bloquea la conducción nerviosa en la membrana axónica	Inhibición a nivel postsináptico y presináptico
Modalidades bloqueadas	Fibras nociceptivas y simpáticas; a menudo, pérdida de otras	Bloqueo selectivo de la conducción nociceptiva
Eficacia antiálgica		
Dolor quirúrgico	Es posible la supresión completa	Alivio parcial
Dolor de parto	Supresión completa	Supresión parcial
Dolor postoperatorio		
Primeras 24 h	Supresión completa	Supresión parcial (dosis altas)
Pasadas 24 h	Supresión completa	Supresión buena (dosis bajas)
Dolor crónico	Generalmente impracticable	Buena supresión
Otros efectos		
Cardiovasculares	Bloqueo bajo: bloqueo simpático e hipotensión postural	Pequeños cambios en la frecuencia cardíaca Por lo general, no hay hipotensión postural Persiste la respuesta vasoconstrictora
	Bloqueo alto: bloqueo simpático e hipotensión postural. Bloqueo de respuesta cardioaceleradora	
Respiratorios	No se modifica, a menos que haya colapso cardiovascular	Depresión inicial (1-2 h) por absorción sistémica Depresión tardía (6-24 h) por migración al cerebro a lo largo del líquido cefalorraquídeo
Sistema nervioso central		
Sedación	Ninguna o ligera	Puede ser intensa
Convulsiones	Por sobredosificación o absorción masiva	No aparecen
Náuseas o vómitos	Sí, baja incidencia	Sí
Retención urinaria	Sí	Sí
Prurito	No	Sí
Otras alteraciones	No se aprecian	A altas dosis: confusión, amnesia o catalepsia

permanentes; retención urinaria; producción de hematomas; infecciones, etc.

Los anestésicos locales administrados por vía espinal, sobre todo intratecalmente, tienen una importante aplicación no quirúrgica para el tratamiento del *dolor rebelde* de cualquier etiología. Se utilizan sistemas implantables con un reservorio que permiten la administración continua del fármaco analgésico elegido. Hasta el momento, el único anestésico local que se administra por vía subaracnoidea utilizando sistemas implantables es la bupivacaína. Esto se debe a que es el anestésico local con mayor duración del efecto por esta vía, y a que tiene gran estabilidad química administrado mediante los sistemas de infusión.

h) *Asociación de anestésicos locales y opioides para la anestesia espinal.* La administración de anestésicos locales junto con opioides ofrece ventajas adicionales para determinados procesos. La acción sinérgica y complementaria de ambos grupos farmacológicos (tabla 19-5) hace que se

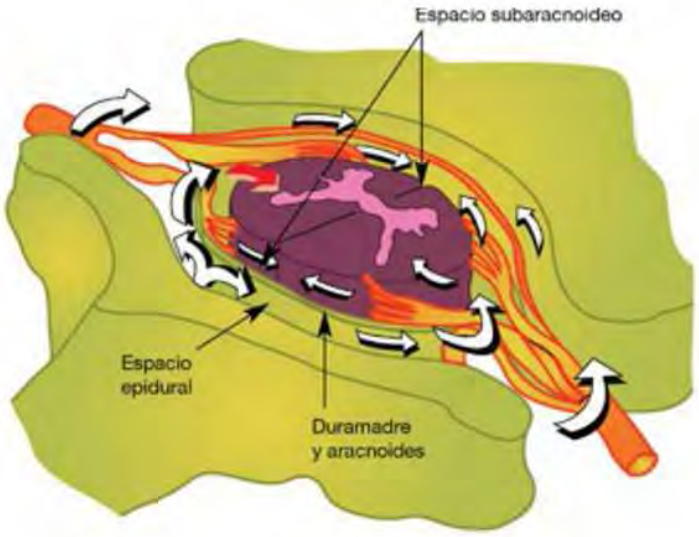


Figura 19-3 Esquema de una sección transversal de la médula espinal y de los espacios epidural y subaracnoideo (intratecal). La propagación de la solución de anestésico o de opioide en el espacio epidural sigue la dirección de las *flechas*. *(Tomado de Cousins y Bridenbaugh, con autorización.)*

incrementen la eficacia y la duración de la analgesia. Además, el bloqueo sensitivo se establece con mayor rapidez. La posibilidad de utilizar dosis menores de los fármacos reduce el bloqueo simpático y la incidencia e intensidad de fenómenos cardiovasculares indeseables. También se reduce la intensidad del bloqueo motor.

La incidencia de depresión respiratoria, náuseas, vómitos y parálisis gastrointestinal es similar a la que producen los fármacos por separado. La asociación de anestésicos locales y opioides se utiliza con frecuencia para el tratamiento del dolor intraoperatorio y postoperatorio, obstétrico, traumático, crónico y canceroso.

BIBLIOGRAFÍA

Berde CB, Strichartz GR. Anestésicos locales. In: Miller RD, editor. Miller Anestesia. 7th ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 679-706.

Berkman S, MacGregor J, Alster T. Adverse effects of topical anesthetics for dermatologic procedures. Expert Opin Drug Saf 2012;11: 415-23.

Breivik H. Local anaesthetic blocks and epidurals. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed. Amsterdam: Esevier Ltd; 2006. p. 507-19.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Ilfeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. Anesth Analg 2011 Oct;113(4):904-25.

Mulroy MF, editor. Regional anesthesia. Illustrated procedural guide. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Pérez J, Aliaga L. Los anestésicos locales en el tratamiento del dolor. In: Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Madrid: Ars Médica; 2007.

Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM, Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. Drugs 2005;65:2675-717.

Weiniger CF, Golovanevski L, Domb AJ, Ickowicz D. Extended release formulations for local anaesthetic agents. Anaesthesia 2012;67:906-16.

Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24:561-66.

Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:645-50.

Página deliberadamente en blanco

Sección III

Mediadores celulares, inflamación e inmunidad

20 Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña *305*

21 Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de plaquetas *322*

22 Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos *336*

23 Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos *348*

24 Farmacología de la respuesta inmunitaria *375*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo **20**

Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña

A. Díaz y A. Pazos

Además de los neurotransmisores del sistema nervioso periférico, cuyas enormes posibilidades de manipulación farmacológica se han estudiado en los capítulos anteriores, el organismo dispone de muchas otras moléculas que se sintetizan en células tanto nerviosas como no nerviosas y que ejercen su influencia sobre otras células, por mecanismos no neurogénicos. Estas moléculas influyen, a través de sus correspondientes receptores, sobre un ambiente cercano y restringido al lugar en que son sintetizadas y liberadas. Este grupo de sustancias endógenas, denominadas *autacoides o mediadores celulares,* comunican información o regulan funciones localmente y se caracterizan por presentar una gran heterogeneidad, tanto en su estructura química como en los efectos biológicos. La ubicuidad de estos mediadores es grande y ampliamente extendida por el organismo. En ocasiones pueden encontrarse juntos y ser producidos y liberados de forma conjunta, originando respuestas complejas en los órganos sobre los que actúan. Su liberación puede ser estable, pero, a veces, es «explosiva». Aunque algunos de ellos tienen un papel asignado en la fisiología, nuestro mayor conocimiento sobre ellos deriva, en general, del hecho de que su concentración aumenta notablemente en el curso de procesos patológicos. Por eso actuamos a menudo con ellos como sustancias que deben ser contrarrestadas, inhibiendo su síntesis o bloqueando la interacción con sus correspondientes receptores, pero también estamos empezando a utilizar sus acciones favorables.

A este grupo de mediadores pertenecen numerosos productos. Por su importancia y estado actual de conocimientos analizaremos en este y posteriores capítulos los siguientes: mediadores amínicos (*histamina; 5-hidroxitriptamina* o serotonina); mediadores lipídicos *(eicosanoides* y *factor activador de plaquetas);* mediadores peptídicos *(angiotensina, cininas, linfocinas);* mediadores de naturaleza gaseosa *(óxido nítrico).*

I. Farmacología de la histamina y de los antihistamínicos

A. Histamina

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La histamina es una amina sintetizada en 1907, que posteriormente fue aislada en los tejidos. Está compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamino (fig. 20-1). En el sistema periférico, se encuentra almacenada principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo y en las células basófilas de la sangre. Estas células son eminentemente secretoras y constituyen un sistema que responde a una gran variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares. En los mastocitos se encuentran, además de la histamina, heparina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, proteasas neutras y glucosidasas, pero ciertos estímulos, además, son capaces de generar de forma inmediata mediadores del tipo de los prostanoides y el factor activante plaquetario.

En condiciones normales, la histamina de los mastocitos se encuentra almacenada en gránulos secretores que contienen una matriz de heparina y de diversas proteínas. Junto con varias hidrolasas, se halla asociada débilmente en su mayor parte a la matriz por enlaces iónicos, pero una pequeña parte puede estar en forma libre.

Fuera de estos grupos celulares, la histamina se encuentra también en el cerebro irregularmente distribuida por diversos grupos neuronales, en particular en el hipotálamo posterior, desde donde proyecta terminaciones a la corteza cerebral y a otros territorios, conformando así un sistema neurotransmisor central (v. cap. 25).

Es sintetizada intracelularmente a partir del aminoácido L-histidina, mediante la L-histidina descarboxilasa, enzima que tiene mayor afinidad por la L-histidina que la L-dopa descarboxilasa (v. cap. 16), aunque esta también puede sintetizar histamina. La velocidad de síntesis en ciertos tejidos aumenta en función de la velocidad con que es liberada y utilizada (p. ej., en el estómago cuando está en fase secretora o en el tejido cicatrizal).

La histamina es metabolizada, a gran velocidad, por dos vías: *a) metilación*: actúa la histamina-N-metiltransferasa; va seguida de la monoaminooxidación para formar el ácido metilimidazolacético; *b) desaminación*: actúa una diaminooxidasa o histaminasa; va seguida de conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolacético.

2. Mecanismos de liberación

Para que la histamina pueda ser liberada, debe cruzar la membrana granular y la celular. La liberación puede ser *citotóxica,* tras la ruptura de ambas membranas, o *exocitótica,* mediante fusión previa de estas, sin deterioro celular. La histamina es liberada en el curso de procesos fisiológicos, como la secreción de jugo gástrico, pero se conoce mucho mejor su participación en procesos patológicos, en los que es liberada de forma más o menos explosiva, como sucede en las reacciones inflamatorias y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En estos casos, con frecuencia la histamina es uno más de los mediadores que son liberados de forma simultánea.

Son múltiples los agentes físicos y químicos que provocan la liberación de histamina, con diferente cinética. Entre los primeros se encuentran el calor, las radiaciones, el frío y los traumatismos. Los segundos, cuyo número y variedad son extraordinarios (antígenos, agentes citotóxicos, enzimas, polisacáridos, anafilotoxinas, morfina, calcio, etc.), han de encontrar en la membrana moléculas receptoras con las que interactúen; dependiendo del tipo de interacción, se desencadenarán secuencias de pasos diferentes que terminarán invariablemente por elevar la concentración intracelular de Ca^{2+}.

En el mastocito, los diversos agentes que canalizan el Ca^{2+} hacia el proceso de liberación de histamina lo hacen por dos mecanismos fundamentales: *a)* facilitando su penetración desde el espacio extracelular y *b)* promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares. En el primer caso, la concentración de Ca^{2+} extracelular es determinante de la intensidad de la respuesta liberadora y el papel del agente liberador consiste en modificar la membrana para hacerla permeable al ión. Este mecanismo participa en la liberación

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

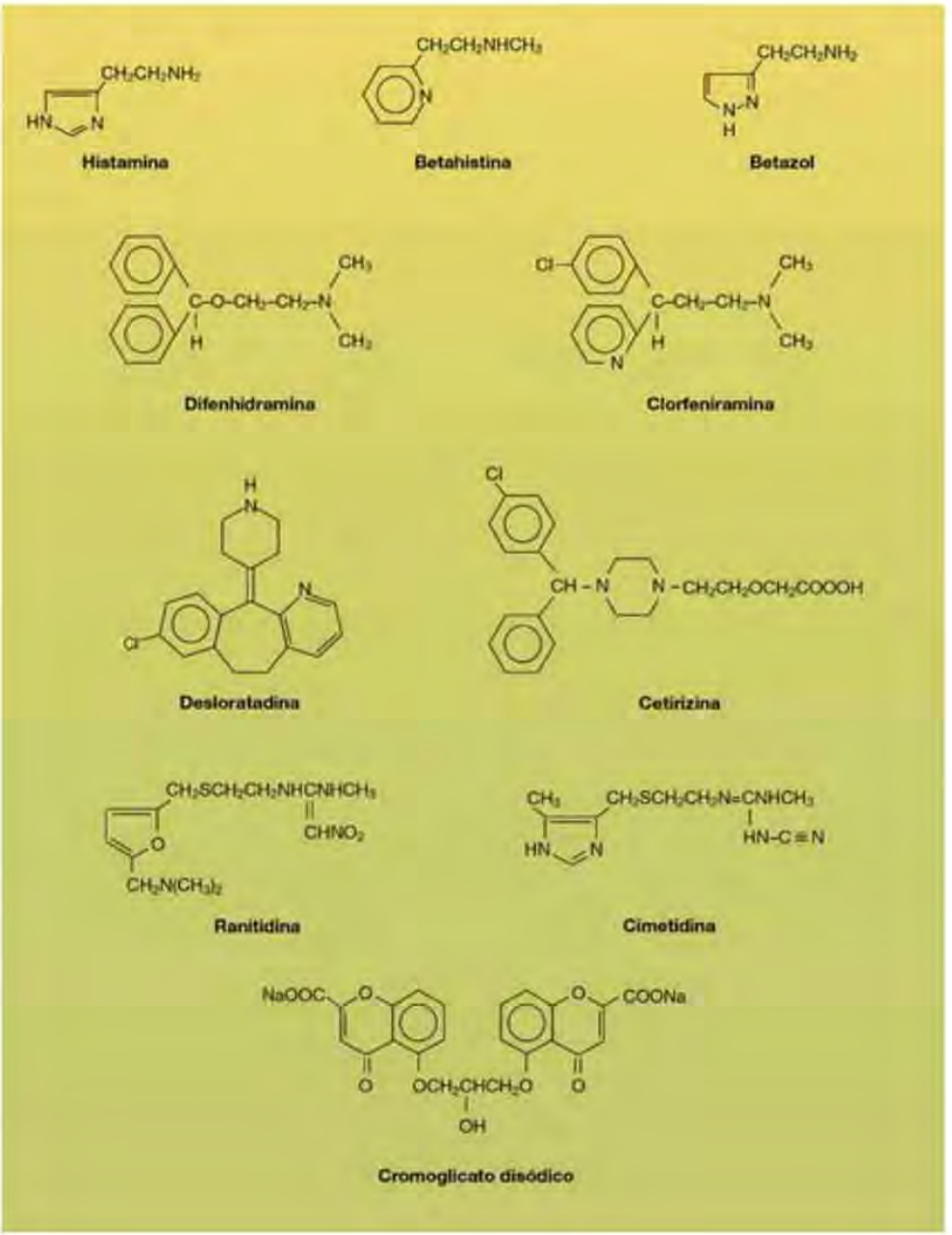


Figura 20-1 Estructura de la histamina, de algunos fármacos agonistas y antagonistas histamínicos y del cromoglicato.

inducida por antígenos o por las fracciones del complemento. En el segundo caso, la liberación se realiza con independencia del calcio extracelular y es el mecanismo utilizado por secretagogos, como el compuesto 48/80 y otras sustancias polibásicas. Por su amplia repercusión patológica, conviene analizar el mecanismo de liberación de histamina provocada en *mastocitos* y *basófilos* en el curso de la respuesta inmunitaria inmediata (fig. 20-2). El antígeno interactúa con las IgE, desencadenando un complejo proceso que implica no solo a la histamina almacenada, sino a otros mediadores.

La unión de receptores IgE de membrana genera la activación de diversas enzimas, entre ellas proteasas y fosfolípido-metiltransferasas. La metilación sucesiva de fosfolípidos implica la transferencia de grupos metilo desde la S-adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina, hasta formar la fosfatidilcolina. La modificación fisicoquímica de la membrana provocada por el enriquecimiento en fosfatidilcolina puede ser uno de los agentes que ocasionen la apertura de canales de Ca^{2+}. Además, en este proceso se produce hidrólisis del fosfatidilinositol por fosfolipasa C, originándose diacilglicerol y ácido fosfatídico y, por lo tanto, entrada o movilización de Ca^{2+}. La entrada de Ca^{2+} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis; el Ca^{2+}, al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A_2, que hidroliza la fosfatidilcolina, originando ácido araquidónico y sus correspondientes prostanoides (v. cap. 21).

Desde el punto de vista de la regulación, diversas señales inductoras de AMPc son capaces de inhibir la secreción de histamina; el aumento de AMPc por inhibidores de la fosfodiesterasa (tipo teofilina) inhibe la metilación de fosfolípidos. Pero, además, el estímulo antigénico puede provocar un incremento de AMPc con la correspondiente activación de la proteincinasa A: la fosforilación de unas u otras proteínas influirá de manera diferente en el proceso de liberación. Por lo tanto, el AMPc desempeña un papel modulador complejo en la liberación de histamina.

3. Receptores histamínicos y mecanismos de acción

La histamina produce una variedad enorme de acciones en distintas células y órganos. Al igual que ha ocurrido con otros ligandos endógenos, la aparición de sustancias análogas de la histamina

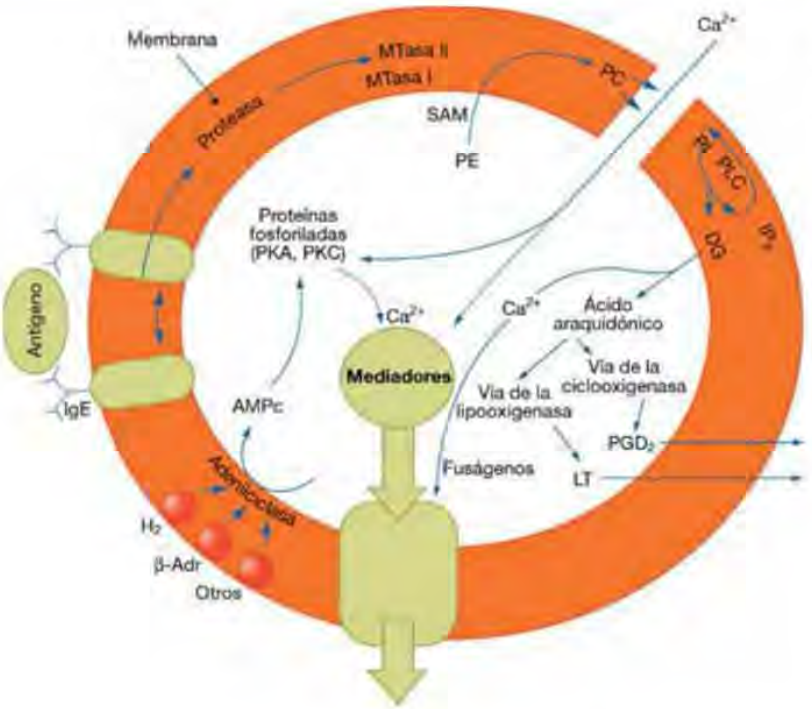


Figura 20-2 Mecanismos de liberación de mediadores (histamina) y de producción de eicosanoides como consecuencia de la interacción antígeno-anticuerpo en una célula basófila. AMPc: AMP cíclico; DG: diacilglicerol; IP_3: inositol-1,4,5-trifosfato; LT: leucotrienos; MTasa: metiltransferasa; PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PI: fosfatidilinositol; PLC: fosfolipasa C; SAM: S-adenosilmetionina.

que mostraban preferencia por unos u otros efectos ha permitido reconocer la existencia de cuatro tipos de receptores histamínicos: H_1, H_2, H_3 y H_4; todos ellos pertenecen a la familia de los receptores transmembrana acoplados a proteínas G (GPCR) (v. cap. 3). Los tipos H_1 y H_2 son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas, que son manipulables desde el punto de vista farmacológico.

Los receptores H_1 se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Los receptores H_2 se hallan, principalmente, en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, en células miocárdicas y del nodo sinusal, en diversos leucocitos, y en los propios mastocitos y células basófilas, donde se comportan como autorreceptores. Las densidades de receptores H_3 en la periferia son, en general, bajas, aunque se ha podido detectar la existencia de este tipo en diversos tejidos, entre ellos pulmón, estómago, intestino y páncreas. En el sistema nervioso central (SNC) hay receptores de los tres tipos. El receptor H_3 tiene en el SNC una localización presináptica, actuando como autorreceptor y ejerciendo un papel modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores. El receptor H_4 presenta una fuerte homología estructural con el H_3; se encuentra localizado fundamentalmente en la médula ósea y en células de origen hematopoyético (eosinófilos, mastocitos), y en menor medida en el aparato digestivo.

La estimulación de receptores H_1 produce liberación de Ca^{2+} mediada por la activación del metabolismo de los fosfoinosítidos (v. cap. 3, apartado II, A, 2.3). En los territorios de músculo liso, la liberación de Ca^{2+} genera la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina. En el endotelio vascular, la activación de receptores H_1 origina, junto con el incremento intracelular de calcio, la producción local de óxido nítrico que activa la guanilil ciclasa, con posterior formación de GMPc. En las vías aéreas y el tejido cardíaco, la activación H_1 incrementa la producción de GMPc. La estimulación de receptores H_2 está íntimamente relacionada con la activación de la adenilil ciclasa y la formación de AMPc (v. cap. 3, apartado II, A, 2.2). En función del tejido, se produce la activación de las diversas proteincinasas dependientes de AMPc. El mecanismo de transducción que media las respuestas ligadas a los receptores H_3 y H_4 también está asociado a actividad de proteínas G, pero, en este caso, de tipo inhibidor Gi/o, siendo las respuestas transductoras más importantes la inhibición de la formación de AMPc y la acumulación de Ca^{2+}.

4. Efectos farmacológicos

4.1. Aparato cardiovascular

Predomina la acción dilatadora de los vasos más pequeños: arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares; esta acción es, sobre todo, H_1 y, parcialmente, H_2. Como consecuencia, disminuyen la resistencia periférica y la presión arterial. También se dilatan las vénulas poscapilares, pero este efecto es más bien pasivo, secundario al aumento de flujo provocado por la dilatación de la porción arteriolar y a la constricción de las venas mayores.

Provoca la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, con formación de edema. Este efecto es consecuencia de dos acciones: el efecto sobre la presión capilar, antes comentado, y la acción directa de la histamina sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares, a las que encoge de manera que se separen unas de otras y aumenten los espacios intercelulares; así, se incrementa la permeabilidad vascular al quedar sola la membrana basal en amplias superficies y se facilita el paso de leucocitos circulantes. Este efecto es preferentemente H_1.

La hipotensión produce taquicardia refleja, pero la histamina aumenta directamente la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (efecto H_2), y reduce la conducción AV (efecto H_1).

En aplicación intradérmica produce la *triple respuesta: a)* mancha central inicialmente roja y después azul, por la acción directa vascular; *b)* enrojecimiento progresivo periférico por vasodilatación arteriolar debido a un reflejo axónico, y *c)* blanqueamiento de la zona central con hinchazón por el edema.

En diversos territorios puede producir fenómenos de vasodilatación (vasos cerebrales, músculo esquelético, coronarias, mesentéricos y renales), de vasoconstricción (hígado y bazo) o mixtos (pulmonares).

4.2. Músculo liso no vascular

En el árbol bronquial existen receptores H_1, cuya activación provoca broncoconstricción, pero su participación en la enfermedad broncoespástica es limitada; de ahí el nulo o mínimo efecto broncodilatador que consiguen los antihistamínicos H_1. Si la luz bronquial es ya pequeña por acción de otros factores broncoconstrictores, el aumento o la disminución de la actividad H_1 pueden tener mayor repercusión; por esta razón, las personas asmáticas son muy sensibles a la acción de la histamina (v. cap. 41). Aumenta la contracción de la fibra lisa intestinal.

4.3. Glándulas

Las células de la mucosa gástrica responden a la acción de la histamina con aumento de la secreción de pepsina y ácido clorhídrico (v. cap. 44). Esta acción es H_2 e independiente de la que producen la gastrina o la actividad parasimpática; sin embargo, los tres estímulos actúan en forma sinérgica, porque el bloqueo específico de la acción de la histamina con antagonistas H_2 reduce notablemente la capacidad activadora de los otros dos factores. Parece que los receptores H_2 están situados en células del sistema inmunitario localizadas en la lámina propia, justo debajo de las células parietales. A dosis altas, puede estimular la secreción de otras glándulas, como la *médula suprarrenal*.

4.4. Terminaciones nerviosas sensitivas

Mediante receptores H_1, la histamina estimula intensamente terminaciones sensoriales, provocando sensaciones de picor y de dolor. Este efecto se aprecia de modo preferente en las reacciones de urticaria y de picaduras de insectos, pero la histamina puede ser uno de los mediadores químicos naturales que participan en la respuesta dolorosa a estímulos lesivos tisulares.

4.5. Sistema nervioso central

La amplia presencia de la histamina en el SNC sugiere su participación en la regulación de diversas funciones cerebrales, entre ellas la memoria y la actividad cognitiva, el ciclo sueño-vigilia, y el control central de las secreciones endocrinas y de la circulación sanguínea (v. cap. 25, apartado II, 6).

5. Respuesta general y significado patológico de la histamina

Cuando la histamina se inyecta en la circulación general, puede producir enrojecimiento de la piel, taquicardia, cefalea pulsátil e hipotensión. Es evidente su papel en la respuesta inmunitaria y en la inflamación (edema, prurito, broncoespasmo), aunque en las reacciones inmunitarias generalizadas y en el shock anafiláctico la histamina es solo uno más de los mediadores liberados. Parece clara su participación en los mecanismos fisiológicos que regulan la secreción de ácido clorhídrico en el jugo gástrico y, posiblemente, en la regulación de la circulación local.

6. Posibilidades de intervención farmacológica en la actividad histamínica

Aunque se han desarrollado varios agonistas, selectivos en mayor o menor grado por los receptores histamínicos, el interés terapéutico fundamental se centra en el uso de antagonistas de dichos receptores: los del tipo H_1, por su importancia en el tratamiento de ciertos procesos alérgicos, y los del tipo H_2, por su acción terapéutica en la úlcera digestiva. La utilidad terapéutica de los antagonistas de receptores H_3 y H_4, de desarrollo reciente, continúa en estudio.

7. Fármacos agonistas histamínicos

Se han desarrollado varios agonistas histamínicos con actividad preferente por uno u otro tipo de receptor. Son agonistas H_1: *2-metilhistamina, betahistina, 2-(2-piridil)-etilamina* y *2-(2-tiazolil)-etilamina*. Son agonistas H_2: *4-(5)-metilhistamina, impromidina, dimaprita* y *betazol*, pero este tiene también cierta actividad H_1. La *(R) α-metilhistamina* y la *imetita* son agonistas de los receptores H_3 y H_4.

En la práctica, solo se emplean en la *prueba de la secreción gástrica*. Esta sirve para valorar la capacidad de la mucosa para segregar jugo gástrico ácido; si no hay respuesta, se establece el diagnóstico de aclorhidria. El fosfato de histamina es inyectado por vía subcutánea en dosis de 0,01-0,03 mg/kg. Para evitar los efectos H_1, que son molestos, la histamina se ha sustituido por el **betazol**, cuyas acciones preferentes son H_2, en dosis de 0,5 mg/kg por vía subcutánea o intramuscular, o por la **pentagastrina**. Por lo que respecta a los agonistas H_3, aunque se ha sugerido su posible utilidad en trastornos como la obesidad o el asma, aún no se ha podido demostrar su eficacia clínica. La **betahistina** se utiliza en la enfermedad de Ménière (v. cap. 43).

B. Antagonistas de los receptores H_1

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son sustancias que bloquean los efectos H_1 de la histamina por antagonizar competitivamente dichos receptores; con frecuencia su acción no es del todo selectiva, porque antagonizan también otros receptores periféricos y centrales, y ejercen otras acciones farmacológicas, con utilización terapéutica o con consecuencias adversas.

Muchos de estos fármacos conservan el grupo etilamino (X-CH_2-CH_2-N) de la cadena lateral de la histamina, asociado a diversos radicales cíclicos, donde X puede ser O: etanolaminas, N: etilendiaminas y C: alquilaminas (tabla 20-1; v. fig. 20-1). Otras moléculas presentan estructuras químicas muy diversas.

2. Acciones farmacológicas

La mejoría, fundamentalmente paliativa, de muchos de los síntomas de los procesos alérgicos, como la rinorrea o el picor (v. apartado I, B, 7.1), constituye su principal interés terapéutico. Por otro lado, ejercen otras acciones farmacológicas que no pueden relacionarse con la acción antihistamínica, con evidente aplicabilidad terapéutica.

Los antihistamínicos iniciales o *de primera generación* producen, en mayor o menor grado, sedación y somnolencia. Este hecho significa un factor limitante para su utilización continuada. Los fármacos *de segunda generación* comparten el abanico de acciones antihistamínicas pero ejercen escasa acción depresora central por su menor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y por la ausencia de efectos anticolinérgicos; significan un avance terapéutico, sobre todo en el área de la patología alérgica.

A continuación se describen los diversos efectos farmacológicos inducidos por los antihistamínicos H_1. Las diferencias existentes entre las diversas familias se discuten más adelante (v. apartado I, B, 3).

2.1. Relacionadas con el antagonismo H_1 periférico

Antagonizan bien el aumento de la permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal cuando son producidos estrictamente por la histamina, la liberación de adrenalina en la célula cromafín y la médula suprarrenal, y el reflejo axónico de la triple respuesta. Solo parcialmente antagonizan la hipotensión y el edema secundarios a la vasodilatación, ya que en esta existe también un componente H_2.

2.2. Sistema nervioso central y autónomo

Predomina la acción *sedante* e *hipnótica*, que varía según el grupo de fármacos (v. apartado I, B, 3) y las personas, y que, como se ha mencionado, caracteriza principalmente a los de la primera generación; este efecto puede ser molesto para el trabajo diario, pero beneficioso para el sueño nocturno, hasta el punto de que en ocasiones se utilizan como hipnóticos (v. cap. 27). Aunque suele desarrollarse cierta tolerancia a este efecto, el grado de variabilidad interindividual es muy elevado.

Tabla 20-1 Fármacos antihistamínicos H_1*

Grupo químico	Productos y dosis diarias (adultos)	
Etanolaminas (X = O)	Carbinoxamina: 4-8 mg	3-4/día
	Clemastina: 1 mg	2/día
	Difenhidramina: 25-50 mg	3-4/día
	Dimenhidrinato: 50-100 mg	3/día
Etilendiaminas (X = N)	Mepiramina: 50-100 mg	3/día
	Tenelidina: 100-150 mg/día	
	Tripelenamina: 25-50 mg	3-4/día
Alquilaminas (X = C)	Clorfeniramina: 4 mg	3-4/día
	Dexclorfeniramina: 2 mg	3-4/día
	Dimetindeno: tópico	
	Doxilamina: 25 mg	4/día
	Tripolidina; 2,5-5 mg	3/día
Piperazinas	*Cetirizina:* 10 mg/día	
	Clorciclizina: 100-200 mg	1-2/día
	Hidroxizina: 25 mg	3-4/día
	Levocetirizina: 5 mg/día	
	Meclozina: 25-50 mg	1-2/día
	Oxatomida: 30 mg	2/día
Fenotiazinas	*Mequitazina:* 5 mg	2/día
	Prometazina: 10-50 mg	2-3/día
	Tietilperazina: 6,5 mg	2-3/día
	Trimeprazina: 2,5-10 mg	4/día
Piperidinas	*Azatadina:* 1-2 mg	2/día
	Bilastina: 20 mg/día	
	Ciproheptadina: 4 mg	3-4/día
	Desloratadina: 5 mg/día	
	Ebastina: 10 mg/día	
	Fenindamina: 25-50 mg	3/día
	Levocabastina: tópica	
	Fexofenadina: 120 mg/día	
	Loratadina: 10 mg/día	
	Mizolastina: 10 mg/día	
	Terfenadina: 60 mg/día	
Varios	*Azelastina:* oftálmica	
	Cinarizina: 15-30 mg	3/día
	Pizotifeno: 0,5 mg	1-2/día
	Rupatadina: 10 mg/día	

*Los antihistamínicos de segunda generación figuran en *cursiva*.

El efecto sedante que caracteriza a los antihistamínicos de primera generación depende de su capacidad de atravesar la BHE. Además, existe cierta relación entre el efecto depresor del SNC y el componente de bloqueo colinérgico que la mayoría de estos fármacos presenta.

En niños, y a veces en adultos, dosis incluso terapéuticas pueden producir un cuadro de *excitación* y agitación. En dosis tóxicas suelen producir una intensa estimulación, que puede llegar a convulsiones y activación de focos epilépticos.

Es importante, por su eficacia y utilidad, su acción *anticinetósica* (v. cap. 43).

La *acción anticolinérgica* varía de unos productos a otros, origina sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción y otros efectos, dependiendo de la dosis. Pero varios antihistamínicos de segunda generación no presentan este efecto.

2.3. Inhibición de la liberación de histamina

Algunos antihistamínicos H_1, como el ketotifeno, la cetirizina y la azatadina, poseen, además, la propiedad de *inhibir parcialmente la actividad histaminopéxica* de ciertos agentes liberadores de histamina. Su mecanismo no es idéntico al del cromoglicato sódico (v. apartado I, E), pero parece que depende de su capacidad para proteger la membrana de la célula frente al estímulo desencadenante de la liberación. Por esta razón, estos productos también pueden ser útiles en el tratamiento del asma bronquial y las rinitis alérgicas, con una eficacia superior a la del resto de los antihistamínicos.

2.4. Acción antiinflamatoria

Aunque la eficacia terapéutica de los antihistamínicos en la inflamación de tipo alérgico se debe exclusivamente a la supresión de los efectos de la histamina liberada, algunos de los antihistamínicos de segunda generación podrían ejercer también efectos relacionados con la inhibición de la actividad inflamatoria. Entre estas acciones, cuya relevancia real es todavía objeto de debate, se encuentran, *in vitro*, la inhibición de la quimiotaxis dependiente de PAF (factor activador de plaquetas), la reducción de concentraciones de leucotrienos y la inhibición de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α); por lo que respecta a modelos *in vivo*, se ha sugerido que podrían inhibir la acumulación de eosinófilos en piel atópica y en secreciones nasales.

2.5. Otras acciones

Algunos antihistamínicos H_1 poseen acción anestésica local, porque bloquean los canales de Na^+ en las membranas excitables (v. cap. 19).

Ciertos derivados, sobre todo los fenotiazínicos, ejercen un débil antagonismo de los α-adrenoceptores. La difenhidramina y la trimeptazina presentan una actividad *antitusígena* moderada.

3. Características específicas de los diversos antihistamínicos H_1

El ingente e innecesario número de productos antihistamínicos (recogidos, de forma no exhaustiva, en la tabla 20-1) obliga a señalar las características que son peculiares de algunos grupos o de algunos productos. Dada la similitud entre ellos en cuanto a eficacia antihistamínica, se tiende a utilizar con mayor frecuencia antihistamínicos de segunda generación, por su menor afectación del SNC.

Primera generación. Las *etanolaminas* tienden a producir intensa sedación y poseen bastante actividad anticolinérgica; presentan, en cambio, baja incidencia de problemas gastrointestinales. Dentro de este grupo, la **difenhidramina** y la **dimenhidrinato** se utilizan como

anticinetósicos. Las *etilendiaminas* suelen provocar algo menos de sedación, como la **mepiramina,** aunque presentan mayor incidencia de molestias gastrointestinales. Las *alquilaminas,* menos sedantes, como la **clorfeniramina** y la **tripolidina,** pueden provocar con cierta frecuencia efectos estimulantes centrales. Las *piperazinas* presentan, en conjunto, una duración de acción algo más prolongada que la de los grupos anteriores; su capacidad sedante es variable, intensa en el caso de la **hidroxizina,** y claramente menor en el de la **clorciclizina.**

Las *piperazinas* de primera generación, como la **ciproheptadina** y la **feniramina,** son también antagonistas serotonérgicos; producen frecuentemente aumento del apetito. Los derivados *fenotiazínicos* unen a su acción anti-H_1 la actividad anticolinérgica, antiserotonérgica e, incluso, antidopaminérgica. Su parentesco con los neurolépticos es evidente, por lo que pueden producir cuadros graves de depresión central (hipotensión, hipotermia y depresión respiratoria) en personas sensibles, por sobredosificación o cuando se asocian con otros fármacos depresores. La **prometazina,** con actividad anticinetósica, y la **trimeprazina** (alimemazina) se utilizan con bastante frecuencia, incluso para usos que nada tienen que ver con la acción H_1, como estados infantiles de irritación, tos e insomnio.

Segunda generación. Como ya se ha comentado, la capacidad sedante o anticolinérgica de este grupo es mínima, por lo que suelen ser de elección en tratamientos prolongados. Sin embargo, en dosis altas y en algunos pacientes no puede descartarse la aparición de un cierto grado de sedación. La mayoría pertenece a la familia de las *piperidinas.* Se inició este nuevo tipo de antihistamínicos no sedantes con **terfenadina,** cuyo uso está muy restringido en la actualidad debido a sus reacciones adversas cardiovasculares (v. apartado I, B, 5). Otros productos con perfil farmacológico similar son **loratadina, ebastina, mizolastina, azatadina** y **bilastina.** Posteriormente se desarrolló la estrategia de utilizar sus metabolitos activos, como es el caso de la **fexofenadina** y la **desloratadina,** metabolitos de la terfenadina y la loratadina, respectivamente. Existen antihistamínicos de segunda generación pertenecientes a otras familias químicas, como la **cetirizina,** metabolito de la piperazina hidroxizina, su enantiómero R **levocetirizina, mequitazina** (fenotiazina) y **rupatadina** (que presenta, además, capacidad antagonista del PAF).

La **cinarizina** y la **flunarizina** tienen, además, acción vasodilatadora en algunos territorios, porque bloquean el canal de Ca^{2+} y reducen la respuesta vasoconstrictora a la despolarización y a la acción de ciertas sustancias vasoconstrictoras (v. cap. 37).

4. Características farmacocinéticas

Todos se absorben bien por vía oral, pero la biodisponibilidad suele ser inferior al 50%, porque la mayoría están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Las Cmáx se alcanzan habitualmente a las 2-3 h. En la tabla 20-2 se resumen las características de los principales preparados, cuyos niveles se han medido con métodos suficientemente sensibles. El metabolismo hepático es abundante para la mayor parte de los antihistamínicos, a través de CYP3A4. Este aspecto es de especial interés, dado que puede condicionar la aparición de trastornos del ritmo cardíaco, muy infrecuentes pero graves, tras la administración de algunos antihistamínicos, fundamentalmente pertenecientes a la segunda generación (v. apartado I, B, 5). En este sentido, el hecho de que muchos de los metabolitos producidos por estos fármacos sean activos desde el punto de vista farmacológico y tengan un grado de metabolismo hepático mucho menor abre nuevas perspectivas terapéuticas con un mejor perfil de seguridad: ya se han mencionado los casos de cetirizina, fexofenadina y desloratadina; en la tabla 20-2 se incluyen otros metabolitos con actividad terapéutica identificada.

Los antihistamínicos de segunda generación se caracterizan por no atravesar la BHE y presentar una duración de acción entre 12 y 24 h, lo

Tabla 20-2 Características farmacocinéticas de antihistamínicos H_1

	$t_{máx}$ (h)	Duración de acción (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Metabolito activo
Primera generación						
Difenhidramina	2-4	3-6	3-5	3-7	85-98	
Dimenhidrinato	2	4-6	5-10			
Clorfeniramina	2-3	4-6	13-20	3-10	69-72	
Tripolidina	1-3	4-6	3-6	9	90	Acrivastina
Prometazina	2-3	4-6	7-13	13	76-93	
Segunda generación						
Cetirizina	1	12-24	7-10	0,5	88	
Levocetirizina	1	15-24	7	0,4	93	
Ebastina	2-3	12-24	13-15*	3-4	>95	Carebastina
Loratadina	1-2	24	8-15	120	97	Desloratadina
Desloratadina	2-3	24	27	49	83-87	
Terfenadina	1-2	12-24	16-20*	3	98	Fexofenadina
Fexofenadina	2-3	12	5-10	6	60-70	

*Incluido su metabolito activo.

que permite, en la mayoría de los casos, una sola administración diaria. Los antihistamínicos H_1 atraviesan la barrera placentaria, lo que obliga a utilizarlos con precaución en caso de embarazo o sospecha de este.

5. Reacciones adversas

Son abundantes y relativamente frecuentes, si bien dependen del grupo al que cada antihistamínico pertenece y de la sensibilidad individual. En el caso de los antihistamínicos de primera generación, las más frecuentes corresponden a la acción en el SNC y al bloqueo colinérgico, si bien con el uso continuado se desarrolla cierto grado de tolerancia a la acción sedante.

a) En el sistema nervioso pueden aparecer: somnolencia, sedación, cansancio, debilidad, ataxia, hiporreflexia, conducta delirante (en particular en ancianos) y coma; acúfeno, vértigo, diplopía, visión borrosa y dilatación de pupilas; insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores y parestesias; no son infrecuentes en los niños los síntomas excitadores; convulsiones.

b) En el aparato digestivo: náuseas, molestias epigástricas (en especial, las alquilaminas), vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea.

c) La acción anticolinérgica provoca sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, polaquiuria y retención urinaria.

d) En el aparato cardiovascular: taquicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas que produzcan bloqueo α-adrenérgico). En la última década se han acumulado pruebas sobre la relación entre la administración de antihistamínicos, sobre todo del tipo no sedante, y la aparición, muy poco frecuente, de una arritmia taquicardizante ventricular caracterizada por una prolongación del intervalo electrocardiográfico QT *(torsade des pointes)*. Aunque inicialmente la presencia de esta arritmia se describió en casos de sobredosis de astemizol (ya retirado) y terfenadina, posteriormente se identificó su aparición en algunos pacientes que tomaban conjuntamente terfenadina y ciertos antibióticos macrólidos. En el momento actual se acepta que, en determinadas circunstancias, esta reacción adversa podría asociarse al consumo de otros antihistamínicos, fundamentalmente de segunda generación. El mecanismo molecular más claramente implicado en esta alteración de la repolarización ventricular parece ser el bloqueo del canal rectificador tardío de K^+ IKr, cuya subunidad α es codificada por el gen *HERG*.

Teniendo en cuenta la afinidad de los diversos antihistamínicos por este canal, podría sugerirse un mayor riesgo de inducción de *torsade des pointes* para terfenadina, en tanto que la probabilidad de producir esta arritmia sería más baja con otros antihistamínicos de segunda generación, como ebastina, y algo menor todavía con los metabolitos activos (levocetirizina, fexofenadina, desloratadina). Sin embargo, la relevancia de este hecho es solo relativa, dado que la concentración plasmática es un factor determinante en este caso —cualquier incremento podría conducir a un aumento de la fijación al canal— y que la incidencia descrita para esta reacción adversa con cualquier antihistamínico, realmente baja, dificulta realizar un análisis comparativo fiable. Por todo ello resulta conveniente, al utilizar cualquiera de estos antihistamínicos, considerar con rigor las circunstancias que pueden facilitar la aparición de la arritmia. La más importante es, sin duda, la reducción del metabolismo hepático de estos fármacos llevado a cabo por CYP3A4, con la consiguiente acumulación de la molécula. Además de la existencia de un fracaso hepático, es especialmente importante evitar la asociación del antihistamínico con fármacos que bloquean este sistema enzimático (v. cap. 5), como los macrólidos eritromicina o claritromicina o el antimicótico ketoconazol. La presencia de hipopotasemia (especialmente en el caso de tratamiento con diuréticos), arritmias ventriculares previas o insuficiencia cardíaca son también factores predisponentes. La cuidadosa consideración de estas circunstancias debe permitir minimizar los riesgos arritmógenos, de baja incidencia, pero de potencial gravedad, de estos fármacos.

e) En ocasiones muy infrecuentes han aparecido leucocitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. En aplicación *tópica*, a menudo producen reacciones de hipersensibilidad y de fotosensibilidad dérmica.

6. Antihistamínicos en asociación con otros fármacos

Con mucha frecuencia, los antihistamínicos se asocian con otros productos en formulaciones antigripales y anticatarrales, donde no falta un analgésico menor, a veces un sedante o un opioide menor (codeína), o un antitusígeno (dextrometorfano) y un simpaticomimético (seudoefedrina). De hecho, varios antihistamínicos (de primera generación) solo están comercializados en productos que contienen estas asociaciones. El antihistamínico carece de eficacia como tal, pero sus acciones sedante y secante pueden ser sintomáticamente beneficiosas. La ingestión no controlada de estos productos de alto consumo es peligrosa, porque: *a)* suele desconocerse su composición completa; *b)* favorecen la sedación y el aturdimiento; *c)* asociados con alcohol potencian esta acción depresora; *d)* en niños, la asociación de antihistamínico y simpaticomimético puede ser excitante, y *e)* la necesidad de mantener controlado un síntoma (p. ej., el malestar o la fiebre) obliga a ingerir el resto de los productos.

7. Aplicaciones terapéuticas

En la tabla 20-1 se indican las dosis y el ritmo de administración, referidos solo a la forma habitual *en el adulto;* en ocasiones existen preparados de liberación lenta cuya eficacia se prolonga. Muchos de los productos presentan formas parenterales para situaciones urgentes.

7.1. Procesos de carácter alérgico

Los antihistamínicos H_1 se utilizan con gran frecuencia en procesos de tipo alérgico exudativo. Su efecto es fundamentalmente paliativo, restringido a la supresión de los síntomas derivados de la acción de la histamina liberada, sin actuar sobre la reacción antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, su eficacia depende del grado en que la histamina contribuya a la patogenia y la sintomatología de la afección. En términos generales, se prefiere utilizar fármacos de segunda generación, debido a su menor efecto sedante; desde el punto de vista de la eficacia, no hay diferencias claras entre los diversos fármacos cuando se usan en dosis equipotentes.

En la *rinitis* y la *conjuntivitis* alérgicas, de carácter estacional, los antihistamínicos H_1 siguen siendo el grupo farmacológico de administración oral con una mejor relación beneficio/riesgo. Alivian la rinorrea, el estornudo y el picor de ojos, nariz y garganta; no mejoran, en cambio, la congestión nasal. Como los síntomas son más intensos a primera hora de la mañana, se recomienda tomar un preparado de acción prolongada al acostarse. Aunque la vía oral es la más usada, algunos antihistamínicos (v. tabla 20-1) muestran eficacia en aplicación tópica. Son menos útiles en las *rinitis perennes,* dado que en estos cuadros predomina el componente congestivo. En las *rinitis catarrales y gripales,* su pretendida eficacia se debe solo a la acción anticolinérgica, que reduce la rinorrea.

En la *urticaria aguda* actúan particularmente sobre el picor y menos sobre el edema. En la *urticaria crónica idiopática,* la utilidad de

los antagonistas H_1 es algo menor, debiendo utilizarse preparados exentos de acción sedante. No deben administrarse en las *urticarias físicas*.

En las *dermatitis atópicas*, así como en ciertos tipos de *dermatitis de contacto*, su utilidad radica en el alivio del prurito intenso, efecto debido, fundamentalmente, a la acción sedante, por lo que deben emplearse antihistamínicos «clásicos». La aplicación dérmica repetida suele provocar reacciones locales de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

En el *angioedema*, su eficacia es variable. Si es grave por afectar a la laringe, es necesario recurrir inicialmente a adrenalina subcutánea, seguida de hidrocortisona, en infusión intravenosa, y a un antihistamínico por vía intramuscular en dosis en el límite superior de su intervalo.

En las *reacciones anafilácticas*, si son graves, es necesario recurrir de entrada a la adrenalina y el cortisol; en las menos graves, los antihistamínicos H_1 sirven para controlar la urticaria, el edema y el picor; pueden prevenir la hipotensión, pero, una vez que esta se ha desarrollado, su efecto es escaso. Su eficacia es también escasa en el broncoespasmo, porque en la reacción pulmonar intervienen otros muchos mediadores. Solos, o asociados a corticoides, sirven para prevenir las reacciones a inyecciones de medios de contraste, reacciones alérgicas a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas. También alivian los síntomas agudos de las picaduras de insectos.

En la *enfermedad del suero* mejoran las lesiones urticariales y edematosas, pero no influyen sobre la artralgia o la fiebre. Son poco eficaces en las alergias alimentarias.

La utilidad de los antihistamínicos H_1 en el *asma bronquial* ha quedado completamente relegada. Los antihistamínicos que presentan actividad inhibidora de la liberación de histamina, como el ketotifeno, podrían tener una utilidad profiláctica pero es poco relevante en términos clínicos.

7.2. Procesos de carácter no alérgico

Se utilizan en el tratamiento de las *cinetosis*, el *vértigo* y los *vómitos* de otro origen (v. cap. 43), y como *hipnóticos* (v. cap. 27). Se encuentran incluidos en múltiples preparaciones anticatarrales y fórmulas de antitusígenos (v. apartado 6).

C. Antagonistas de los receptores H_2

1. Concepto, estructura y mecanismo de acción

Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H_2. Los primeros mantenían el anillo imidazólico de la histamina, pues se creía que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H_2; a este grupo pertenece el primero que fue utilizado de forma generalizada, la **cimetidina**. Posteriormente aparecieron nuevos fármacos en los que este anillo no se mantiene, como **ranitidina, famotidina, nizatidina** y **roxatidina** (v. fig. 20-1). En el capítulo 44 se exponen las características farmacocinéticas y el estado actual de su aplicación terapéutica en la úlcera gastroduodenal.

2. Acciones farmacológicas

Por su capacidad de bloquear específicamente los receptores H_2 de la mucosa gástrica, su principal acción es controlar la secreción gástrica. Todos ellos muestran igual eficacia, si bien la ranitidina, la nizatidina y la oxmetidina son 4-10 veces más potentes que la cimetidina para inhibir la secreción gástrica en la especie humana, y la famotidina es 7,5 veces más potente que la ranitidina. Inhiben la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por la histamina como por la gastrina y la pentagastrina, y por estimulación colinérgica endógena o exógena. Este bloqueo indica que, o bien la histamina es la vía final común por la que las diversas influencias estimulan la célula parietal para que segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y gastrínicos, de forma que la inhibición sobre uno de ellos repercute en una reducción de la actividad derivada de la activación de los demás.

Reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurogénica, mecánica y química de la digestión. Inhiben, igualmente, la secreción estimulada durante situaciones de *shock*, períodos de estrés o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Esta inhibición se manifiesta por una reducción del volumen y de la concentración de hidrogeniones y por una disminución correlativa de pepsina. La reducción de la concentración de hidrogeniones puede provocar un aumento de secreción y concentración de gastrina, lo que explicaría los fenómenos de rebote que a veces se observan al suspender la administración del antihistamínico H_2.

Inhiben también los demás efectos debidos a estimulación de receptores H_2: la parte de vasodilatación e hipotensión que corresponde al componente H_2, así como la estimulación inotropa y cronotropa del corazón.

Independientemente del bloqueo H_2, la cimetidina ocupa los receptores androgénicos, desplazando de ellos a la dihidrotestosterona. En tratamientos prolongados puede producir impotencia y ginecomastia (varones) o galactorrea (mujeres). Los demás anti-H_2 carecen de estas acciones.

D. Antagonistas de los receptores H_3 y H_4

Se están desarrollando diversos fármacos con capacidad de antagonizar selectivamente el receptor H_3. El primero de ellos fue el derivado imidazólico *tioperamida*. Posteriormente se obtuvieron otros compuestos imidazólicos, como *clobenpropita, ciproxifano* y *proxifano*. La búsqueda de una mayor selectividad ha llevado a desarrollar estructuras no imidazólicas, como las del *tripolisant, GSK239512* o *MK0249*, varios de ellos en estudio para el tratamiento de los trastornos cognitivos o de ciertos tipos de epilepsia, aunque su eficacia clínica está aún por contrastar. Es importante resaltar que los receptores H_3 presentan una actividad constitutiva elevada, lo que se traduce en que algunos de estos antagonistas se comportan, en función de la respuesta estudiada, como agonistas inversos o incluso como ligandos tipo *protean*, como es el caso del proxifano (v. cap. 2).

Por lo que se refiere al subtipo H_4, su alta homología estructural con el receptor H_3 dificulta el desarrollo de ligandos totalmente específicos. Dada la localización de este subtipo en células de estirpe hematopoyética y su demostrada participación en la mediación de algunos fenómenos implicados en la reacción inflamatoria, se ha propuesto que el antagonismo de este receptor podría ser de interés en el tratamiento de algunos procesos inflamatorios y alérgicos, incluyendo el asma. El derivado benzoimidazólico *JNJ7777120* ha sido el primer fármaco desarrollado como antagonista selectivo, aunque su perfil farmacocinético limita de forma significativa su posible uso clínico; los estudios con esta molécula y con otras actualmente en desarrollo permitirán comprobar el potencial terapéutico de la modulación del receptor H_4.

E. Inhibidores de la liberación de histamina

1. Derivados de la khellina

El **cromoglicato disódico** es una bis-cromona (v. fig. 20-1), derivado sintético de una cromona presente en la *khellina*, principio activo de la planta *Ammi visnaga*, que posee propiedades broncodilatadoras. El **nedocromilo** es un compuesto con propiedades químicas y biológicas similares a las del cromoglicato.

No poseen acciones broncodilatadoras por sí mismos, ni antagonizan la broncoconstricción producida por la histamina u otros

mediadores, pero profilácticamente pueden impedir el broncoespasmo provocado por agentes alergénicos; para ello es necesario que actúen antes de que lo haga el alérgeno. Impiden la desgranulación y la liberación de mediadores formados en los mastocitos, provocadas por los antígenos y otros estímulos liberadores; así se impide la liberación de histamina, leucotrienos y 5-HT. Esta acción protectora, sin embargo, es variable y no común a todos los tejidos: muestra buena actividad en el tejido pulmonar, pero no en la piel.

La capacidad del cromoglicato disódico para impedir la liberación de histamina en el mastocito pulmonar humano parece que se debe a la interferencia con el papel del Ca^{2+} en este proceso. Por una parte, facilita la fosforilación de una proteína de membrana que podría originar la inhibición de la entrada de Ca^{2+}; por la otra, el cromoglicato podría formar complejos con los iones de calcio, bloqueando el canal. Sin embargo, estos efectos se producen en concentraciones elevadas, superiores a las que generan broncodilatación. El nedocromilo ejerce acciones similares en concentraciones más bajas, y, además, presenta ciertos efectos antiinflamatorios directos.

El cromoglicato apenas se absorbe por vía oral; como es muy poco soluble, hay que aplicarlo por inhalación para que actúe en la zona bronquial. Su penetración a lo largo del árbol traqueobronquial mejora si previamente se administra un broncodilatador. La $t_{1/2}$ del producto en el pulmón es de 35-50 min. La fracción que pasa a la circulación sistémica a partir de lo depositado en el epitelio bronquial y de lo deglutido (el 50-80% de lo inhalado puede quedarse en la boca y la faringe) se elimina por la orina y la bilis sin metabolizar. El nedocromilo, de acción más rápida, también se aplica por inhalación.

En general son bien tolerados, aunque una dosis alta puede resultar irritante y producir, *per se,* broncoconstricción. Se han descrito algunas reacciones alérgicas. Pueden provocar sequedad de garganta y tos irritativa.

En el *asma bronquial* de tipo alérgico y en la provocada por ejercicio físico tienen valor profiláctico cuando se administran en inhalación (v. cap. 41). En las *rinitis alérgicas* se utiliza una solución al 2%, cuatro veces al día. En las *alergias alimentarias* muestra cierto valor profiláctico cuando se administra por vía oral 30-60 min antes de la ingestión de la comida.

2. Otros productos

El **ketotifeno** es un potente antihistamínico H_1 que muestra cierta capacidad para inhibir la liberación de histamina y otros mediadores en mastocitos. Se ha sugerido que actuaría por inhibición de la fosfodiesterasa, por impedir la entrada de Ca^{2+} o por interferir en la liberación de leucotrienos, pero su mecanismo exacto no se conoce bien. Diversos estudios en la especie humana muestran la dificultad para definir en qué grado la actividad antialérgica clínica es consecuencia de la inhibición de la liberación de mediadores o la expresión de su poderosa acción antihistamínica. Su principal ventaja es la aplicabilidad por vía oral, y su principal inconveniente, la frecuente sedación que produce. Se utiliza en las rinitis y conjuntivitis y en las alergias alimentarias, sobre todo cuando las manifestaciones son dérmicas o bronquiales. La dosis recomendada es 1-2 mg dos veces al día. Su papel profiláctico a largo plazo en el asma es muy discutible.

Otros antihistamínicos a los que también se ha atribuido cierta capacidad de inhibir la liberación de histamina son **azatadina, mequitazina, cetirizina** y **azelastina.**

II. Farmacología de la 5-hidroxitriptamina y de sus agonistas y antagonistas

A. 5-hidroxitriptamina (serotonina)

1. Localización, biosíntesis y metabolismo

La 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamino (fig. 20-3), aislada e identificada en el plasma en 1948 y en el tejido enterocromafín del intestino en 1952. A nivel periférico se localiza y se sintetiza en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, mientras que en las plaquetas solo se almacena por un mecanismo de transporte activo. En el SNC central se localiza y se sintetiza en las neuronas de sistema serotoninérgico, constituido por los somas neuronales alineados de forma bilateral en varios núcleos en la línea media del tronco cerebral (núcleos del rafe) y por sus proyecciones (v. cap. 25). En la *glándula pineal,* la 5-HT se sintetiza localmente para servir como precursor de la *melatonina,* hormona con una amplia actividad

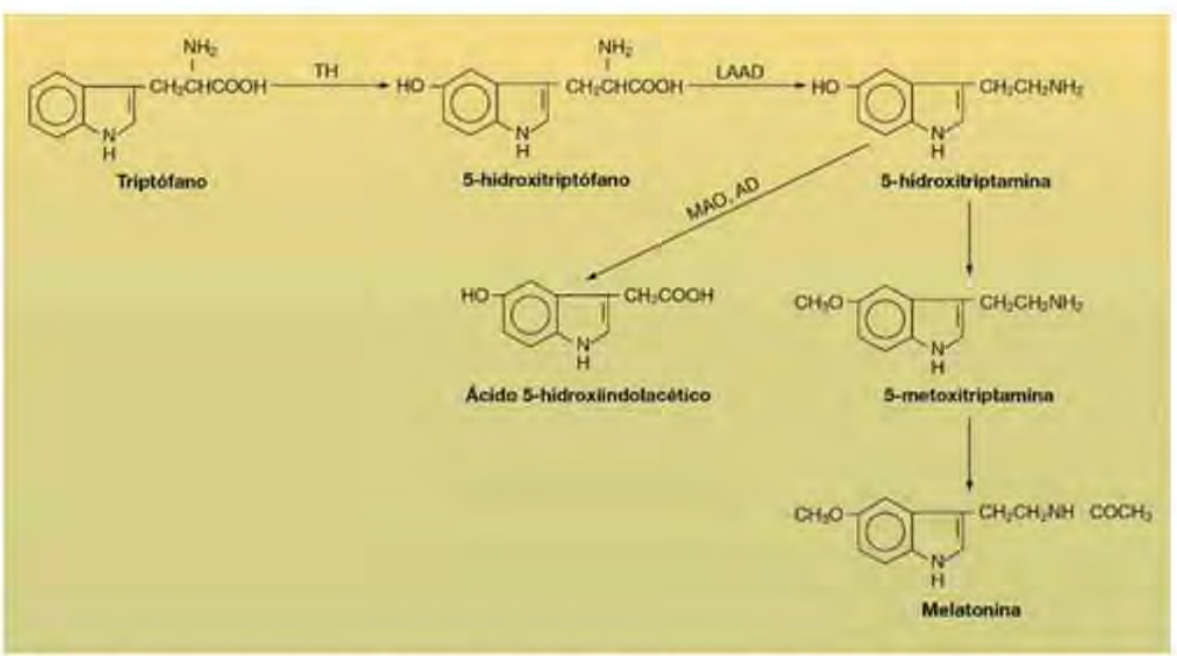


Figura 20-3 Síntesis y metabolismo de la 5-hidroxitriptamina. AD: aldehído deshidrogenasa; LAAD: L-aminoácido aromático descarboxilasa; TH: triptófano hidroxilasa.

endocrina por su capacidad de actuar de modo especial sobre el hipotálamo (v. fig. 20-3; v. caps. 25 y 27).

La síntesis se produce a partir del aminoácido L-triptófano procedente de la dieta, que es captado por las células enterocromafines y las neuronas serotoninérgicas del SNC (v. fig. 20-3). Este aminoácido es inicialmente hidroxilado por la *triptófano hidroxilasa* (fase cinético limitante), que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Posteriormente, el 5-HTP es descarboxilado mediante la *L-aminoácido descarboxilasa* y convertido en 5-hidroxitriptamina. Una vez sintetizada, la serotonina es almacenada en estructuras vesiculares mediante su propio transportador, quedando así protegida de enzimas intracelulares como la MAO (monoaminooxidasa), y unida a ATP y cationes divalentes (fig. 20-4).

De las *células enterocromafines*, la 5-hidroxitriptamina puede ser liberada por diversos estímulos: nerviosos, químicos (p. ej., la gastrina) y mecánicos (compresión). La 5-HT pasa así a la sangre, donde es captada por el hígado y el endotelio vascular, en especial el pulmonar; allí es transformada por la MAO y la aldehído-deshidrogenasa en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La fracción que escapa de esta captación es incorporada activamente en las plaquetas, de las que es liberada cuando estas sufren el proceso de agregación, que puede ser provocado por muy diversos agentes (v. cap. 45).

De las *neuronas serotoninérgicas del SNC*, la serotonina es liberada en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de Ca^{2+} en el terminal sináptico; una vez liberada, parte actúa sobre receptores (v. fig. 20-4), parte difunde al espacio extracelular y parte es recaptada mediante un sistema de transporte específico y de alta afinidad situado en la terminación nerviosa *(el transportador o recaptador de serotonina)*, que puede ser inhibido por diversos fármacos (v. apartado II, H). Es frecuente el hallazgo de células que contienen simultáneamente 5-HT junto con cotransmisores de diversa naturaleza. Se han localizado neuronas que contienen 5-HT junto con péptidos como sustancia P, TRH y alguna encefalina; también las células enterocromafines contienen 5-HT junto con sustancia P y motilina.

La 5-HT es metabolizada sucesivamente por la MAO, sobre todo del subtipo A, y por la aldehído deshidrogenasa para convertirse en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), inactivo, que difunde al espacio extracelular y al LCR (v. fig. 20-4).

2. Receptores serotonérgicos y mecanismos de acción

2.1. Subtipos de receptores

En los primeros ensayos farmacológicos realizados con órganos periféricos aislados, en especial el intestino, se diferenciaron dos tipos de respuestas a la 5-HT: la bloqueada por morfina y la bloqueada por dibenamina; así se introdujo la primera clasificación de receptores serotonérgicos M y D. La aplicación de técnicas bioquímicas y funcionales, así como los estudios de clonación molecular, identificaron hasta siete tipos de receptor 5-HT, aunque para alguno de ellos el perfil farmacológico y funcional no está aún bien caracterizado: son los denominados 5-HT_1 a 5-HT_7. Además, la existencia de diferentes perfiles farmacológicos de afinidad ha permitido identificar cinco subtipos de 5-HT_1 (de 5-HT_{1a} a 5-HT_{1f}) y tres de 5-HT_2 (tabla 20-3).

La caracterización de los diversos miembros de esta familia de receptores 5-HT se complementa, en la mayoría de los casos, con la identificación de fármacos agonistas y antagonistas relativamente selectivos para cada uno de los tipos y subtipos, algunos de uso clínico y otros utilizados con fines experimentales. En cuanto a su localización, los receptores serotonérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos. Esta amplia diversidad de receptores convierte al sistema serotonérgico en uno de los sistemas de neurotransmisión más complejos, involucrado tanto en la regulación y modulación de una gran variedad de funciones fisiológicas como en la fisiopatología de diversas enfermedades fuera y dentro del SNC (v. tabla 20-3).

2.2. Consecuencias de la activación

Con la excepción del subtipo 5-HT_3, todos los demás receptores 5-HT están acoplados a proteínas G, compartiendo el patrón en torno a siete dominios transmembrana (GPCR) (v. tabla 20-3). La estimulación de los subtipos de receptor 5-HT_1, así como la del 5-ht_{5A}, está asociada a la inhibición de la adenilil ciclasa, con la correspondiente reducción de AMPc. La activación de los subtipos 5-HT_2 produce estimulación del metabolismo de los fosfoinosítidos, y existe una relación directa entre su activación y la movilización de Ca^{2+} intracelular, tanto en las células musculares lisas como en las plaquetas. Los subtipos 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 están ligados positivamente a la adenilil ciclasa. El receptor 5-HT_3 está asociado a un canal para cationes, entre ellos Na^+. Su activación produce una rápida despolarización (v. cap. 3, apartado I, A, 2.1.3).

A nivel sináptico se pueden distinguir receptores 5-HT presinápticos y postsinápticos. La activación de receptores presinápticos en el rafe, fundamentalmente del tipo 5-HT_{1A}, inhibe la actividad neuronal tanto bioeléctrica como neuroquímica (reducción de la velocidad de recambio). Además, en la especie humana, los receptores 5-HT_{1B} cerebrales se comportan como autorreceptores en diversas regiones terminales (v. fig. 20-4).

3. Efectos farmacológicos y significado funcional

3.1. Sistema cardiovascular

Las acciones de la 5-HT sobre los vasos son extraordinariamente complejas. En la gran mayoría de los territorios produce vasoconstricción, tanto arteriolar como venosa: en territorios cerebrales, viscerales y cutáneos; no obstante, también produce vasodilatación arteriolar, por ejemplo, en la circulación muscular y en la cutánea. El efecto neto de la 5-HT en un lecho vascular concreto estará, pues, determinado por el equilibrio entre sus acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Cuando se estudia la acción de la 5-HT sobre tejido vascular aislado, predomina la respuesta contráctil, lo que indicaría que la acción de la 5-HT sería vasoconstrictora.

En gran medida, la acción vasoconstrictora es de naturaleza 5-HT_{2A}, pero en algunos territorios, entre ellos ciertos vasos craneales, este efecto vasoconstrictor depende de la unión de la 5-HT a receptores 5-HT_{1B}. La 5-HT también puede producir vasodilatación en algunos territorios, vía receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_7, o bien por inhibición de la liberación de noradrenalina.

Además, la 5-HT tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora tanto de la noradrenalina como de otros agentes que contraen la fibra vascular, como la angiotensina II o la PGF_2. Este mecanismo contribuye igualmente a facilitar la acción vasoconstrictora de la amina. Por último, tiene cierta capacidad de activar directamente los α-adrenoceptores.

En el corazón, la 5-HT ejerce cierta acción inotropa y cronotropa positiva secundaria a la liberación de noradrenalina por estímulo5-HT_{1a}. Además, puede producirse una bradicardia acompañada de hipotensión por respuesta refleja vagal (5-HT_3) (v. apartado II, A, 3.5).

3.2. Órganos con fibra muscular lisa no vascular

En la pared *gastrointestinal* produce fenómenos de contracción y de relajación; la contracción se debe a la estimulación directa de receptores 5-HT_2 en fibras musculares (5-HT_{2A} en el intestino y 5-HT_{2B} en el *fundus*) y a la estimulación de terminaciones nerviosas en el músculo intestinal y esofágico muy ricos en receptores 5-HT_4 y en neuronas ganglionares a través de receptores 5-HT_3 (v. cap. 43). Este efecto se aprecia de manera especial en el cuadro intestinal del síndrome carcinoide. En músculo liso *bronquial*, la 5-HT también produce contracción por activación de receptores 5-HT_{2A}.

3.3. Agregación plaquetaria

En la especie humana, la serotonina provoca agregación plaquetaria primaria mediada por la activación preferente de receptores 5-HT_{2A}, en principio reversible, pero que puede hacerse irreversible si las plaquetas han sido

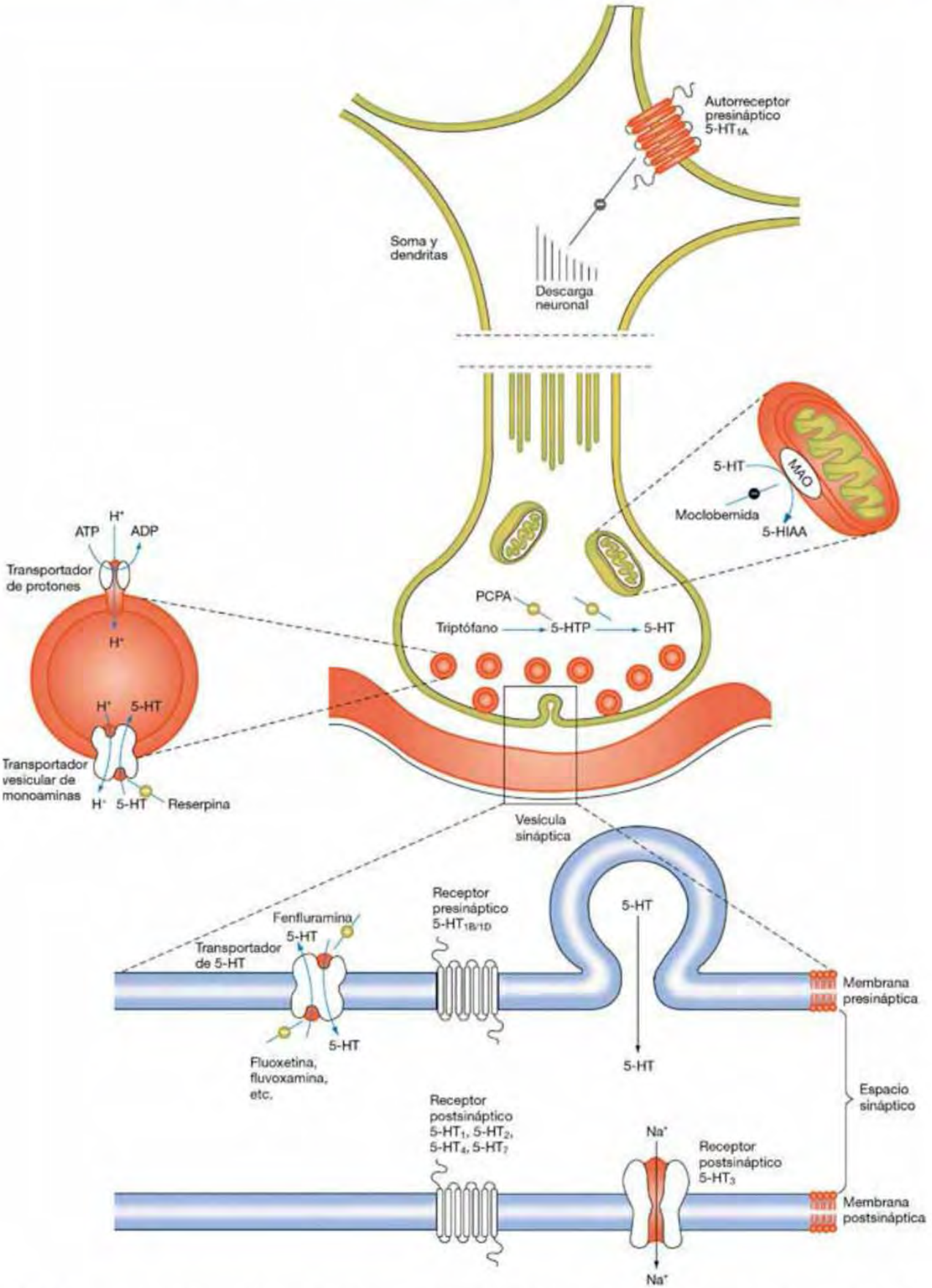


Figura 20-4 Neurona y sinapsis serotonérgica con los principales mecanismos de síntesis, liberación, captación y activación de receptores. Véase el texto. 5-HT: 5-hidroxitriptamina; 5-HTP: 5-hidroxitriptófano; PCPA: paraclorofenilalanina. *(Modificado de Feldman et al., 1997.)*

Tabla 20-3 Subtipos de receptores serotonérgicos: características farmacológicas, localización, efectos fisiológicos derivados y posibles aplicaciones clínicas

Receptor	Agonistas	Antagonistas	Localización	Efectos fisiológicos y *aplicabilidad clínica*
5-HT$_1$				
5-HT$_{1A}$	8-OH-DPAT* Buspirona	WAY100635* Ergotamina	SNC (hipocampo, corteza, septo y rafe) Vasos	Inhibición neuronal. Efectos conductuales: sueño, ansiedad/depresión, sexualidad. Termorregulación. *Ansiedad*
5-HT$_{1B}$	Sumatriptán L694247* Ergotamina	SB224289*[d] Metiotepina*	SNC (ganglios basales, sustancia negra y corteza). Vasos	Inhibición presináptica. Efectos conductuales. Vasoconstricción pulmonar *Migraña*
5-HT$_{1D}$	Sumatriptán L694247*	BRL15572* Ergotamina	SNC Vasos	Efectos conductuales: locomoción *Migraña*
5-ht$_{1E}$	5-HT[b]	—	SNC	—
5-ht$_{1F}$	LY3343790*	—	SNC	—
5-HT$_2$				
5-HT$_{2A}$	DOI*, LSD α-Me-5-HT*	Ketanserina* Ciproheptadina MDL 100907* RS127445*	SNC (corteza, ganglios basales) SNP (músculo liso) Plaquetas Vasos	Excitación neuronal. Efectos conductuales Contracción del músculo liso (intestinal, bronquial, etc.). Agregación plaquetaria Vasoconstricción/vasodilatación
5-HT$_{2B}$	BW723C86*		Tubo digestivo (*fundus* gástrico) Vasos	Contracción
5-HT$_{2C}$	DOI*, α-Me-5-HT*, LSD, mCCP*	Mesulergina*[d]	SNC Plexos coroideos	Secreción de LCR
5-HT$_3$	2-Me-5-HT* SR57227*	Ondansetrón Zacoprida	SNC SNP (neuronas autónomas y nociceptivas)	Efectos conductuales: ansiedad. *Emesis* Excitación neuronal
5-HT$_4$	Metoclopramida Cinitaprida BIMU8*	GR113808*	SNC SNP	Excitabilidad neuronal. *¿Depresión?* Motilidad gástrica. *Trastornos de motilidad gastrointestinal*
5-ht5				
5-ht$_{5A}$	5-CT*	—	¿SNC?	—
5-ht$_{5B}$[c]	—	—	¿SNC?	—
5-HT$_6$[b]	5-CT*	SB399885*	SNC	*¿Depresión, deterioro cognitivo?*
5-HT$_7$[b]	5-CT*	SB269970*[d]	SNC Aparato digestivo	Regulación de los ritmos circadianos. *¿Migraña, ansiedad?*

AMPc: adenosín-monofosfato cíclico; DAG: dicacilglicerol; IP3: trifosfato de inositol; LCR: líquido cefalorraquídeo; LSD: dietilamina del ácido lisérgico; α-Me-5-HT: α-metil-serotonina; 2-Me-5-HT: 2-metil-serotonina; 8-OH-DPAT: 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico *, compuestos experimentales (investigación preclínica).

[a]Los subtipos de receptor identificados molecularmente para los que aún no se ha establecido con claridad un significado funcional se indican con letra minúscula (recomendación de la IUPHAR).
[b]No existen agonistas específicos para este subtipo.
[c]No existen agonistas ni antagonistas selectivos para estos subtipos.
[d]En ciertas circunstancias se comporta como agonista inverso.

Tabla 20-4 Características diferenciales y dosis de los triptanos[a]

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Metabolito activo	Respuesta en migraña (%)	Dosis (mg) y vía
Almotriptán	80	1,5	3	No	65	12,5-25, oral
Eletriptán	50	1		Sí	60	40, oral
Frovatriptán	22-30	2-4	26	No	46	2,5, oral
Naratriptán	74	3	5,5	No	48	2,5-5, oral
Rizatriptán	40	1	2	Sí	71	10, oral
Sumatriptán	14-30	1,5-2,5	2	No	60	50-100, oral 6, s.c.
Zolmitriptán	39	1,5	2,5	Sí	65	2,5-5, oral

[a]Por vía oral.

sensibilizadas previamente con concentraciones umbrales de otros factores proagregantes: adenosín difosfato, noradrenalina, colágeno, etc.

3.4. Sistema nervioso central

La 5-HT actúa como neurorreguladora de diversas funciones. Su actividad puede ser inmediata, de carácter fásico, en cuyo caso se comportaría como neurotransmisor clásico, pero también puede ejercer una acción moduladora, más mantenida, modificando la acción de otros transmisores. El sistema serotonérgico localizado en el tronco cerebral (v. cap. 25, apartado II, 5) ejerce una acción moduladora sobre el dolor tanto a nivel espinal como supraespinal (receptores 5-HT_1, 5-$HT_{2A/C}$ y 5-HT_3). Estas acciones de la 5-HT sobre la transmisión dolorosa podrían explicar la eficacia de algunos fármacos serotonérgicos, como los antidepresivos tricíclicos, en el tratamiento del dolor, especialmente el de origen neuropático.

A nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la 5-HT regula la secreción de hormonas (ACTH, hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento, prolactina y melanocortina), la termogénesis y el control de la temperatura (receptores 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_7), los ciclos de vigilia/sueño (receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_7 y 5-HT_3).

La 5-HT ejerce una variedad de acciones sobre el sistema genitourinario actuando a nivel supraespinal y espinal. Incrementa la latencia eyaculatoria, retrasa el orgasmo, modula el tono parasimpático en la vejiga urinaria y el control somático del esfínter urinario (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}), lo que explica la prescripción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la eyaculación precoz y la incontinencia urinaria.

Reviste especial interés, por su trascendencia patógena, la implicación de la neurotransmisión serotonérgica en la esfera psíquica. La 5-HT participa en el control de la ansiedad (receptores 5-HT_{1A} en áreas límbicas y, en menor medida, receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_6). Asimismo, la implicación de la 5-HT cerebral en la patogenia y tratamiento de la depresión es un elemento indiscutible (v. cap. 32) donde intervienen receptores 5-HT_1, 5-HT_{2A}, 5-HT_5 y 5-HT_4. Por otro lado, existen ciertos datos que sugieren la participación del sistema serotonérgico, a través de diversos tipos de receptores (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_6 y 5-HT_7), en la regulación de la actividad cognitiva y en la fisiopatología de ciertos estados psicóticos (tabla 20-4b); de hecho, la mayoría de los antipsicóticos atípicos combinan la capacidad de bloqueo de receptores dopaminérgicos con el antagonismo de alguno de estos receptores 5-HT (v. cap. 31).

3.5. Sistema nervioso periférico

La 5-HT estimula terminaciones sensitivas de diversos tipos. En las sensoriales, puede originar sensación dolorosa; en las vegetativas, provoca reflejos respiratorios y cardiovasculares del tipo de Bezold-Jarish, con hipotensión por vasodilatación, bradicardia y apnea. Estas acciones están mediadas por receptores 5-HT_3.

B. Agonistas y antagonistas 5-HT_1

1. Agonistas parciales 5-HT_{1A}

La **8-OH-dipropilaminotetralina** fue la primera molécula identificada como agonista específico de los receptores 5-HT_{1A}, pero se emplea hoy solo como herramienta farmacológica. Sin embargo, la relevancia clínica de este grupo radica en la actividad ansiolítica de las azaspirodecanadionas, como la **buspirona**. Presenta, por una parte, una acción activadora sobre los receptores 5-HT_{1A} presinápticos en el soma de las neuronas serotonérgicas del rafe, que determina una reducción de la actividad serotonérgica central, y, por otra, una acción agonista parcial sobre receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en diversas áreas del cerebro. Su acción ansiolítica (v. cap. 27) guarda una estrecha relación con el efecto inhibidor de la transmisión 5-HT.

2. Agonistas 5-$HT_{1B/1D/1F}$: triptanos

El fármaco prototipo inicial de este grupo es el **sumatriptán**. Los denominados «triptanos de segunda generación»: **zolmitriptán, naratriptán, almotriptán, rizatriptán, eletriptán** y **frovatriptán,** presentan mejores condiciones farmacocinéticas y menos reacciones adversas.

2.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Los triptanos son fármacos que presentan un importante efecto antimigrañoso. Están relacionados estructuralmente con la 5-HT (fig. 20-5) y su acción fundamental consiste en un efecto vasoconstrictor del territorio arterial carotídeo, que afecta, entre otros vasos, al árbol arterial meníngeo, la arteria cerebral media y la arteria basilar. Esta respuesta vascular, mediada por los receptores 5-HT_{1B}, es la máxima responsable de la reversión de la vasodilatación leptomeníngea característica de la migraña (v. apartado III) y tiene lugar sin afectar de forma relevante al flujo sanguíneo periférico y, por lo tanto, la presión arterial. Existen otros mecanismos que también contribuyen a la mejoría del ataque de migraña: *a)* la inhibición de la inflamación estéril del árbol vascular, mediada por el estímulo de receptores 5-HT_{1D} localizados en las terminaciones perivasculares del trigémino, y *b)* la atenuación de la excitabilidad de las neuronas del núcleo trigémino, efecto que depende también de receptores 5-HT_{1D} y que solo ejercen los triptanos de

segunda generación, ya que atraviesan bien la BHE. Se ha propuesto que la estimulación por los triptanos del subtipo de receptor serotonérgico 5-HT_{1F}, localizado pre- y postsinápticamente en el sistema trigémino vascular, puede contribuir también a la acción antimigrañosa.

2.2. Características farmacocinéticas

Se recogen en la tabla 20-4. El sumatriptán se absorbe por vía oral, pero con biodisponibilidad baja, en tanto que por vía subcutánea es absorbido rápidamente y muestra una eficacia más constante. El sumatriptán no atraviesa la BHE intacta y su efecto máximo aparece de 1 a 3 h después de su administración oral. Los de segunda generación presentan mejores características farmacocinéticas en cuanto a biodisponibilidad, rapidez en alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos, $t_{1/2}$ de eliminación y acceso al SNC (v. tabla 20-4). Existen formulaciones nasales para sumatriptán y zolmitriptán, útiles en caso de crisis migrañosa con vómitos graves.

2.3. Reacciones adversas

En líneas generales, la toxicidad de los triptanos es baja. Tras la administración oral pueden producirse náuseas, sensación de mareo, parestesias o rubor facial, así como sensación de tirantez en algunas regiones del cuerpo, incluida la opresión torácica. La administración subcutánea de sumatriptán puede causar dolor local. En general, estos síntomas son de carácter leve y de baja incidencia. Se ha comprobado que las reservas iniciales en torno a la posible vasoconstricción, sobre todo a nivel coronario, inducida por los triptanos no estaban justificadas, salvo en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. En todo caso, la vasoconstricción inducida por esta familia es claramente menor que la que provocan los ergotamínicos, también utilizados en el tratamiento de la migraña (v. apartado III). Los efectos secundarios de tipo cardiovascular parecen ser menores para los nuevos fármacos de esta familia.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Los triptanos constituyen el primer tratamiento realmente específico para el *ataque de migraña*. Las pautas y dosis que se deben seguir para los diversos fármacos del grupo se desarrollan en el apartado III. En el tratamiento agudo de la *cefalea en racimos*, se emplea sumatriptán por vía subcutánea en dosis de 6 mg.

3. Antagonistas 5-HT_1

Hasta la fecha, el único antagonista altamente selectivo, pero de uso experimental, es el WAY100635, aunque antagonistas del receptor 5-HT_{1A}, como el pindolol, que además son β-bloqueantes, se han ensayado clínicamente para disminuir la latencia de los fármacos antidepresivos. Aunque se han desarrollado antagonistas específicos de receptores 5-$HT_{1B/1D}$, sus efectos farmacológicos se encuentran todavía en fase de estudio experimental.

C. Agonistas y antagonistas 5-HT_2

Los agonistas de los subtipos 5-HT_2, como el DOI y la α-metil-5-HT, son compuestos experimentales. Como antagonista selectivo, especialmente del subtipo 5-HT_{2A}, se encuentra la **ketanserina,** que presenta también actividad antihistamínica H_1 y anti-α_1. Produce vasodilatación y ejerce una acción hipotensora, resultado del bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y α_1-adrenoceptores en la fibra muscular lisa vascular. También presenta actividad antiagregante plaquetaria, y en el músculo bronquial bloquea la actividad constrictora de la 5-HT. Por su acción periférica vasodilatadora, se ha indicado en la hipertensión arterial esencial y en el síndrome carcinoide, pero su utilización en Europa es muy escasa. No está disponible en España.

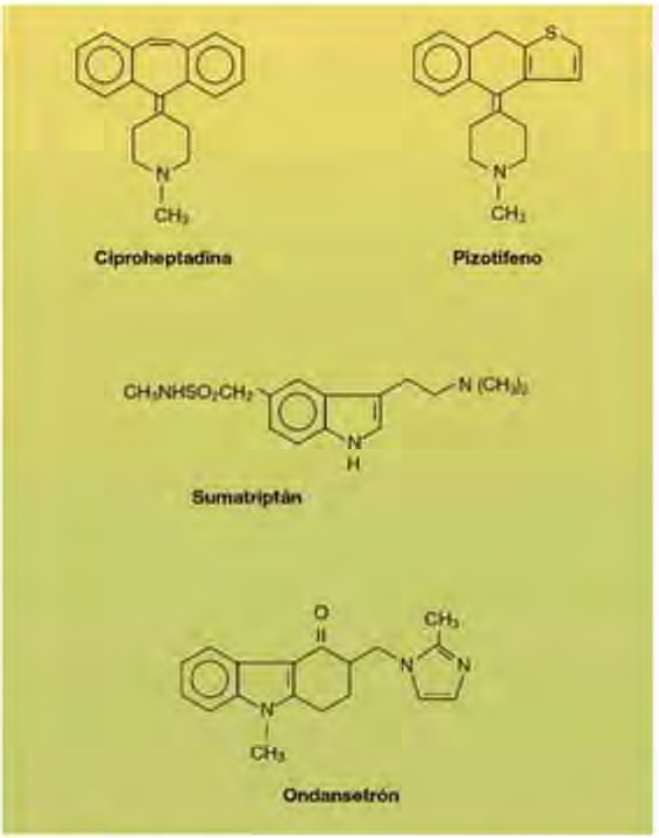


Figura 20-5 . Estructura química de diversos agonistas y antagonistas serotonérgicos.

D. Antagonistas 5-HT_3

Algunos de los antagonistas 5-HT3 poseen estructura benzamídica (**zacopride** y **metoclopramida**), y otros, indólica (**ondansetrón, granisetrón, tropisetrón** y **palonosetrón**) (v. fig. 20-5).

Su acción farmacológica fundamental es la capacidad para prevenir o bloquear las náuseas y los vómitos, especialmente los causados por quimioterapia anticancerosa o por radioterapia. La acción antiemética se debe al bloqueo de los receptores 5-HT_3, tanto centrales en la zona quimiorreceptora del área postrema, como periféricos en las aferencias vagales del tracto gastrointestinal alto (v. cap. 43). El manejo terapéutico y las peculiaridades de estos fármacos como antieméticos se exponen en el capítulo 43, apartado IV, B, 3. Se ha propuesto también su utilización en el tratamiento del síndrome de colon irritable; su acción se debería a la estimulación de los receptores localizados a nivel intestinal sobre las aferencias primarias de la médula espinal.

E. Agonistas 5-HT_4

Algunas benzamidas, como **cleboprida, levosulpirida, metoclopramida** y **cinitaprida,** se comportan como agonistas totales o parciales de los receptores 5-HT_4 en la pared digestiva, lo que explica su acción procinética, aunque algunos compuestos también pueden ejercer efectos antidopaminérgicos y anti-5-HT_3 (v. cap. 43, apartado II, A).

En los últimos años se han propuesto nuevas indicaciones terapéuticas para el agonismo 5-HT_4, para las cuales se están desarrollando moléculas con estructura no benzamídica. Por un lado, el tratamiento del síndrome de colon irritable, ya que el agonista parcial tegaserod demostró cierta eficacia sobre los síntomas de los cuadros de colon irritable con predominio de

estreñimiento, aunque fue retirado por problemas cardiovasculares. Por otro, la posibilidad de que el estímulo de estos receptores pueda inducir una respuesta antidepresiva rápida, como sugieren datos experimentales con el RS 67333.

F. Fármacos activos sobre receptores 5-HT$_5$, 5-HT$_6$ y 5-HT$_7$

Al desconocerse las posibles implicaciones funcionales de los subtipos del receptor 5-HT$_5$, todavía no se han desarrollado agonistas/antagonistas de estos receptores. Por lo que respecta al receptor 5-HT$_6$, aunque algunos datos sugieren que el antagonismo de este receptor podría ser una diana de interés farmacológico en el campo de la depresión y del deterioro cognitivo, aún no es posible calibrar la relevancia terapéutica de este tipo de moléculas. La situación con respecto a los receptores 5-HT$_7$ es relativamente similar, y algunos antagonistas selectivos, como es el caso del *SB269970* o el *SB65104-A*, se encuentran en fase de estudio. Entre las posibles dianas terapéuticas de estos fármacos podrían encontrarse la patología depresiva, los trastornos que cursan con ansiedad, los trastornos del ritmo circadiano y la migraña.

G. Fármacos antiserotonérgicos inespecíficos

Dentro de este grupo deben distinguirse dos grupos: los antipsicóticos atípicos y los antiserotonérgicos propiamente dichos.

1. Antipsicóticos atípicos

Son fármacos con perfil mixto: antagonistas de receptores serotonérgicos, preferentemente 5-HT$_2$, y dopaminérgicos; representan una alternativa ya consolidada en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31). A este grupo pertenecen la *clozapina*, la *risperidona*, la *quetiapina*, la *olanzapina* y la *ziprasidona*, entre otros.

2. Antiserotonérgicos inespecíficos

Son sustancias que bloquean competitivamente la acción de la 5-hidroxitriptamina sobre los receptores 5-HT$_1$, 5-HT$_2$ y, en menor medida, sobre otros subtipos. Su actividad antiserotonérgica sobre los receptores es diferente en los sistemas periféricos y en el SNC, su espectro de afinidad frente a receptores 5-HT$_1$ y 5-HT$_2$ es variable, y muchos de ellos pueden comportarse como agonistas parciales. Además, la mayoría no tiene selectividad exclusiva por los receptores 5-HT, sino que muestran afinidad por otros receptores (dopaminérgicos, colinérgicos y α-adrenérgicos), pudiendo comportarse igualmente como agonistas parciales. A este grupo pertenecen la *ciproheptadina*, el *pizotifeno* y la *metisergida* (fármaco retirado del mercado debido a su toxicidad).

La **ciproheptadina** posee cierta semejanza estructural con los antihistamínicos con núcleo fenotiazínico (v. fig. 20-5). Posee propiedades antagonistas puras sobre receptores serotonérgicos, histamínicos H$_1$ y muscarínicos, entre otros (tabla 20-5). Como otros muchos antihistamínicos, tiene acción sedante, y su acción antialérgica dura unas 6 h. Sobre el hipotálamo estimula el apetito y puede reducir la secreción de hormona del crecimiento. Es metabolizada en su mayoría, preferentemente por glucuronidación. Produce las reacciones adversas propias de los antihistamínicos (v. apartado I, B, 5). Utilizada como antihistamínico, debe controlarse el aumento del apetito y de peso. En dosis altas puede llegar a provocar alucinaciones, depresión o estimulación del SNC, así como efectos atropínicos.

Se utiliza en las reacciones alérgicas (4-8 mg tres veces al día, sin sobrepasar los 32 mg/día), como estimulante del apetito (16-32 mg/día), para controlar el síndrome de *dumping* posgastrectomía (4 mg, 1-2 h antes de las comidas) y en el tratamiento de las cefaleas vasculares (v. apartado III).

Tabla 20-5 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña

Sintomático
AINE: ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco
Ergóticos: ergotamina (con cafeína), dihidroergotamina
Agonistas 5-HT$_1$: triptanos
Profiláctico
Antagonistas β-adrenérgicos: atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol
Antiepilépticos: valproato, topiramato
Antagonistas del calcio: flunarizina
Otros: amitriptilina, pizotifeno

El **pizotifeno** es un compuesto tricíclico semejante a la ciproheptadina y a los antidepresivos imipramínicos (v. fig. 20-5). Posee acciones antiserotonínicas y antihistamínicas, y ligera actividad anticolinérgica. Al igual que la ciproheptadina, aumenta el apetito. Sobre los receptores 5-HT se comporta como agonista parcial, lo que explica su acción antimigrañosa. La absorción en el tracto gastrointestinal es lenta e incompleta, con un $t_{máx}$ de 5-7 h. El V_d es grande, de 6,9 L/kg, y su fijación a proteínas es del 89%. La $t_{1/2}$ biológica es de 26 h. Entre sus reacciones adversas destacan la somnolencia y el aumento de apetito, que provocará un aumento de peso en las primeras semanas de tratamiento, pero estos efectos pueden disminuir al prolongarse el tratamiento. Efectos más inconstantes son: náuseas y vómitos, taquicardia, sequedad de boca y espasmos intestinales; los mareos, el vértigo y la visión borrosa pueden obligar a suspender la medicación; puede producir también dolor muscular y pesadez de piernas. Aunque no como fármaco de primera elección, se puede utilizar en la profilaxis del ataque de migraña (v. apartado III). También se emplea para aumentar el apetito.

H. Fármacos modificadores de la síntesis, captación y metabolismo de la 5-HT

a) ***Aumentan la formación de 5-HT.*** Son los precursores de su síntesis: el triptófano y el 5-hidroxitriptófano. Su administración estimula la síntesis en las neuronas serotonérgicas. El 5-HTP se absorbe bien por vía oral y penetra la BHE, pero al igual que ocurre con la L-dopa, es ampliamente descarboxilado en los sistemas periféricos, por lo que puede mejorar su biodisponibilidad si se asocia a benserazida o carbidopa. Sus posibilidades terapéuticas se dirigen a elevar la actividad serotonérgica en el tratamiento del dolor crónico, de algunos síndromes depresivos y de la mioclonía postanóxica.

b) ***Inhiben la síntesis de 5-HT.*** La paraclorofenilalanina y la paracloroanfetamina inhiben la triptófano hidroxilasa. Solo tienen un uso experimental. La fenfluramina afecta a la velocidad de recambio de la 5-HT, también puede aumentar la liberación de 5-HT, e inhibir su recaptación y síntesis, además de activar algunos de sus receptores. En conjunto, el contenido de 5-HT disminuye. Ha dejado de utilizarse como reductora del apetito por sus efectos adversos cardiovasculares mediados a través del receptor 5-HT$_{1B}$ a nivel cardíaco (v. cap. 55).

c) ***Inhiben la recaptación de 5-HT.*** Utilizados en su mayoría como agentes antidepresivos (v. cap. 32), se caracterizan por fijarse selectivamente al transportador específico de 5-HT localizado en la membrana presináptica e inhibir su recaptación activa. Algunos de ellos pueden inhibir también la recaptación de noradrenalina. Los más selectivos son: fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.

d) ***Inhiben el metabolismo de la 5-HT.*** Son los inhibidores de la MAO, especialmente la MAO de tipo A (clorgilina) y B (selegilina) (v. caps. 16, 30 y 32).

e) ***Destruyen la terminación serotonérgica.*** Los más conocidos son la 5,6- y la 5,7-dihidroxitriptamina, que actúan de forma parecida a la 6-hidroxidopamina sobre las terminaciones catecolaminérgicas.

III. Farmacología de la migraña

A. Fisiopatología

Aunque los mecanismos que desencadenan un episodio de migraña no se conocen todavía de forma integral, los avances de los últimos años, tanto desde el punto de vista de la biología molecular como del desarrollo farmacológico, han permitido mejorar su conocimiento. Por una parte, se sabe que cierto porcentaje de los casos de migraña se relacionan con la existencia de mutaciones en los genes que codifican la formación de diversos canales y bombas iónicas, entre ellos los canales de calcio tipo P/Q y la bomba Na^+-K^+-dependiente. Por otra parte, desde el punto de vista fisiopatológico, parece claro que el tronco del encéfalo actúa como generador de la crisis migrañosa. La activación troncoencefálica de los núcleos del rafe (origen de la inervación serotonérgica) y del *locus coeruleus* (origen de importantes vías noradrenérgicas) daría lugar inicialmente a la onda de hipometabolismo cortical, responsable del aura que con frecuencia precede a la crisis. Por tanto, la puesta en marcha de la migraña puede considerarse un fenómeno «central»; como se explicará más adelante, el tratamiento profiláctico de la migraña está dirigido en parte a revertir esta hiperactividad aminérgica central. En una segunda fase, «periférica» y mediada por el sistema trigéminovascular, tendría lugar una vasodilatación de las arterias cerebrales extracraneales acompañada de una inflamación estéril de dicho árbol vascular secundaria a la liberación local de diversos algógenos, como el péptido CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina).

Los vasos meníngeos reciben inervación del trigémino, de forma que los cambios de tono y de tensión en la pared vascular, así como la acumulación de mediadores químicos de diverso carácter, estimulan las terminaciones sensoriales trigeminales, y estas envían la información al núcleo caudal trigeminal. La activación de las fibras trigeminovasculares desencadena respuestas neuronales asociadas con la transmisión de la información nociceptiva. El dolor migrañoso sería, por lo tanto, secundario a la dilatación e inflamación neurogénica de la vasculatura extracraneal. La capacidad de diversos fármacos (ergóticos y, sobre todo, triptanos agonistas selectivos $5\text{-HT}_{1B/1D/1F}$) para inhibir dicho proceso es la responsable de su utilidad terapéutica en la crisis aguda de migraña.

De todo lo anterior se deduce que la 5-HT tiene un papel importante en la fisiopatología de la migraña: con los conocimientos actuales puede sugerirse que sería fundamentalmente inductora en la fase central y, en cambio, el estímulo de receptores a nivel vascular sería un mecanismo antimigrañoso en la fase periférica dolorosa de la migraña.

B. Tratamiento

1. Medidas iniciales

Una vez diagnosticado el paciente, el primer paso en el tratamiento es la identificación de posibles factores precipitantes de la migraña. Estos incluyen el *estrés*, que es el factor personal más importante en el desencadenamiento de la migraña, la ingesta de alcohol y de determinados *alimentos* (chocolate, derivados lácteos, aquellos ricos en nitritos o glutamato) y la toma de diversos *fármacos*, en particular los estrógenos y algunos anticonceptivos orales y, en menor grado, algunos antiinflamatorios y vasodilatadores, en uso crónico.

2. Tratamiento farmacológico sintomático

El tratamiento sintomático ha de ser administrado cuanto antes. Aunque en algún caso de migraña ligera es suficiente el uso de un analgésico tipo paracetamol (v. cap. 23) junto con medidas de reposo, habitualmente es necesario recorrer a otro tipo de fármacos (v. tabla 20-5).

2.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Si el *ácido acetilsalicílico* (500-1.000 mg) no es suficiente, se recurrirá a *derivados del ácido propiónico*, como el *naproxeno* (en dosis de entre 500 y 1.500 mg por vía oral o rectal), *ibuprofeno* (hasta 1.200 mg) o *dexketoprofeno* (25-50 mg, oral), o a *derivados del ácido acético*, como el *diclofenaco* (50-100 mg, por vía oral o rectal). La farmacología de estos compuestos se analiza con detalle en el capítulo 23. Con frecuencia es necesario asociar un antiemético, como la *metoclopramida* o la *domperidona* (v. cap. 43).

2.2. Triptanos

Si la crisis migrañosa no puede controlarse satisfactoriamente con antiinflamatorios no esteroideos, los triptanos son el grupo de elección en migrañas moderadas o graves. El mecanismo de acción y los efectos farmacológicos de estos fármacos se han descrito previamente (v. apartado II, B, 2). Las características diferenciales entre los diversos compuestos y las dosis a emplear se recogen en la tabla 20-4. No existen diferencias notables de eficacia ente los diversos triptanos. Sin embargo, sí las hay desde el punto de vista cinético, lo que permite disponer de triptanos adecuados a cada tipo de crisis.

Aunque todos los triptanos muestran niveles de respuesta relativamente similares, el hecho de que un paciente no responda a un triptano no implica que vaya a haber ausencia de respuesta a los demás. Si el primero ensayado no logra el beneficio terapéutico esperado, debe probarse otro. El paso siguiente, en caso de ausencia de respuesta adecuada, consiste en incrementar claramente la dosis del triptano. Si esta pauta tampoco funciona, puede intentarse la modificación de la vía de administración, recurriendo, en su caso, a la formulación subcutánea de sumatriptán.

2.3. Derivados ergotamínicos

Las características generales de esta familia se describen en el capítulo 17. En lo que a su utilidad en la migraña se refiere, parece que el mecanismo fundamental es su capacidad vasoconstrictora directa, en la que puede desempeñar un papel importante el agonismo sobre receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. La eficacia de la ergotamina ocupa un lugar intermedio entre los AINE y los triptanos.

Aunque los preparados ergotamínicos se han utilizado de forma muy amplia en el tratamiento de la sintomatología migrañosa, debido, entre otras razones, a su bajo coste, la incidencia de posibles reacciones adversas, junto con el perfil más específico de los triptanos, limitan su uso, de forma que, en el momento actual, los ergotamínicos son fármacos de segunda elección si los triptanos fracasan. Su uso puede estar bien indicado en pacientes con una baja frecuencia de crisis, sin contraindicaciones, o en aquellos que llevan utilizándolos largo tiempo con respuesta satisfactoria. Al inicio del ataque deben administrarse 2 mg de **ergotamina** (frecuentemente asociada a cafeína en muchos preparados) o **dihidroergotamina,** preferiblemente por vía rectal. La dosis máxima diaria no debe superar los 6 mg/día por vía oral.

2.4. Otros

Cuando existe un estatus migrañoso, a veces hay que recurrir a corticoides, como **metilprednisolona** o **dexametasona** (v. cap. 52).

3. Tratamiento farmacológico profiláctico

a) **Antagonistas β-adrenérgicos.** Aunque el mecanismo de la eficacia profiláctica de estos fármacos en la migraña no está claro (bloqueo noradrenérgico, antagonismo 5-HT_1, efectos antiplaquetarios, etc.), su eficacia está comprobada. Están especialmente indicados en pacientes que tengan síntomas de ansiedad y estrés. El **propranolol**

(40-160 mg/día, en tres tomas) y el **nadolol** (40-160 mg/día) son los más utilizados. Otras alternativas incluyen el **atenolol** y el **metoprolol.** Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, y las reacciones adversas generales se estudian en el capítulo 17.

b) **Antiepilépticos.** Algunos fármacos antiepilépticos son útiles en el tratamiento de la migraña. Este es el caso del **valproato sódico** (300-1.500 mg/día en dos tomas) y del **topiramato** (50-200 mg/día). La farmacología general de estos fármacos se describe en el capítulo 29.

c) **Antagonistas del calcio.** En pacientes sin respuesta a los antagonistas β-adrenérgicos y al topiramato, algunos antagonistas del calcio representan la siguiente opción del tratamiento preventivo. El mecanismo que media esta acción depende, fundamentalmente, de la reducción de la reactividad vascular y de la interferencia con la liberación de mediadores a nivel trigeminal. Dentro de este grupo farmacológico, cuyas características generales se estudian en el capítulo 37, la **flunarizina** (2,5-10 mg/día) es la única molécula que ha demostrado fehacientemente eficacia en el tratamiento antimigrañoso preventivo.

d) **Antidepresivos**. Dentro de los antidepresivos tricíclicos, la **amitriptilina** acredita una demostrada eficacia en la profilaxis de la migraña. Por el contrario, no se ha demostrado la eficacia antimigrañosa de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina) (v. cap. 32), al margen de su acción antidepresiva, que puede ser beneficiosa en estos pacientes.

e) **Otros.** Algunos antiserotonérgicos inespecíficos (v. apartado II, E) son útiles en la profilaxis antimigrañosa, si bien sus reacciones adversas han hecho que su uso haya sido desplazado en favor de otros grupos farmacológicos. La utilidad de estos fármacos parece radicar en el antagonismo de receptores 5-HT_2 a nivel cerebral, que inhibiría la actividad de la 5-HT en la etapa *central* de la fisiopatología de la migraña. Dentro del grupo, el **pizotifeno** es efectivo en un amplio grupo de pacientes, pero su uso está limitado por la tendencia al sobrepeso que produce. La dosis de mantenimiento es de 0,5-1 mg tres veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Inmunol 2003;112:15-22.

Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med 2009;60:355-66.

Castro ME, Pascual J, Romón T, Del Arco C, Del Olmo E, Pazos A. Differential distribution of [^{3}H]sumatriptan binding sites (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord. Neuropharmacology 1997;36:535-42.

Corin RE. Nedocromil sodium: a review of the evidence for a dual mechanism of action. Clin Exp Allergy 2000;30:461-8.

Du Buske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. Clin Ther 1999;21:281-95.

Gbahou F, Rouleau A, Morisset S, et al. Protean agonis at histamine H_3 receptors in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci US 2003;100:11086-91.

Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Dis 2003;3(Suppl 2): S25-34.

Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. Drugs 2005;65:341-84.

Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. Physiol Rev 2008;88:1183-241.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GM. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:533-54.

Jonhnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. Drugs 2010;70:1505-18.

Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. Amer. J. Clin. Dermatol 2011;12:361-76.

Kilpatrick GJ, Bunce KT, Tyers MB. 5-HT_3 receptors. Med Res Rev 1990;4:441-75.

Lagunoff D, Martin TW, Read G. Agents that release histamine from mast cells. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:331-53.

Lucas G, Rymar VV, Du J, et al. Serotonin$_4$ (5-HT_4) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. Neuron 2007;55:712-25.

Millan MJ, Marin P, Bockaert J, et al. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. Trends Pharmacol Sci 2008;29:454-64.

Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT_6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. Pharmacol Ther 2005;108:320-33.

Mösges R, Konig V, Köverlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergol. Internat 2011;60:541-6.

Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor HH4R. Biochem Biophys Res Commun 2000;279:615-20.

Pascual J, Oterino A, Mateos V, Lainez JM. Migraña y cefalea tensional. Tratado de Neurología Clínica. Barcelona: Ars Medica; 2008. p. 79-100.

Passani MB, Lin JS, Hancock A, et al. The histamine H_3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. Trends Pharmacol Sci 2004;25:618-25.

Pittala V, Salerno L, Modica M, et al. 5-HT_7 receptor ligands: recent developments and potential therapeutic applications. Mini Rev Med Chem 2007;7:945-60.

Wilde MI, Markham A. Ondansetron: a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. Drugs 1996;52:773-94.

Capítulo **21**

Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de plaquetas

J.V. Esplugues y M.D. Barrachina

I. Eicosanoides

1. Definición y características generales

Esta denominación engloba a un conjunto de sustancias (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, isoprostanos, lipoxinas, etc.), sintetizadas a partir de ácidos grasos poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono que contienen tres, cuatro o cinco enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-δ-linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico) (fig. 21-1) y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico.

El *ácido araquidónico* es el precursor más abundante en el ser humano. Se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular y se libera mediante la acción de la fosfolipasa $A_{2\alpha}$ ($PLA_{2\alpha}$) (fig. 21-2), de la cual se han identificado diversas isoformas. También puede ser liberado por la acción de la fosfolipasa C y la digliceridolipasa; esta última vía no es sensible a los corticoides y sus detalles e importancia son poco conocidos. Tras ser movilizado, el ácido araquidónico es rápidamente oxigenado por cuatro sistemas enzimáticos: *a)* la **ciclooxigenasa** (COX) *1 y 2*, de cuya actuación proceden los **prostanoides,** término que engloba las **prostaglandinas** (PG), los **tromboxanos** (TX) y la **prostaciclina** (PGI_2) (v. fig. 21-2); *b)* las diversas **lipooxigenasas** (LOX), que median la producción, entre otras sustancias, de los **leucotrienos** (LT) y las **lipoxinas** (fig. 21-3); *c)* el **citocromo P450,** que origina los denominados productos de la vía de la *epooxigenasa* o **epóxidos**, y *d)* la vía del *isoprostano*. Con la excepción de los derivados de la vía de la epooxigenasa, los eicosanoides no se almacenan y son sintetizados de forma inmediata en la mayoría de las estructuras biológicas como respuesta a estímulos de naturaleza variada, ejerciendo acciones muy localizadas de gran potencia y variedad.

2. Estructura química y síntesis

Las prostaglandinas, los tromboxanos y las prostaciclinas están formados por un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. La estructura del anillo (v. fig. 21-1), con diversas sustituciones, es designada por las letras mayúsculas A, B, C, etc.; la posición del OH en el carbono 9 da origen a dos formas: α y β. El subíndice 1, 2 y 3 señala el número de enlaces dobles en las cadenas laterales e identifica el ácido graso precursor; por ejemplo, los derivados del ácido araquidónico forman la serie 2. Los leucotrienos son sustancias que carecen de anillo. Su disposición lineal posee los enlaces dobles propios del ácido graso precursor, cuatro en el caso del ácido araquidónico, si bien tres de ellos están dispuestos de manera conjugada. Su nombre deriva de su estructura química y del hecho de que su síntesis mayoritaria tiene lugar en los leucocitos. El sitio de oxidación inicial es el carbono 5, por lo que derivan del ácido 5-hidroperoxieicosatetranoico (5-HPETE), y se denominan LTA_4, LTB_4, etc. Existen otros derivados eicosanoides con oxidación en posición 12 (12-HPETE) y 15 (15-HPETE).

2.1. Vía de la ciclooxigenasa: características y actuación

Existen dos isoformas principales de la COX, también denominada PGH sintasa, cuyos aspectos diferenciales se recogen en la tabla 21-1. La COX-1 es una enzima constitutiva encargada de la síntesis de PG implicadas en la homeostasis general y, aunque expresada en la mayoría de los tejidos, sus niveles pueden variar entre los distintos tipos celulares. Los valores de esta enzima se mantienen constantes

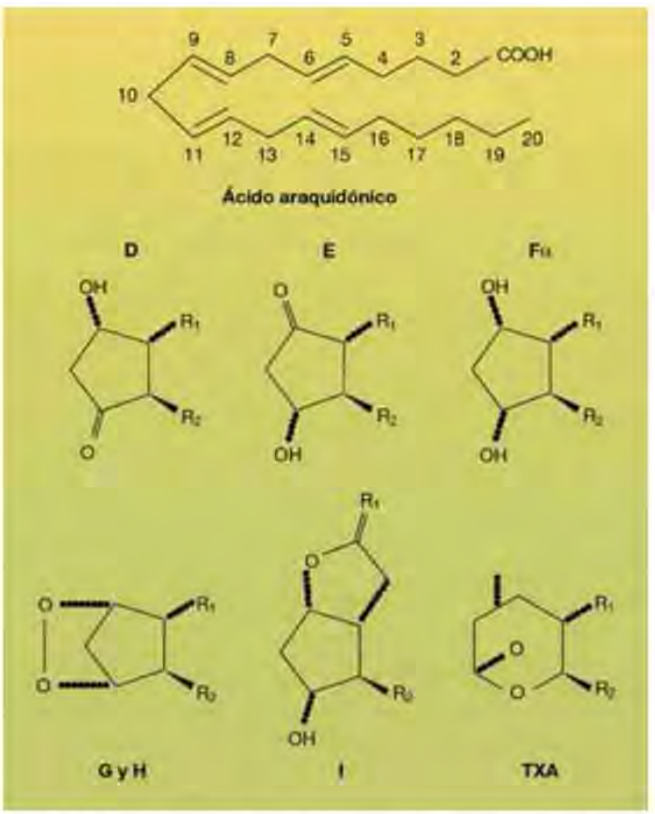


Figura 21-1 Estructuras del ácido araquidónico, de los anillos fundamentales de las prostaglandinas naturales D, E y F, de los endoperóxidos cíclicos G y H, de la prostaciclina (I) y del tromboxano A (TXA).

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

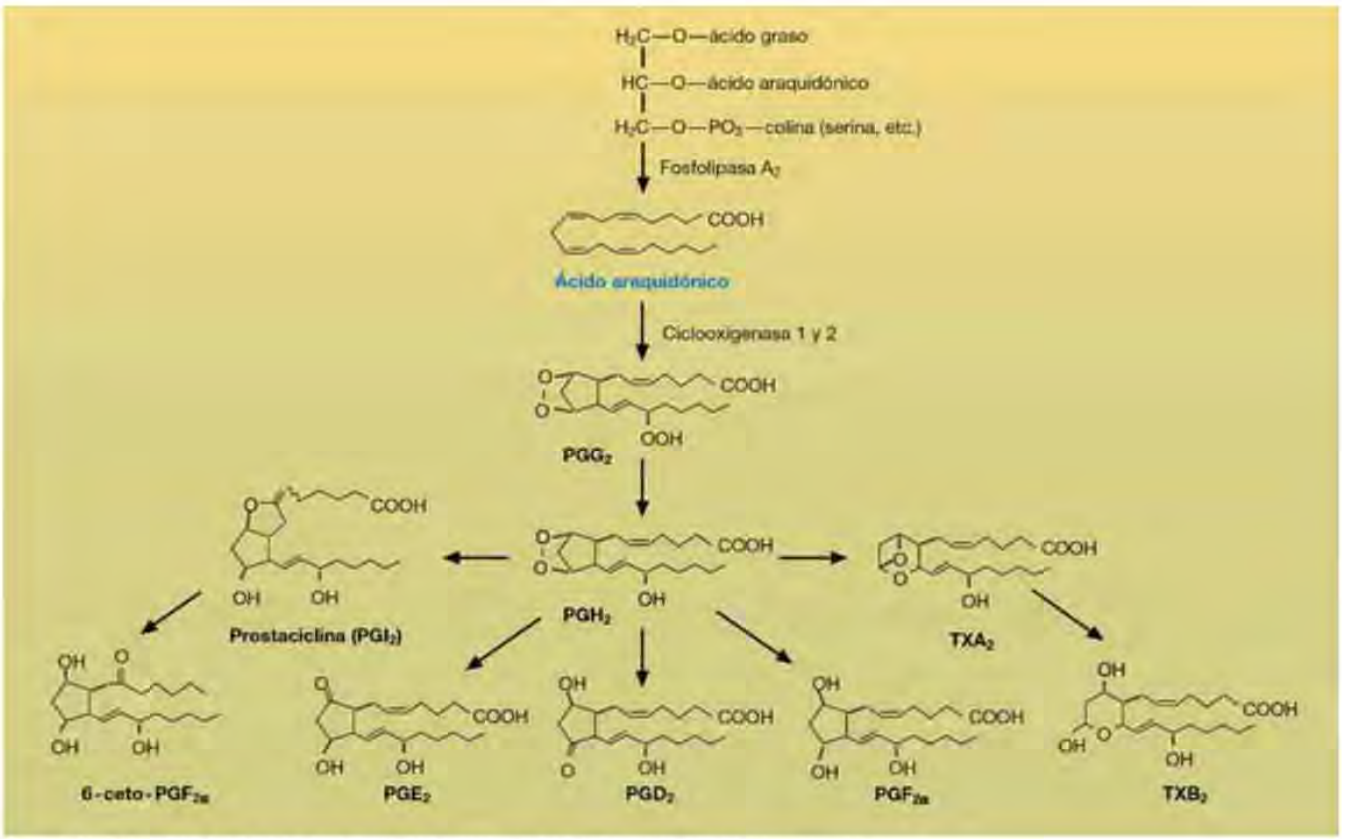


Figura 21-2 Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por ciclooxigenación.

dentro de una misma población celular, aunque pueden aparecer pequeños incrementos (de dos a cuatro veces) por estímulos hormonales o factores de crecimiento.

Originalmente se pensó que la COX-2 estaba localizada en células inflamatorias e inmunológicas, donde era responsable de la producción de prostanoides durante la inflamación y el cáncer. Sin embargo, cada día existen más ejemplos de una expresión constitutiva de la COX-2 en el riñón, la médula espinal, el cerebro o el endotelio. En este último, la COX-2 media la síntesis de prostaciclina y su inhibición por los fármacos coxib se consideró responsable del incremento de problemas cardiovasculares que acompaña a su administración (v. cap. 23).

Algunos datos sugieren la existencia de una COX-3, sensible a paracetamol y considerada como una isoforma de la COX-2.

La COX tiene una acción doble sobre el ácido araquidónico (v. fig. 21-2). Primero se encarga de su ciclación y oxigenación, formando la PGG_2, y después reduce la PGG_2, originando la PGH_2. Ambas PG se denominan de forma genérica endoperóxidos intermedios y, aunque con una semivida de unos 5 min, poseen una intensa actividad biológica. Son sintetizadas por la mayoría de los tejidos, pero su abundancia relativa o la presencia de sus derivados está determinada por la dotación enzimática particular.

A partir de la PGH_2, las *endoperóxido isomerasas* sintetizan PGE_2 y PGD_2, mientras que por reducción se origina $PGF_{2\alpha}$. En algunos tejidos existe una interconversión de PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$, catalizada por una 9-cetorreductasa. Las PGA_2, PGB_2 y PGC_2, todas derivadas de las PGE_2, no se producen en condiciones fisiológicas y se supone que son productos de la síntesis química. La PGH_2 también es el origen de dos compuestos inestables y muy potentes: el tromboxano A_2 (TXA_2), que se crea por la actuación de la *tromboxano sintetasa* y se metaboliza rápidamente (semivida inferior a 3 min) y de forma no enzimática en el tromboxano B_2 (TXB_2), mucho más estable desde un punto de vista químico, pero también biológicamente mucho menos potente. La prostaciclina o PGI_2 es consecuencia de la actuación de la *prostaciclina sintetasa*, y también se hidroliza con rapidez (semivida inferior a 3 min) en un metabolito inactivo: la 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$.

2.2. Vía de la lipooxigenasa

Las LOX (v. fig. 21-3) conforman una familia de enzimas citosólicas encargadas de oxidar (sin ciclar) los ácidos grasos poliénicos a la altura del carbono 5 (5-LOX), 12 (12-LOX) o 15 (15-LOX), formando los correspondientes hidroperóxidos lipídicos: HPETE. La 5-LOX es la más importante y se localiza, sobre todo, en células inflamatorias.

La LOX necesita ser activada y ello implica su movilización desde el citoplasma hasta la membrana celular, donde, tras unirse a la proteína activadora de la 5-LOX (FLAP), convierte el ácido araquidónico en ácido 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE). El FLAP no tiene actividad enzimática, pero incrementa la capacidad de la 5-LOX para interactuar con su sustrato. El 5-HPETE puede ser transformado en ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HETE), o bien en el epóxido 5,6 conocido como leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 tiene una semivida muy corta y, por acción de la leucotrieno-A hidrolasa, se convierte en LTB_4 o, conjugándose con glutatión mediante la glutatión-S-transferasa, origina el LTC_4. El LTD_4 se crea por la separación del ácido glutámico del LTC_4, y el LTE_4 como consecuencia de la posterior pérdida de glicina. La recuperación siguiente del ácido glutámico es el origen del LTF_4. Las sustancias de reacción lenta liberadas en el curso de las reacciones alérgicas e inmunes, que fueron denominadas SRS-A *(Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)*, son una mezcla de LTC_4, LTD_4 y LTE_4, siendo el LTD_4 el compuesto biológico más activo. Al igual que ocurría con las PG, las diferentes poblaciones celulares son capaces de producir LT distintos y, por ejemplo, los eosinófilos humanos producen mayoritariamente LTC_4, mientras que el LTB_4 predomina en los neutrófilos. Las células no leucocitarias carecen de suficiente 5-LOX y FLAP como para sintetizar cantidades relevantes de LT; sin embargo, pueden expresar enzimas distales a la síntesis de LTA_4, pudiendo captar este LT del producido por los leucocitos y generar sus metabolitos, en un proceso denominado biosíntesis transcelular.

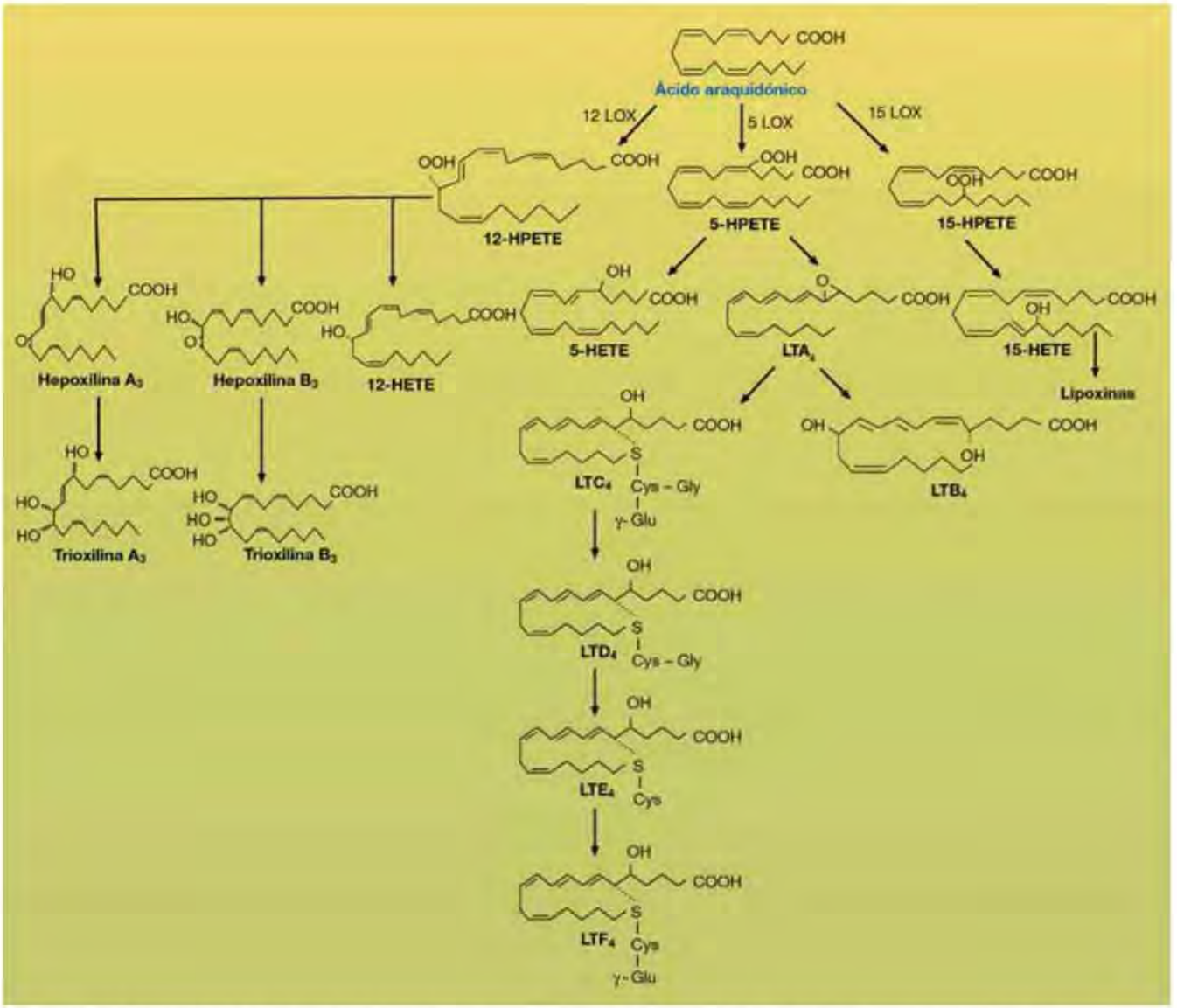


Figura 21-3 Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por la acción de las 5, 12 y 15-lipooxigenasas (v. texto).

La actuación de la 12-LOX sobre el ácido araquidónico (v. fig. 21-3) produce el 12-HPETE, mientras que la 15-LOX (de la cual hay dos isoenzimas) sintetiza el 15-HPETE. Ambas sustancias, mediante la actuación de una peroxidasa o de forma no enzimática, originan los correspondientes 12-HETE y 15-HETE. La actuación de una hidroperoxidasa de ácidos grasos sobre el 12-HPETE puede transformarlo en el grupo de hidroxiepóxidos con actividad biológica conocidos como **hepoxilinas** (A y B). Estas sustancias, de papel fisiológico aún poco estudiado, tienen una vida muy breve y son metabolizadas en un conjunto de ácidos trihidróxidos conocidos de forma genérica como *trioxilinas*. De modo similar, las **lipoxinas,** sintetizadas predominantemente en los neutrófilos, son producto de la acción combinada de 15- y 5-LOX, que originan un compuesto inestable, el 5(6)-epóxido-tetraeno, que, a continuación, puede convertirse en lipoxina A_4 (LXA_4) o lipoxina B_4 (LXB_4) mediante procesos enzimáticos diferentes. Favorecen la resolución del proceso inflamatorio controlando la entrada de neutrófilos, disminuyendo la permeabilidad vascular y facilitando la eliminación de restos celulares y la cicatrización. Algunos patógenos y parásitos las secretan o las modulan para conseguir una reducción en la respuesta inmune que facilite su colonización. Por último, se piensa que algunas de las acciones singulares del ácido acetilsalicílico (AAS) provienen de su capacidad para inducir la síntesis de algunas formas epiméricas de lipoxinas.

2.3. Vía de la epooxigenasa o del citocromo P450

La oxidación del ácido araquidónico catalizada por la enzima citocromo P450 (v. cap. 5) se denomina *vía de la epooxigenasa.* Su acción convierte el ácido araquidónico en, al menos, cuatro ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), que pueden ser incorporados a los fosfolípidos de membrana, donde actúan como depósito. Su síntesis puede ser modificada por factores farmacológicos, nutricionales y genéticos; además, su mecanismo de acción y efectos son muy diferentes a los restantes eicosanoides. En particular, modulan la función cardiovascular y renal, activando los canales de calcio activados por potasio en células de musculatura lisa. Se ha sugerido que los EET pueden actuar como factor hiperpolarizante derivado del endotelio en la circulación coronaria, y que su síntesis está incrementada en la hipertensión arterial.

2.4. Isoprostanos

Son estereoisómeros de las PG formados por oxidación directa de los fosfolípidos de membrana mediante mecanismos no enzimáticos, involucrando radicales libres. Son muy abundantes, hasta 10 veces más que las PG. Aunque ejercen múltiples acciones, entre las que destacan las renales, su papel es aún bastante desconocido.

Tabla 21-1 Aspectos diferenciales de la COX-1 y la COX-2

	COX-1	COX-2
Regulación	Constitutiva	Inducible
Rango de expresión	Entre 2 y 4 veces	Entre 10 y 80 veces
Expresión en tejidos	En la mayoría: plaquetas, células endoteliales, estómago, músculo liso, riñón, etc.	Próstata, testículos, corteza renal, sistema nervioso central, endotelio, sinoviocitos durante la inflamación. Folículos en momentos previos a la ovulación Puede expresarse en la mayoría de los tejidos, pero requiere la estimulación previa por factores de crecimiento, citocinas, hormonas
Efecto de glucocorticoides	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Papel propuesto	Producción de prostaglandinas implicadas en los fenómenos autocrinos y paracrinos de la homeostasia	Producción de prostaglandinas implicadas en: - La inflamación - El crecimiento celular - La regulación de la ovulación

COX-1: ciclooxigenasa 1; COX-2: ciclooxigenasa 2.

Tabla 21-2 Subtipos de receptores eicosanoides con los ligandos más activos

Receptor y proteína efectora	Eicosanoide más activo
BLT_1	LTB_4
BLT_2	LTB_4
$CysLT_1$	LTD_4
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4
DP_1 (G_s)	PGD_2
DP_2	PGD_2
EP_1 (G_q)	PGE_2
EP_2 (G_s)	PGE_2
EP_3 (G_q/G_s)	PGE_2
EP_4 (G_s)	PGE_2
FP (G_q)	$PGF_{2\alpha}$
IP (G_s)	PGI2
TP_α (G_q)	TXA_2/PGH_2
TP_τ (G_q)	TXA_2/PGH_2

Inhibe la contracción provocada por estimulación eléctrica.

3. Mecanismo de acción y receptores

Los eicosanoides interaccionan con receptores específicos asociados a proteínas G localizados en las membranas de las células cercanas a donde se producen. En el caso de las PG, los receptores se denominan de acuerdo con la PG natural por la que muestran mayor afinidad, dividiéndose en cinco clases (DP, EP, FP, IP y TP) y diversos subgrupos (ED_1, ED_2, ED_3 y ED_4; DP_1 y DP_2) (tabla 21-2). En la mayoría de los casos, la estimulación de estos receptores activa el sistema adenilil ciclasa, con el consiguiente incremento en los valores de AMPc, o la fosfolipasa C, aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular y diacilgliceroles (v. cap. 3).

Se han caracterizado dos tipos de receptores para los LT, todos asociados a proteínas $G_{q/11}$ y localizados en la membrana de células estructurales e inflamatorias. Los receptores BLT son activados por el LTB_4 y existen dos subtipos, BLT_1 y BLT_2. Los receptores Cys LT son activados por los cisteinil leucotrienos (LTC_4, LTD_4 y LTE_4) y también se han descrito dos subtipos: los receptores Cys LT_1, que son bloqueados selectivamente por fármacos como el **montelukast**, y los receptores Cys LT_2, para los que no existen todavía antagonistas suficientemente selectivos y cuyo mecanismo de transducción de señal todavía no se conoce con exactitud. Algunas acciones de los cisteinil leucotrienos no parecen estar relacionadas con la activación de estos dos tipos de receptores, por lo que existe la posibilidad de otros adicionales no caracterizados todavía.

4. Funciones fisiopatológicas

Los eicosanoides están implicados en múltiples funciones cuya descripción detallada excedería el objetivo del presente capítulo, por lo que solo se hará referencia a las consideradas más importantes (tabla 21-3).

4.1. *Inflamación*

Los eicosanoides son liberados en respuesta a múltiples estímulos agresivos y, en su mayoría, contribuyen a los síntomas de la inflamación. Tanto los derivados de la vía de la COX (fundamentalmente las PG del tipo E y la PGI_2) como algunos de la vía LOX (como el LTB4, LTD4 y LTE4) favorecen la vasodilatación aguda e incrementan la permeabilidad vascular y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. El LTB_4 ejerce, además, una poderosa actividad quimiotáctica.

Frente a estas acciones claramente proinflamatorias, cabe destacar las acciones antiinflamatorias de algunas prostaglandinas del tipo E (inhibición de la producción de interleucina 1 y de la formación de leucotrienos y radicales superóxido) y de las lipoxinas, que, liberadas en un proceso inflamatorio, actúan inhibiendo la quimiotaxis y la adhesión al endotelio.

4.2. *Sistema cardiovascular*

La mayoría de las PG, así como las lipoxinas, ejercen importantes acciones vasodilatadoras sin modificar mucho el funcionalismo cardíaco. La relación entre la PGI_2 de la pared vascular (vasodilatadora y antiagregante) y el TXA_2 plaquetario (potente proagregante y vasoconstrictor) es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea, y la alteración de su equilibrio determina el comienzo de la formación de trombos (v. tabla 21-3, y cap. 46). Los derivados de la vía de la LOX, como el LTC_4 y el LTD_4, contraen las

Tabla 21-3 Principales efectos farmacológicos de los eicosanoides

	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	PGI_2	TXA_2	LTB_4	LTC_4-LTD_4
Músculo liso						
Bronquial	Relaja	Contrae	Relaja	Contrae	Contrae	Contrae
Uterino	Relaja (no grávido)	Contrae	Relaja	—	Contrae	Contrae
	Contrae (grávido)					
Gastrointestinal	Contrae (longitudinal)	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae	Contrae
	Relaja (circular)					
Vascular	Relaja	Varía según el vaso	Relaja	Contrae	Nula o contrae	Nula o contrae
Sistemas						
Cardiovascular	Vasodilatador	Vasoconstrictor	Vasodilatador	Vasoconstrictor	—	Nulo o vasoconstrictor
	↓ presión arterial		↓↓ presión arterial			↑ permeabilidad vascular
	Taquicardia	Bradicardia	Taquicardia			
	↑ gasto cardíaco	↑ gasto cardíaco				
Sangre	↓ agregación plaquetaria	—	↓ agregación plaquetaria	↑↑ agregación plaquetaria	↑ función leucocitaria	
	↓ función leucocitaria					
Renal	↑ flujo sanguíneo	↓ flujo sanguíneo	↑ flujo sanguíneo	↓ flujo sanguíneo	—	—
	↑ diuresis y natriuresis	↓ diuresis	↑ diuresis y natriuresis			
	↑ secreción renina		↑ secreción de renina			
Digestivo	↓ producción ácida	Acelera el tránsito	Acelera el tránsito	↑ lesión mucosa	↑ lesión mucosa	↑ lesión mucosa
	Citoprotector	↑ secreción de líquidos	↓ secreción de líquidos			
	Acelera el tránsito					
	↑ secreción de líquidos					
Nervioso	↑ fiebre					
	↓ umbral del dolor	—	↓ umbral del dolor	—	↓ umbral del dolor	Modula la actividad neuronal

arterias coronarias, pulmonares y mesentéricas, y carecen de efectos sobre otros grandes territorios vasculares.

Se ha sugerido que el mecanismo responsable del incremento en riesgo cardiovascular tras la toma continuada de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) coxib es consecuencia de inhibir la producción de PGI_2 endotelial, mediada por COX_2, sin afectar la producción de TXA_2 por la COX_1 plaquetaria (v. cap. 23). El subsiguiente predominio de TXA_2 determina un incremento en el tono vascular, la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares vasculares. También se ha argumentado que los coxib ejercen un efecto directo sobre la coagulación, en la musculatura del miocardio y el cerebro, incrementan la presión arterial, inhiben la remodelación vascular, disminuyen la resistencia frente al daño por isquemia o reperfusión, y reducen la producción de lipoxinas. Sin embargo, la constatación de que los AINE tradicionales también incrementan el riesgo cardiovascular hace necesario reevaluar esta área.

4.3. Pulmón

La mayoría de derivados de la COX y de la 15-LOX, así como los LT, inducen broncoconstricción y estimulan la secreción bronquial. Se consideran una excepción la PGE_2, que, sintetizada en el árbol bronquial, actúa como broncodilatadora y disminuye la secreción bronquial, y la PGI_2, que, proveniente del tejido vascular, no modifica el tono bronquial normal, pero previene el efecto constrictor de otras sustancias. Es posible que predomine la actividad CystLT durante la constricción alérgica de vías respiratorias, y esto justifica la eficacia antiasmática de los antagonistas de este receptor y los inhibidores de 5-LOX, mientras que los inhibidores de COX y los antagonistas histaminérgicos carecen de efectividad.

4.4. Riñón

La PGE_2, la PGI_2 y la PGD_2 son vasodilatadoras, aumentan el flujo renal, facilitando la diuresis y la eliminación de Na^+ y K^+, e inducen la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Además, la PGE_2 reduce la reabsorción de agua estimulada por la hormona antidiurética en la porción ascendente del asa de Henle. Los endoperóxidos cíclicos, el TXA_2 y la $PGF_{2\alpha}$ son preferentemente vasoconstrictores, inhibiendo el flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

La síntesis intrarrenal de PG y tromboxanos es estimulada por diversos péptidos (angiotensina II, vasopresina, etc.), circunstancias patológicas (isquemia renal, obstrucción ureteral, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardíaca, etc.) y algunos fármacos, como los diuréticos de asa (furosemida). La acción combinada de las diversas PG se dirige a regular la resistencia vascular renal cuando se encuentra alterada, y se acepta que tienen un papel protector que facilita un adecuado nivel de filtración glomerular y flujo plasmático intrarrenal, manteniendo un intercambio apropiado de Na^+ y agua. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la COX resulta perjudicial en pacientes cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a concentraciones elevadas de angiotensina II (v. cap. 23).

4.5. Sistema nervioso

Las PG desempeñan un importante papel en la génesis de la *fiebre*. La hipertermia asociada con numerosos procesos patológicos se relaciona con una importante formación de citocinas, determinantes de un aumento en la síntesis de PG, en particular PGE_2, actuando sobre receptores EP_3, en el sistema ventriculocerebral o en el área preóptica del hipotálamo anterior (v. cap. 23).

La administración intraventricular de PGE_2 induce un sueño muy parecido al natural, lo que sugiere su implicación en este proceso. Los derivados de la vía 12-LOX en el sistema nervioso central actúan a nivel presináptico inhibiendo la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, histamina, etc. Además, algunos de sus metabolitos desempeñan un importante papel como segundos mensajeros intraneuronales (hepoxilina A) o como factores de sincronización en el funcionalismo de un conjunto neuronal (12-HPETE). Los derivados de la 5-LOX actúan a este nivel, regulando la actividad de diferentes canales iónicos de la membrana.

En el *sistema nervioso periférico*, la PGE_2, PGE_1 y PGI_2 sensibilizan las *terminaciones nociceptivas* sin producir dolor de forma directa. Además, las distintas PGE inhiben la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas posganglionares. Estas actuaciones determinan incrementos en la intensidad y duración de la sensación de dolor *(hiperalgesia)* inducida por diversos estímulos o mediadores. Entre los LT, el LTB_4 produce hiperalgesia, pero mediante una acción indirecta, ya que parece requerir la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Además, en determinados tipos de dolor crónico aparece una sobreexpresión de PG y LT en el asta posterior de la médula espinal. Se piensa, por tanto, que la contribución de los diferentes prostanoides, o sus receptores, varía con el tipo de dolor o su origen (inflamatorio, neuropático), el lugar de sensibilización (periférico o central) y la duración del trastorno (agudo o crónico).

4.6. Sistemas reproductor y endocrino

Las PG presentes en la mucosa vaginal tras el coito favorecen el transporte del esperma, regulan los cambios en el flujo sanguíneo en las mucosas genitales y modulan la motilidad de las trompas o el transporte del huevo. El efecto de las PG sobre el útero varía según el estado hormonal. En el útero no grávido, las PG del tipo F contraen la musculatura, acción acentuada a medida que se acerca la menstruación y responsable de diferentes cuadros dismenorreicos. Por el contrario, las PG del tipo E relajan el útero, sobre todo al aproximarse la ovulación. En el útero grávido, la mayoría de las PG, salvo la PGI_2, producen contracción y la sensibilidad a sus efectos aumenta conforme se acerca el momento del parto.

En los órganos endocrinos, las PG aparecen como mediadores importantes entre estímulos de tipo nervioso o humoral y la capacidad secretora de las células. Las PG del tipo F facilitan la secreción de ACTH, y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ desempeña un papel destacado como mediador de la influencia noradrenérgica sobre la liberación de LH/RH. Las PG del tipo E disminuyen la lipólisis y poseen efectos similares a los de la insulina, aunque de menor intensidad, sobre el metabolismo hidrocarbonado.

4.7. Tracto gastrointestinal

La inhibición de la COX_1 por los AINE es hoy la principal causa de ulceraciones gastrointestinales. Las PG son sintetizadas de forma continua por la mucosa y su producción aumenta como respuesta a la agresión. Las PG del tipo E y PGI_2 son potentes inhibidores de la producción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago, actúan también como vasodilatadores en la mucosa, y ejercen efectos protectores frente a las acciones lesivas de un elevado número de agentes (v. caps. 23 y 44).

Los eicosanoides también regulan la *motilidad gastrointestinal*. Las fibras longitudinales digestivas son contraídas por las PG del tipo E y F, en tanto que el músculo circular es relajado por las PG del tipo E y contraído por las del tipo F. Los endoperóxidos, el TXA_2 y la PGI_2 las contraen, pero con menos potencia que las PG de los tipo E y F. Los LT tienen potentes efectos contráctiles. Las PG del tipo E y F, y algunos derivados de la 5-LOX, reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, aumentando las secreciones de agua y electrólitos. La activación de su síntesis se ha propuesto como causa de diarreas y trastornos motores durante episodios inflamatorios e infecciosos gastrointestinales.

4.8. Sistema ocular

La $PGF_{2\alpha}$ reduce la presión intraocular, actuando sobre los receptores FP localizados en el músculo ciliar. Como consecuencia, incrementa la biosíntesis de metaloproteinasas que alteran el contenido de colágeno en el músculo ciliar, reduciendo la resistencia hidráulica en la vía uveoescleral y permitiendo una mayor salida de humor acuoso.

5. Utilización clínica de los eicosanoides

Las poderosas acciones biológicas de los eicosanoides hicieron inicialmente concebir esperanzas de que los propios productos o análogos sintéticos más manejables tendrían múltiples posibilidades terapéuticas, pero estas expectativas no han cristalizado, seguramente por la dificultad para circunscribir sus efectos. Sin embargo, la importancia de su participación en procesos patológicos inflamatorios y vasculares ha sido la base para el éxito de los inhibidores de su síntesis (AINE, coxib), y, en mucha menor medida, de los antagonistas competitivos de sus receptores.

5.1. Prostanoides y análogos

Prostaglandina E_1: alprostadilo. Está indicado en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos para mantener abierto el conducto arterial hasta la cirugía paliativa. La dosis inicial ordinaria es de 50-100 ng/kg/min en

infusión intravenosa o intraarterial constante, reduciéndola después lo más posible siempre que se mantengan los efectos deseados. En recién nacidos, las reacciones adversas más frecuentes son la producción de rubor, apnea, hipotensión, bradicardias o taquicardias, fiebres y convulsiones. También se han descrito casos de paro cardíaco, edema, diarreas, coagulación intravascular diseminada y trastornos motores de origen nervioso. La mayoría de estos efectos desaparece con rapidez al suspender el tratamiento.

Prostaglandina E_1: misoprostol. Análogo sintético de la PGE_1 empleado por vía oral en la prevención de las lesiones gastrointestinales provocadas por AINE (800 μg, 2-4 veces al día), por su efecto inhibidor de la secreción ácida gástrica y protector de la mucosa (v. caps. 23 y 44). La diarrea es su efecto adverso más frecuente; pueden aparecer náuseas, cefaleas, vértigos y dolor abdominal. Por sus efectos uterinos no debe administrarse en mujeres embarazadas o con posibilidades de concebir durante el tratamiento. Se utiliza para la inducción del aborto en el primer y segundo trimestres del embarazo (v. cap. 50).

Prostaglandina E_2: dinoprostona. Se utiliza como agente oxitócico en la inducción del parto, expulsión del feto muerto, tratamiento de la mola hidatiforme y aborto espontáneo (v. cap. 50). Se administra por vía oral (0,5 mg como dosis inicial, continuada con 1-1,5 mg/h cada hora hasta una dosis terapéutica máxima de 4-5 mg) o por vía intravenosa (250-500 ng/min durante 30-60 min, manteniendo o elevando la dosis según la respuesta hasta un máximo de 4 mg/min). En administración endocervical (0,5 mg en 2,5 ml de solución salina), facilita la maduración del cuello en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción. También se emplea en la provocación de abortos durante los dos primeros trimestres del embarazo, administrándose en dosis elevadas por vía intra- o extraamniótica. La incidencia de efectos secundarios depende de la vía de administración y de la dosis utilizada. Los más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea e hipotensión arterial. Con menor frecuencia aparecen síntomas transitorios de origen vagal, como ruborización, mareos, cefaleas y escalofríos. Cuando se administra por vía intravenosa, puede aparecer irritación local, eritema, pirexia y leucocitosis; estas manifestaciones revierten al cesar el tratamiento. Puede potenciar los efectos de la oxitocina y se recomienda no utilizar ambas sustancias de forma simultánea sin un adecuado control de la actividad uterina. En algunos casos, su empleo para provocar abortos con dosis altas ha ocasionado rotura uterina o desgarro cervical. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma o asma.

Prostaciclina: epoprostenol. Es una prostaciclina de síntesis que, por su potente actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, se utiliza con heparina o como alternativa a la heparina en la diálisis renal cuando existe un elevado riesgo de problemas hemorrágicos, o en las distintas técnicas de circulación extracorpórea. Se usa también para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (v. cap. 39). Su empleo está limitado al ambiente hospitalario y se administra como perfusión intravenosa continua (5 ng/kg/min antes de la diálisis y durante toda la duración de esta). Sus efectos adversos más frecuentes son la aparición de cefaleas y síntomas gastrointestinales. También se ha descrito la existencia de dolor mandibular, laxitud, enrojecimiento en el lugar de infusión, dolor torácico e hipotensión cuando se infunden dosis elevadas. El iloprost es un derivado sintético de la PGI_2 que mantiene sus acciones, pero es más estable. Se utiliza en solución nebulizada para inhalación o en perfusión intravenosa en la tromboangeítis obliterante y en la hipertensión pulmonar primaria (v. cap. 39).

Prostaglandina $F_{2\alpha}$: latanoprost. Es un éster de la $PGF_{2\alpha}$ que actúa como profármaco y se emplea en el tratamiento del glaucoma. Reduce la presión intraocular actuando sobre los receptores FP localizados en el músculo ciliar. Como consecuencia, incrementa la biosíntesis de metaloproteinasas que alteran el contenido de colágeno en el músculo ciliar, reduciendo la resistencia hidráulica en la vía uveoescleral y permitiendo una mayor salida de humor acuoso. Su aplicación tópica una vez al día consigue una reducción circadiana de la presión intraocular más uniforme que la conseguida con otros tratamientos. No se han observado efectos sistémicos derivados de la aplicación tópica de latanoprost, pero sí aparece irritación local y, en algunos casos, hiperemia conjuntival y un incremento en la pigmentación del iris.

5.2. Inhibidores de la ciclooxigenasa

Este grupo está representado por los analgésicos **antiinflamatorios no esteroideos,** descritos con detalle en el capítulo 23.

5.3. Antagonistas e inhibidores de la síntesis del tromboxano

No son fármacos que hayan demostrado clara utilidad clínica, pese a las posibilidades que teóricamente presentaban.

5.4. Antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrienos

Montelukast, zafirlukast y pranlukast son antagonistas selectivos del receptor Cys LT1 utilizados en el tratamiento del asma crónica moderada (v. cap. 41). Tienen un buen perfil de seguridad, pero su efecto no es homogéneo y, aunque más rápidos que los corticoides en el inicio de sus efectos, son menos potentes; resultan más efectivos en pacientes jóvenes. Solo están recomendados en el asma infantil o en adultos en quienes los corticoides están contraindicados o no consiguen controlar la enfermedad adecuadamente. (v. cap. 41).

La inhibición de la 5-LOX, frente a los antagonistas del receptor Cys LT, presenta la ventaja de inhibir también la producción de LTB_4. Esta inhibición puede conseguirse a través de una inhibición directa de la enzima con **zileutón,** que reduce entre el 26 y el 86% la producción de LT y que parece ser eficaz en el asma más grave.

II. Óxido nítrico

1. Definición

El óxido nítrico (NO) es una molécula pequeña (pm 30 Da), de naturaleza gaseosa, resultante de la combinación de un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno. Se sintetiza en la mayoría de células del organismo a partir del aminoácido L-arginina, participa en la regulación del tono vascular, actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico, y media la citotoxicidad del macrófago en la defensa inmunitaria inespecífica. En los últimos años se ha relacionado con la regulación de la bioenergética celular por su actuación sobre la mitocondria. Esta diversidad de funciones biológicas reguladas por el NO resulta difícil de relacionar con la simplicidad de su molécula; sin embargo, está en proporción tanto con su elevada reactividad, por presentar un electrón desemparejado, como con la complejidad de la óxido nítrico sintasa (NOS), enzima responsable de su síntesis.

2. Óxido nítrico sintasa

2.1. Estructura, clasificación y función

La NOS pertenece a la familia de las flavoproteínas y presenta una estructura dimérica. El dominio *oxigenasa* contiene lugares de unión para la L-arginina, el grupo hemo y el BH_4, y está conectado a través de un lugar de reconocimiento para la calmodulina al dominio *reductasa,* que contiene lugares de unión para el FAD, FMN y NADPH (fig. 21-4).

Se han descrito tres isoenzimas de la NOS que proceden de genes distintos, y presentan diferente localización y regulación (v. fig. 21-4). La *NOS endotelial* (NOSe) y la *NOS neuronal* (NOSn) se expresan preferentemente de forma constitutiva y sintetizan pequeñas cantidades de NO de forma continua; la NOSe se localiza, sobre todo, en las células endoteliales, plaquetas y células mesangiales renales, y está implicada en la regulación de la homeostasia vascular, mientras que la NOSn se encuentra mayoritariamente en neuronas del sistema nervioso central y periférico, y produce un NO que actúa como neurotransmisor. Por último, la *NOS inducible* (NOSi) es regulada a nivel transcripcional en una gran variedad de células (macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, fibra lisa vascular, células endoteliales, etc.) tras entrar en contacto con endotoxinas o determinadas citocinas, y genera, durante períodos prolongados, un volumen importante de

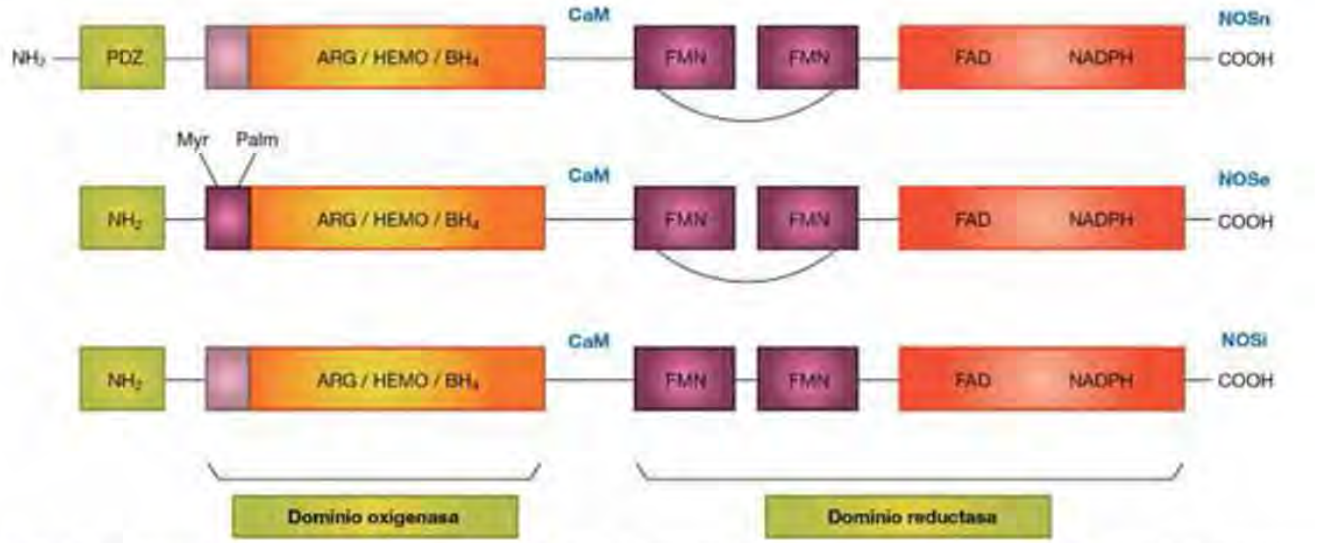


Figura 21-4 Representación esquemática de las tres isoformas de la óxido nítrico sintasa: endotelial (NOSe), inducible (NOSi) y neuronal (NOSn). Muestra los dos dominios y el lugar de unión de los distintos cofactores y cosustratos.

NO, que actúa como citotóxico. Las características diferenciales de las tres isoformas se resumen en la tabla 21-4.

2.2. Regulación

La actividad de la NOS se regula mediante modificaciones postranscripcionales, y se considera que la más importante es su unión a la calmodulina. En el caso de la NOSe y la NOSn, dicha unión depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular, siendo este ión el principal regulador de su actividad. Por el contrario, la NOSi posee una elevada afinidad por la calmodulina y se encuentra unida a ella, por lo que su funcionamiento es independiente del Ca^{2+} intracelular. Otro mecanismo de regulación lo constituye la fosforilación de la NOSe por una proteincinasa en respuesta al flujo pulsátil y que conduce a un incremento de la actividad enzimática. Por último, se ha sugerido que el propio NO, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, regula su propia síntesis, inhibiendo la actividad de las NOS.

3. Síntesis y degradación del óxido nítrico

La NOS cataliza la producción de NO a partir de la oxidación de un nitrógeno guanidino terminal de la L-arginina, en una compleja reacción en la que el O_2 y el NADPH actúan como cosustratos; el FAD, el FMN, el BH_4 y el grupo hemo actúan como cofactores *redox*. Inicialmente, y tras oxidación del NADPH, los electrones son transferidos hacia las flavinas en el dominio reductasa, donde la unión de la calmodulina permite la transferencia de electrones al dominio oxigenasa. La interacción de los electrones con el ión de hierro del grupo hemo en el lugar catalítico de la enzima permite la reacción de la L-arginina con el O_2, dando lugar a NO y citrulina (fig. 21-5).

La vida media del NO es muy corta (segundos) en sistemas biológicos. En condiciones fisiológicas reacciona con el oxígeno, dando lugar a la formación de nitritos, principal vía de eliminación de este mediador.

4. Mecanismo de acción

A diferencia de la mayoría de las moléculas que transmiten información entre células (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc.), el NO no es almacenado en vesículas ni transportado por mecanismos especializados. Se sintetiza en respuesta a un estímulo y, gracias a sus propiedades fisicoquímicas, se difunde a través de las membranas biológicas, tras lo cual reacciona con diversas «dianas» intracelulares, como son metales de transición, grupos tiol y amina, oxígeno, superóxido y otros radicales libres.

Las acciones del NO dependen principalmente de su concentración y del entorno intracelular en el que actúe, particularmente de la presencia de radicales libres (fig. 21-6). En condiciones fisiológicas, las células sintetizan bajas cantidades de NO en un ambiente pobre en radicales libres, por lo que la acción directa del NO determina la respuesta celular funcional. En particular, destaca la activación de la guanilil ciclasa soluble por unión con el ión de hierro en forma de hemo de la enzima, con el consiguiente incremento en los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), y la activación de proteincinasas, fosfodiesterasas y canales iónicos (v. fig. 21-5).

Además, el NO puede reaccionar con grupos tiol presentes en distintas proteínas, como el citocromo P450, la catalasa y proteínas plasmáticas, inactivándolas de forma reversible. De particular importancia resulta la inhibición competitiva con el O_2 y reversible que induce el NO sobre la citocromo C oxidasa (complejo IV de la cadena de transporte mitocondrial), actividad por la que se considera un regulador fisiológico del consumo de oxígeno mitocondrial. Este mecanismo está adquiriendo una gran relevancia en las respuestas a hipoxia, y justifica acciones del NO en aspectos como la bioenergética y el control de la muerte celular.

En condiciones fisiopatológicas, una elevada concentración de NO, consecuencia de la inducción de la NOSi, interacciona de forma irreversible con grupos tiol o metales de transición presentes tanto en enzimas de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (complejo I) como en algunos factores de transcripción (sensibles al estado *redox* celular) y en proteínas de unión al ARNm, modulando sus funciones. Además, elevadas concentraciones de NO se acompañan de un incremento en la producción de radicales libres, por lo que las acciones de este mediador derivan de efectos indirectos, como las reacciones inespecíficas de oxidación, nitración y nitrosilación (v. fig. 21-6). Así, la interacción del NO con el anión superóxido (O_2^-) forma el radical peroxinitrito ($ONOO^-$), un poderoso agente oxidante con actividad citotóxica que se ha relacionado con la respuesta inmunitaria inespecífica o con la lesión nerviosa provocada por la excesiva estimulación por glutamato de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De igual forma, la reacción del NO con el O_2 da lugar a distintos óxidos de nitrógeno, como el N_2O_3, con potentes acciones nitrantes.

Tabla 21-4 Aspectos diferenciales de las tres isoformas de óxido nítrico sintasa

	Endotelial (NOSe)	Neuronal (NOSn)	Inducible (NOSi)
Términos alternativos	NOS, NOSce	NOS 1, NOScn	NOS 2, NOSmac
ADNc	Cromosoma 7	Cromosoma 12	Cromosoma 17
Peso molecular	134 kDa	160 kDa	130 kDa
Localización	Citosólica	Citosólica	Citosólica
	Unida a caveolinas de la membrana por mecanismos de miristoilación y palmitoilación	Unida a proteínas específicas de membrana a través del extremo N-terminal (dominio PDZ)	
Dependencia de Ca^{2+}	Sí		No
Expresión en tejidos	Células del endotelio vascular, plaquetas, células mesangiales renales, osteoblastos y osteoclastos	Sistema nervioso central (cerebelo, hipocampo, lóbulos olfatorios) y periférico (nervios NANC). Músculo esquelético humano	Macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular, células endoteliales, hepatocito
Estímulo	Estímulos mecánicos (flujo pulsátil, estrés por tracción, etc.), vasodilatadores (acetilcolina, adenosina, sustancia P, bradicinina, etc.), ionóforos del calcio	Incremento de la concentración intraneuronal de Ca^{2+} citoplásmico tras: *a)* activación postsináptica del receptor NMDA por glutamato o sobredespolarización, o *b)* potenciales de acción en terminaciones presinápticas con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje	
Efecto de los glucocorticoides y otros inhibidores de la síntesis proteica	Ningún efecto	Ningún efecto	Inhiben su expresión
Volumen de producción	Producción puntual de pequeñas cantidades (pmol)	Producción puntual de pequeñas cantidades (pmol)	Producción continuada de grandes cantidades (nmol)
Papel propuesto	Regulación del tono vascular y de la función plaquetaria	Neurotransmisor central y periférico	Mediador de la respuesta inmunitaria inespecífica y de síntomas de endotoxemia

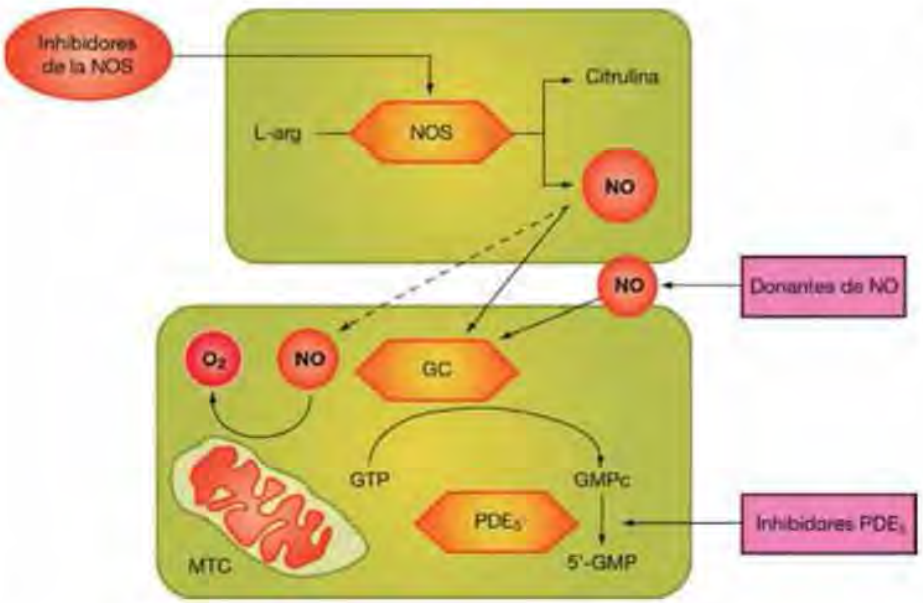


Figura 21-5 Síntesis fisiológica de NO y posibilidades de actuación farmacológica. GC: guanilil ciclasas; GMPc: GMP cíclico; MTC: mitocondria; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; PDE_5: fosfodiesterasa 5.

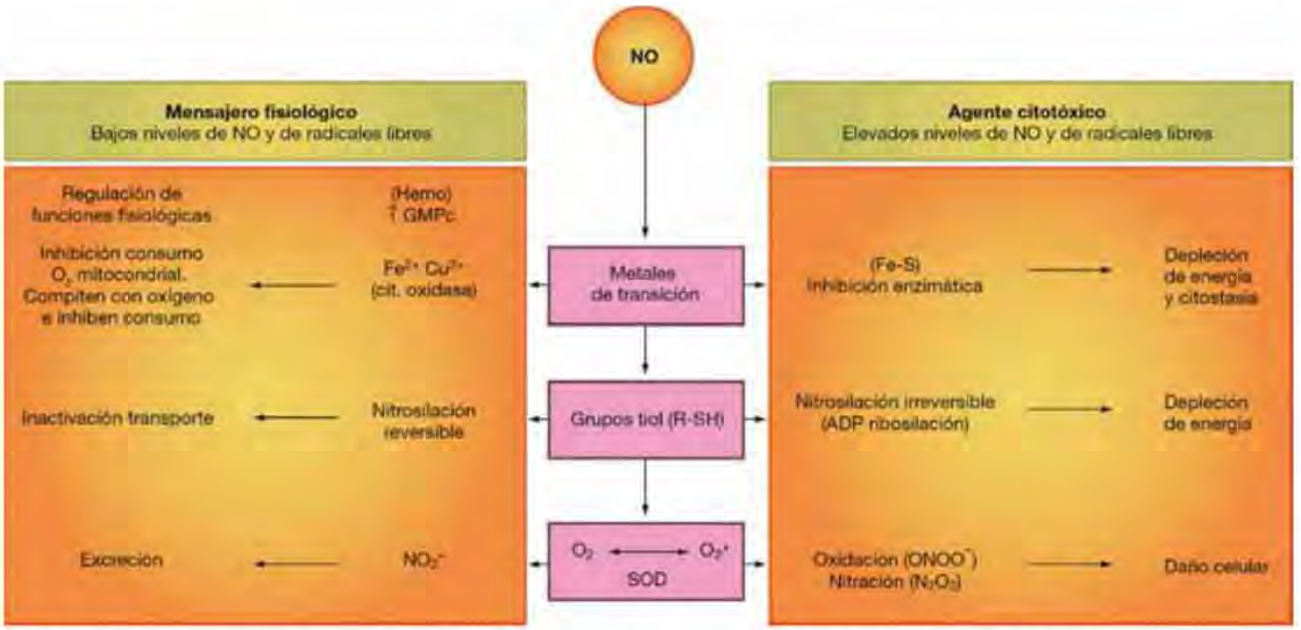


Figura 21-6 Comportamiento dual del óxido nítrico (NO) en función de las condiciones intracelulares. SOD: superóxido dismutasa.

5. Acciones fisiopatológicas

El NO es un mediador ubicuo y participa en la regulación de muchas funciones que, dado su número, no pueden detallarse en su totalidad. De forma general, se puede afirmar que el NO sintetizado en bajas cantidades participa en la regulación de funciones homeostáticas, mientras que en grandes cantidades ejerce una acción citotóxica que puede ser beneficiosa frente a patógenos o lesiva sobre el organismo que lo produce.

5.1. Efectos cardiovasculares

El NO de origen endotelial desempeña un papel fundamental como relajante vascular, participando en la vasodilatación inducida por estímulos mecánicos, como el estrés por cizallamiento, o estímulos químicos, como la acetilcolina (v. cap. 14, apartado II,3.2) o la bradicinina (v. cap 22, apartado I, B, 3). Una vez sintetizado, difunde al músculo liso vascular, activando la guanilil ciclasa soluble e incrementado los niveles de GMPc (v. cap. 3, apartado II, B, 1). Además, el NO inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular y previene la adhesión de los leucocitos y monocitos al endotelio vascular. En las plaquetas, el NO inhibe su adhesión y agregación, y modula la función del plasminógeno. Estas acciones, unidas al hecho de que la disfunción endotelial y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular presenta como factor común concentraciones bajas de NO, sugieren un papel crítico de este mediador en el mantenimiento de la homeostasis vascular. Por el contrario, los valores elevados de NO se han relacionado con hipotensión e hiporreactividad vascular presentes en el *shock* séptico.

5.2. Neurotransmisión

En las neuronas del cerebro, la NOSn se activa en respuesta al aumento en la concentración de Ca^{2+} posterior a una activación postsináptica de receptores NMDA por glutamato, o a la generación presináptica de potenciales de acción con activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje. El NO actúa como neurotransmisor, difundiendo desde la neurona presináptica a la postsináptica, donde incrementa las concentraciones de GMPc. Esta vía se ha visto implicada en la regulación de funciones como el desarrollo neuronal, la plasticidad sináptica, la memoria, el control nervioso del flujo sanguíneo cerebral, la regulación neuroendocrina o, incluso, la autorregulación de la actividad neuronal o de la producción de otros neurotransmisores. Por el contrario, la generación de grandes cantidades de NO tras una estimulación excesiva de receptores NMDA cerebrales se relaciona con la destrucción neuronal asociada con accidentes cerebrovasculares, migraña y enfermedades neurodegenerativas.

En el sistema nervioso periférico se le considera el mediador de la transmisión no adrenérgica no colinérgica (NANC) en el músculo liso del tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario. La disfunción de la neurotransmisión nitrérgica en estos territorios está relacionada con alteraciones en la motilidad gastrointestinal, como la estenosis pilórica hipertrófica o la acalasia, la hiperreactividad bronquial asociada con asma o la impotencia masculina.

5.3. Componente de la respuesta inmunitaria inespecífica

Niveles elevados de NO derivados de la inducción de la NOSi median la citotoxicidad del macrófago frente a una gran variedad de microorganismos, como bacterias, hongos, protozoos, etc. La acción del NO puede ser, en algunos casos, citostática, y en otros, citolítica, lo que sugiere que la sensibilidad al NO varía de acuerdo con la diana donde actúa. De nuevo, los valores elevados de NO pueden actuar sobre diferentes órganos y sistemas e inducir daño.

6. Posibilidades de actuación farmacológica

Por su naturaleza gaseosa y su inestabilidad intrínseca, la administración directa de NO se circunscribe a la patología pulmonar (v. caps. 39 y 40, y fig. 21-5). Los fármacos donadores de NO o los agentes capaces de prolongar las acciones de este mediador se emplean en aquellas patologías donde la deficiencia en su síntesis subyace como causa etiológica. Por el contrario, la búsqueda de compuestos capaces de inhibir su actividad biológica viene motivada por la existencia de cuadros patológicos donde hay una producción aumentada de NO.

6.1. Óxido nítrico inhalado

Se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar congénita en el recién nacido (v. cap. 39, apartado II, B, 4). A concentraciones de entre 5 y 40 partes por millón (ppm), reduce la resistencia vascular pulmonar y disminuye la presión arterial pulmonar sin ejercer un efecto significativo sobre la circulación sistémica. Además, el NO inhalado ejerce una acción broncodilatadora y mejora el intercambio gaseoso. A las concentraciones indicadas, el NO ha mostrado seguridad durante cortos períodos. El uso del NO inhalado está siendo investigado en el síndrome disneico, la insuficiencia respiratoria por hipoxia y cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión pulmonar secundaria a aumento de flujo pulmonar. Otro beneficio potencial del NO inhalado sería su uso con el fin de atenuar la activación plaquetaria y el daño por isquemia-reperfusión en el pulmón.

6.2. Donadores de óxido nítrico

Bajo este término se engloba un conjunto de sustancias que liberan NO tras su administración en sistemas biológicos. Incluye a los tradicionales donadores indirectos, que requieren metabolismo para liberar el NO, y los donadores directos, que no lo requieren. Los primeros, con el ejemplo de la **nitroglicerina**, se utilizan como vasodilatadores en terapia cardiovascular desde hace más de un siglo. Recientes aplicaciones clínicas de estos donantes incluyen el tratamiento de la fisura anal y de la hipertensión pulmonar. Sin embargo, su uso está limitado por la elevada incidencia de efectos adversos, como el riesgo de hipotensión, dolor de cabeza y desarrollo de tolerancia. Los segundos son mucho más recientes, incluyendo los s-nitrosotioles y los NONOatos, y difieren de los anteriores en aspectos bioquímicos y farmacocinéticos que les confieren una cierta selectividad tisular. Sin embargo, es de destacar que los donantes directos no han conseguido ventajas terapéuticas con respecto a los indirectos.

6.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Las concentraciones intracelulares de GMPc vienen determinadas por el balance entre la actividad de la guanilil ciclasa y de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos que catalizan su degradación. De entre las once enzimas identificadas (v. cap. 3), la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es la principal responsable de la degradación del GMPc generado por la actuación del NO. Aunque esta enzima se expresa en diferentes órganos, desempeña un papel fundamental en las células del cuerpo cavernoso del pene, así como en células de músculo liso vascular, especialmente en el lecho pulmonar. Esta localización territorial preferencial constituye la base de la utilización de los inhibidores selectivos de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar, aunque existe una creciente investigación sobre su uso potencial en otras patologías.

Este grupo incluye tres principios activos cuya estructura química deriva del GMPc (fig. 21-7): el citrato de **sildenafilo, vardenafilo** y **tadalafilo.** Recientemente ha sido aprobado en Estados Unidos el **avanafilo.** Todos ellos comparten un mismo mecanismo de acción y difieren en algunas propiedades farmacocinéticas.

6.3.1. Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Inhiben la enzima PDE5 de forma reversible y competitiva con el GMPc. Como consecuencia, inducen relajación de la musculatura cavernosa y vascular, con la consiguiente vasodilatación y erección del pene. Estas acciones son siempre paralelas a una ligera vasodilatación sistémica. Además, reducen la resistencia vascular pulmonar, razón por la que el sildenafilo y el tadalafilo han sido autorizados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

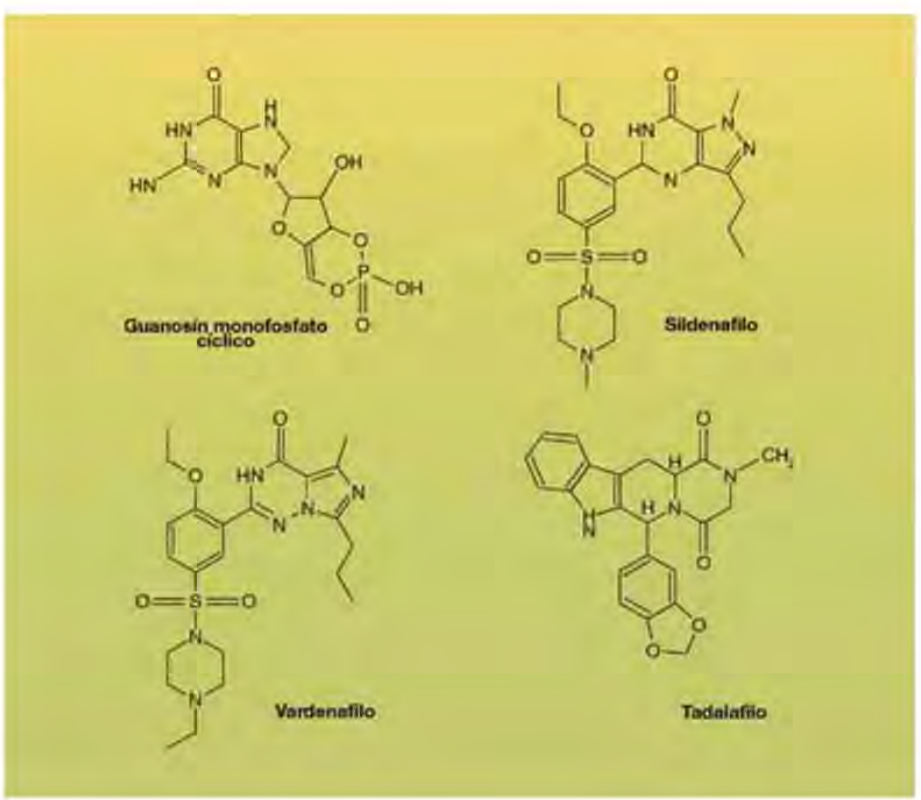


Figura 21-7 Estructura química de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

6.3.2. Farmacocinética

Se absorben rápidamente tras su administración oral y presentan una baja biodisponibilidad, porque sufren metabolismo de primer paso hepático y presistémico (pared intestinal). El sildenafilo y el vardenafilo comparten muchas propiedades farmacocinéticas (tabla 21-5). La comida rica en grasa afecta a su velocidad y el grado de absorción (retraso de 1 h en el $t_{máx}$ y una disminución en la $C_{máx}$ plasmática de un 20-30%), pero no afecta al tadalafilo. Se unen en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, y presentan un elevado volumen de distribución, lo que sugiere su unión a proteínas extravasculares. Son metabolizados por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP2C9; lo hacen en metabolitos activos en el caso de sildenafilo (N-desmetil sildenafilo) y vardenafilo (N-desetilvardenafilo), pero no así en el caso del tadalafilo. En todos los casos, los metabolitos se eliminan principalmente por heces. La prolongada semivida de eliminación del tadalafilo presenta ventajas, ya que aumenta la duración de su efecto, pero también incrementa la posibilidad de acumulación del fármaco, con el consiguiente riesgo de efectos adversos si se toma de forma regular y en intervalos cortos.

6.3.3. Interacciones farmacológicas

Resulta de especial importancia clínica la interacción farmacodinámica entre los nitrovasodilatadores, que incrementan las concentraciones de GMPc, y los inhibidores de la PDE5, que inhiben su degradación. Su administración conjunta está contraindicada, porque el incremento excesivo en los valores de GMPc induce una profunda vasodilatación. De igual forma, hay que vigilar su uso en personas que presentan condiciones que pueden predisponer al priapismo (anemia microdrepanocítica, mieloma múltiple o leucemia). No se han descrito interacciones de importancia clínica entre los inhibidores de la PDE5 y los fármacos antihipertensors (diuréticos, β-bloqueantes, antagonistas del calcio), a excepción de los antagonistas α, con los que sí se ha descrito hipotensión tras su administración conjunta.

La administración de los inhibidores de la PDE5 junto con inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol, etc.) supone un incremento significativo en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas, así como en la $C_{máx}$, de sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo. Este efecto se cree mediado por una acción sobre el metabolismo de primer paso gastrointestinal o hepático, y no por modificación en el aclaramiento sistémico, ya que no se modifica la vida media del principio activo y, como ocurre en estos casos, el zumo de pomelo (inhibidor del CYP3A4 intestinal) incrementa la exposición sistémica de estos fármacos. El ritonavir (inhibidor de proteasas) inhibe las dos principales vías de eliminación (CYP3A4 y CYP2C9) del vardenafilo, por lo que su administración conjunta es poco recomendable.

Su metabolismo se ve significativamente reducido tanto en personas de edad avanzada como en la insuficiencia hepática, lo que hace necesario un ajuste de dosis. A pesar de que su eliminación por orina es muy escasa, en insuficiencia renal se observa acumulación de los tres principios activos, probablemente como consecuencia de una inhibición indirecta de la función hepática secundaria al fallo renal, lo que también hace necesario un ajuste de dosis en estos pacientes.

6.3.4. Efectos adversos

Todos ellos inducen efectos secundarios similares que están directamente relacionados con su acción vasodilatadora periférica. Los más frecuentes son cefalea, rubor, congestión nasal y dispepsia. El sildenafilo y el vardenafilo inducen alteraciones visuales que se han atribuido a una menor selectividad de acción inhibidora de la PDE5 sobre la PDE6, isoenzima presente en fotorreceptores de la retina; este efecto parece evitarse con el tadalafilo y, en mayor medida, con el avanafilo, cuyas *ratios* (PDE5/PDE6) de selectividad de acción son mucho mayores.

6.3.5. Aplicaciones terapéuticas

Se consideran el grupo de referencia para el tratamiento de la disfunción eréctil debida a alteraciones orgánicas (diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, tratamiento para el cáncer de próstata, etc.), incluyendo la asociada a enfermedad vascular. Las dosis recomendadas son de 50 mg para el sildenafilo y 10 mg para el vardenafilo o el tadalafilo. Estas dosis podrán ser modificadas en función de la tolerancia y la eficacia, y habrán de ser necesariamente reducidas en personas mayores de 65 años, así como en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave o en aquellas personas que reciban tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4. Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, el citrato de sildenafilo se utiliza a dosis de 20 mg tres veces al día, y el tadalafilo a dosis de 40 mg una vez al día (v. cap. 39). La utilización de estos fármacos para el tratamiento de patologías asociadas a disfunción endotelial es objeto de estudio en la actualidad.

6.4. Inhibidores de la óxido nítrico sintasa

Bajo este término se incluye a un conjunto de compuestos capaces de inhibir la actividad de la NOS por actuación en el lugar de unión de los distintos cofactores (hemo, calmodulina, etc.) o cosustratos (L-arginina, BH_4, etc.) (tabla 21-6). De entre todos ellos, los análogos estructurales de la L-arginina, como *N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA)*, *N^G-nitro-L-arginina* (L-NNA) o *N^6-iminoetil-L-lisina* (L-NIL), constituyen el grupo que presenta mayor selectividad. Compiten con la L-arginina por el lugar de unión a la enzima e inducen una inhibición estereospecífica, es decir, los D-enantiómeros carecen de efecto.

Algunos de estos inhibidores han sido ya probados en clínica y han mostrado eficacia, mejorando la hemodinámica asociada a la inflamación y al *shock* séptico. Sin embargo, el papel del NO en estas circunstancias parece extenderse más allá de sus efectos vasculares, puesto que su déficit agrava considerablemente la evolución de dichos procesos. Los efectos

Tabla 21-5 Principales características farmacocinéticas de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5

	Absorción		Distribución		Eliminación		
Fármaco (mg)	$T_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	$t_{1/2}$ (h)	Heces (% total)	Aclaramiento renal (% total)
Sildenafilo (50)	0,83	41	105	96	3,7	80	13
Tadalafilo (10)	2	—	63	94	17,5	92	36
Vardenafilo (10)	1	15	208	95	3,3-3,9	61	5

Tabla 21-6 Inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS)

Lugar de unión a la enzima	Compuestos	Efectos
NADPH, FAD, FMN	Difenileno iodonio	Inhibe la actividad de todas las enzimas que utilizan NADPH
Calmodulina	Trifluoperazina, clorpromazina, EDTA, EGTA	Previenen la unión de la calmodulina a la NOS Quelantes del calcio
BH_4	Diaminopirimidinas, metotrexato 7-nitroindazol	Inhiben la síntesis de BH_4 y previenen la dimerización de la NOS Previenen la unión del BH_4 a la NOS
Grupo hemo	CO, NO, azul de metileno, imidazoles	Inhiben la síntesis de NO, pero no la actividad NADPH diaforasa
L-arginina	L-NNA, L-NMMA, L-NIL, GW274150, 1400 W 7-nitroindazol, aminoguanidina, tiocitrulinas, isotioureas	Previenen la unión de la L-arginina a la NOS

pleiotrópicos de este mediador, unidos a la amplia distribución de las NOS, la superposición de distintas isoformas en una misma célula y la similitud estructural entre ellas, dificultan el éxito terapéutico de la manipulación farmacológica de esta enzima.

III. Factor activador de las plaquetas (PAF)

El factor activador de plaquetas es un mediador fosfolipídico (fig. 21-8) de gran potencia y formado en una diversidad de células, la mayoría implicadas en la respuesta inflamatoria. Al igual que los prostanoides y el NO, el PAF no

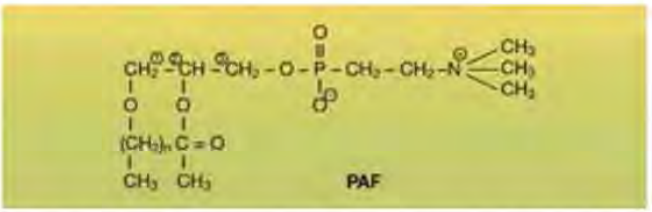


Figura 21-8 Estructura química del factor activador de plaquetas (PAF). El PAF es 1-O-alquil-2-acetil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (n es usualmente 15 o 17).

se almacena en las células, sino que se produce en respuesta a estímulos diversos, como la reacción antígeno-anticuerpo, diferentes autacoides, péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y el propio PAF.

Se han caracterizado dos rutas biosintéticas. Una utiliza un precursor almacenado (1-O-alquil-2-acilglicero-fosfocolina, que, con frecuencia, reviste la forma concreta de alquilaraquidonoil GPC), sobre el cual actúan secuencialmente la fosfolipasa A_2, que da lugar a liso-PAF y libera un ácido libre, que puede ser el ácido araquidónico disponible para las vías de la COX y la LOX, y la acetil transferasa (paso limitante de velocidad), que produce PAF. Existe también una ruta *de novo* cuyo precursor es el alquilisoglicerofosfato sometido a la acción secuencial de la acetil transferasa (produce alquilacetil-GP), la fosfohidrolasa (produce alquilacetil glicerol) y la colinfosfotransferasa, que produce PAF. La inactivación de PAF es realizada por la secuencia PAF-acetil hidrolasa (que produce liso-PAF), seguida de acil transferasa, que regenera el precursor alquilacil-GPC.

El PAF actúa a través de receptores selectivos acoplados a la proteína G, que activan la fosfolipasa C (producción de inositol trifosfato y diacil glicerol) y la fosfolipasa A_2 (producción de prostanoides, tromboxanos y LT). Como su nombre indica, el PAF es un potente estimulador de la agregación y la activación plaquetarias. Tiene importantes acciones proinflamatorias: produce quimiotaxis y agregación de polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos, y la liberación de sus productos. Disminuye la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos, pero aumenta su actividad supresora y su citotoxicidad, así como la producción de TNF.

Es un potente vasodilatador que por vía i.v. produce una disminución de las resistencias periféricas totales, excepto en ciertos territorios, como el coronario, el pulmonar y el renal, donde produce vasoconstricción. Es mil veces más potente que la histamina y la bradiquinina para producir aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fluido. Se lo considera un mediador de la hiperreactividad tardía en asmáticos (broncoconstricción, hipersecreción de moco y edema de pared bronquial). Contrae el músculo liso gastrointestinal y es un potente agente ulcerógeno. El PAF está implicado en la ovulación e implantación, y en el mecanismo del parto.

La actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides es consecuencia, al menos de forma parcial, de su capacidad para disminuir la síntesis de PAF por su efecto inhibidor sobre la actividad de la fosfolipasa A_2 mediada por la génesis de lipocortina. Se han investigado inhibidores selectivos de las enzimas de síntesis de PAF sin resultados de interés clínico por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J 2001;357:593-615.

Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. Pharmacol Rev 2011;63:815-59.

Aoki T, Narumiya S. Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol Sci 2012;33:304-11.

Arif SA, Poon H. Tadalafil: A Long-Acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical Therapeutics 2012;33:993-1004.

Carpenter AW, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: Part II. Therapeutic applications. Chem Soc Rev 2012;41:3742-52.

Cauwels A. Nitric oxide in shock. Kidney International 2007;72:557-65.

Elward KS, Pollart SM. Medical therapy for asthma: updates from NAEPP guidelines. Am Fam Physician 2010;82:1242-51.

Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signalling: from physiology to pathophysiology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2524-31.

Esplugues JV. Nitric oxide as a signalling molecule in the nervous system. Br J Pharmacol 2002;135:1079-95.

Flavahan NA. Balancing prostanoid activity in the human vascular system. Trends Pharm Sci 2006;28:106-10.

Folco G, Murphy RC. Eicosanoid trasncellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. Pharm Rev 2006;58:375-88.

Gatti D, Adami S. Coxibs: a significant therapeutic opportunity. Acta Biomed 2010;81:217-24.

Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nature Rev 2006;5:689-702.

Giulivi C, Kato K, Cooper CE. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption I: cellular physiology. Am J Physiol Cell Physiol 2006;291:1215-31.

Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683-95.

Murphy RC, Gijón MA. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. Biochem J 2007;405:379-95.

Pace-Asciak CR, Reynaud D, Demin P, Nigam S. The hepoxilins. A review. Adv Exp Med Biol 1999;447:123-32.

Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. N Engl J Med 2007;357:1841-54.

Salinas G, Rangasetty UC, Uretsky BF, Birnbaum Y. The cicloxygenase 2 (COX-2) story: it's time to explain, not inflame. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007;12:98-111.

Sarti P, Arese M, Forte E, Giuffrè A, Mastronicola D. Mitochondria and Nitric Oxide: Chemistry and Pathophysiology. Advances in Mitochondrial Medicine 2012;942:75-92.

Schwad JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Curr Opin Pharmacol 2006;6:414-20.

Simmons DL, Botting RM, Hla T. Ciclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin syntehsis and inhibition. Pharm Rev 2004;56:387-437.

Zeilhofer HU. Prostanoids in nociception and pain. Biochem Pharmacol 2007;73:165-74.

Capítulo 22

Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos

E. Morcillo, M.J. Sanz y J. Cortijo

Los mediadores celulares incluidos en este capítulo constituyen un conjunto de sustancias extraordinariamente variadas en su origen, naturaleza y funciones, con un solo punto en común: ser péptidos, polipéptidos o proteínas. Algunas de estas sustancias y de los fármacos que las modifican son verdaderos clásicos en el campo de los autacoides con evidente repercusión terapéutica (p. ej., la angiotensina o los inhibidores de la enzima conversora). En otros casos, se trata de sustancias identificadas más recientemente, cuyo papel en fisiopatología no está aún bien establecido. Por todo ello, la descripción de tantos mediadores en un mismo capítulo puede resultar abigarrada, pero es insoslayable, porque su manipulación farmacológica constituye probablemente la base de vías muy prometedoras en la futura actividad terapéutica.

I. Mediadores peptídicos

A. Angiotensinas

1. Síntesis de angiotensinas

El sistema renina-angiotensina está implicado en la homeostasia cardiovascular y el balance hidroelectrolítico. Participa muy significativamente en la patofisiología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y nefropatía diabética.

El precursor de las angiotensinas es una α_2-globulina plasmática denominada *angiotensinógeno*. Sobre este actúan de modo secuencial varias enzimas (fig. 22-1):

a) *Renina.* La renina humana (glucoproteína de 340 aminoácidos) es una aspartil proteasa cuyo principal sustrato es el angiotensinógeno, sobre el cual actúa, dando origen al decapéptido *angiotensina I*, virtualmente inactivo. El angiotensinógeno es sintetizado y segregado continuamente por el hígado, manteniendo valores circulantes de aproximadamente 1 μM, próximos a la K_m de renina. A su vez, la renina deriva –por acción de una proteasa– de la prorrenina (inactiva), y esta, de una preproenzima. La renina es sintetizada, almacenada y liberada, principalmente, por las células yuxtaglomerulares del riñón. La semivida de la renina circulante es de aproximadamente 15 min.

b) *Enzima conversora o enzima de conversión (ECA).* Es una metaloproteasa de tipo dipeptidil carboxipeptidasa que da origen al octapéptido *angiotensina II*, de gran actividad biológica. La ECA de la especie humana es una macroproteína de 1.278 aminoácidos, con dos sitios activos por molécula y una región para unión de Zn^{2+}. Su localización preferente es el endotelio vascular (sobre todo pulmonar), pero también existe en el plasma y en otros tejidos. La ECA es una enzima con poca especificidad de sustrato, ya que también es activa sobre otros péptidos: bradicinina (cininasa II; v. más adelante), sustancia P y encefalinas.

c) *Angiotensinasas.* Se localizan en el plasma y en los tejidos. La Asp-aminopeptidasa (angiotensinasa A) da lugar a la formación de *angiotensina III*, heptapéptido activo (igual potencia que la angiotensina II como activador de la liberación de aldosterona, pero con escasa actividad hipertensora y estimuladora de la médula suprarrenal). Sobre este péptido actúan otras enzimas no selectivas (aminopeptidasas, endopeptidasas y carboxipeptidasas), que originan restos de escasa o nula actividad. Se ha descrito una endopeptidasa (angiotensinasa B) que hidroliza la angiotensina II en dos tetrapéptidos y que puede ser idéntica a la endopeptidasa neutra 24.11 (v. más adelante).

d) *Vías alternativas.* En la síntesis de angiotensinas existen varias rutas alternativas. En una de ellas, primero actúa la Asp-aminopeptidasa sobre la angiotensina I, dando lugar a la formación del nonapéptido [des-Asp^1] angiotensina I (poco activo) y, sobre este, la ECA produce angiotensina III. Esta vía metabólica solo es significativa en algunos tejidos, como la glándula suprarrenal. Otra ruta alternativa se produce por la actuación de diversas endopeptidasas (endopeptidasa 24.11, metaloendopeptidasa 24.15 o proliendopeptidasa 24.26) o la ECA2, una cinc metaloproteasa que actúa como carboxipeptidasa sobre la angiotensina I, dando lugar a la producción de angiotensina (1-7). Esta vía metabólica adquiere importancia en presencia de inhibidores de la ECA (v. más adelante). Alternativamente, la ECA2 también genera *angiotensina (1-7)* al actuar sobre la angiotensina II. La angiotensina (1-7) ejerce sus acciones interactuando sobre el receptor Mas, pero carece de las actividades propias de la angiotensina II, excepto la liberación de vasopresina y prostaglandinas, e incluso ejerce acciones contrapuestas a las de angiotensina II, como efecto natriurético, vasodilatación y disminución de la resistencia vascular renal (v. cap. 39, apartado I, C). El significado fisiológico de este péptido es poco conocido, aunque tanto la inhibición de la ECA como el bloqueo del receptor AT_1 de angiotensina II aumentan los niveles de angiotensina (1-7). También se ha detectado en varios tejidos la existencia del hexapéptido angiotensina (3-8) (angiotensina IV), cuyo origen metabólico, actividad biológica e importancia fisiológica son inciertas; sin embargo, análogos de angiotensina IV se están desarrollando por su potencial aplicación en la enfermedad de Alzheimer, ya que parece que afecta a las funciones cognitivas. Se ha descrito, asimismo, la posibilidad de formación de angiotensina II por la actuación de otras enzimas tisulares, como catepsina G, quimasa y tonina, pero se ignora la posible relevancia fisiológica de esta vía alternativa.

e) *Sistema renina-angiotensina tisular.* Es importante reconocer que, además del sistema renina-angiotensina plasmático o circulante, existe otro de base local o tisular que tendría una función auto/paracrina. Se han identificado todos los componentes del sistema renina-angiotensina en la pared vascular, el miocardio, el cerebro y otras localizaciones. Sin embargo, la interrelación de ambos sistemas (circulante frente a tisular) y su contribución relativa en condiciones normales y patológicas son poco conocidas, sobre todo en la especie humana.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

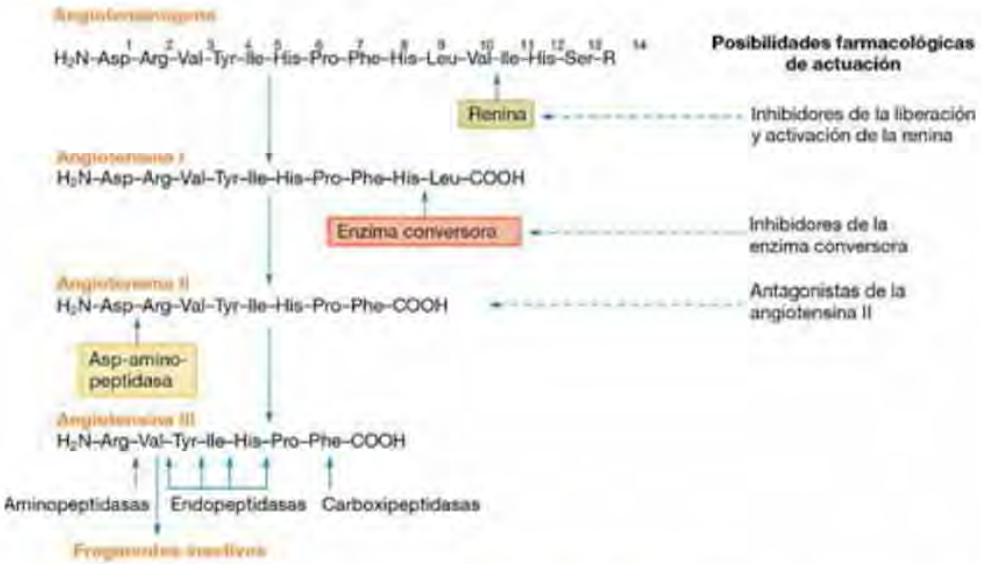


Figura 22-1 Sistema renina-angiotensina. Estructura y síntesis de angiotensinas, papel fisiológico y posibilidades farmacológicas de actuación.

2. Receptor de angiotensina y mecanismo de acción

Existen dos subtipos de receptores para angiotensina II denominados AT_1 y AT_2. Por el receptor AT_1 tiene alta afinidad el antagonista losartán (v. más adelante) y baja el PD123319, y lo contrario es válido para el subtipo AT_2. Ambos receptores han sido clonados y son el producto de los genes *at1* y *at2*, respectivamente. El receptor AT_1 tiene 359 aminoácidos y pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3, tabla 3-3); se han descrito dos isoformas, AT_{1A} y AT_{1B}. Al parecer, la mayoría de los efectos farmacológicos de la angiotensina II están mediados por la activación de los receptores AT_1. El subtipo AT_2, que consta de 363 aminoácidos (con solo el 32% de homología con el subtipo AT_1), presenta una adscripción funcional poco conocida.

El receptor AT_1, a través de la proteína G_q, activa la isoforma β de la fosfolipasa C (PLCβ) disparando así la secuencia inositol-trifosfato, calcio intracelular, unión calcio-calmodulina y activación de ATPasas y cinasas que median la respuesta celular. Asimismo, la activación de PLCβ y fosfolipasa D da lugar a la formación de diacil glicerol y activación de proteincinasa C. En ciertos casos (células cromafines, ganglio simpático o miocardio), la angiotensina II produce despolarización y entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (v. cap. 3).

La activación de los receptores AT_1 también puede estimular la fosfolipasa A_2 y liberar eicosanoides (p. ej., en el riñón). En algunos tejidos (suprarrenal, renal o hepático), el receptor de angiotensina II se encuentra acoplado negativamente a la adenilil ciclasa mediante una proteína G inhibidora (G_i), reduciendo, por lo tanto, la actividad de la proteincinasa A.

Además de las respuestas inmediatas, los receptores AT_1 están implicados en respuestas a largo plazo, por ejemplo, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso vascular y miocardio. Este efecto está mediado por las cinasas de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP-cinasas) (v. cap. 3, apartado II, B, 2) y el aumento de la expresión de protooncogenes como *c-fos* y *c-jun*, que codifican las proteínas FOS y JUN. Estas proteínas forman un heterodímero, la proteína activadora 1 (AP-1), que es un factor de transcripción regulador de varios genes implicados en el crecimiento celular y la formación de proteínas de matriz extracelular (p. ej., colágeno o fibronectina). Asimismo, la activación de AT_1 incrementa la fosforilación de residuos de tirosina en varias proteínas al activar una tirosincinasa soluble (v. cap. 3, apartado II, B, 4). Entre estas proteínas se encuentra la denominada Stat91, otro factor de transcripción que también aumenta la expresión de varios protooncogenes.

Se conocen peor las consecuencias de la activación del subtipo AT_2, en cuanto a sus mecanismos de acoplamiento y transducción de señal. Inhibe, mediante la proteína G_i, una fosfatasa de tirosina y regula canales de potasio; facilita la síntesis de bradicinina y óxido nítrico, e inhibe funciones del canal de Ca^{2+}. El receptor AT_2 se puede unir al AT_1 e inhibirlo. Aunque su existencia en el tejido fetal es amplia, la distribución en el adulto es más restringida y su adscripción funcional es poco conocida.

Existen, probablemente, otros subtipos de receptores para angiotensina II (AT_3, AT_4); se han descrito también receptores específicos para angiotensina (1-7), como es el caso del receptor Mas, cuya activación provoca vasodilatación y efectos antiproliferativos, y angiotensina IV, que interacciona con el receptor AT_4, el cual se colocaliza con el transportador de glucosa GLUT4, que parece que, al activarse, procesa funciones motoras y sensoriales, pero se desconoce todavía la relevancia de sus acciones.

3. Efectos fisiofarmacológicos

3.1. Cardiovasculares

La angiotensina II produce una intensa contracción arteriolar en los territorios renal, cutáneo y esplácnico, con efectos menores en otras localizaciones (cerebral, coronaria, pulmonar y musculatura esquelética) y mínimos en el territorio venoso. El resultado hemodinámico global es el aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión. En base molar, la angiotensina es unas 40 veces más potente que la noradrenalina como hipertensor. La vasoconstricción se debe a la activación de receptores en el músculo liso vascular y a una acción indirecta adrenérgica.

Sobre el corazón ejerce una acción inotropa positiva (en parte directa y en parte consecuencia de la actividad simpática); indirectamente, el aumento de resistencia periférica puede provocar bradicardia refleja y disminución del gasto cardíaco.

La angiotensina II promueve el crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas, y está implicada en la hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca que se presenta en varias patologías.

3.2. Sistema nervioso simpático

A nivel periférico, la angiotensina estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, inhibe su recaptación y facilita la transmisión ganglionar. A nivel central, la angiotensina incrementa la actividad simpática originada en el tronco cerebral por una acción sobre el área postrema.

3.3. Sistema nervioso central

Tanto el precursor como las enzimas del sistema renina-angiotensina están presentes en el sistema nervioso central (SNC), donde la angiotensina desempeña un papel, aún no completamente dilucidado,

como neurotransmisor o neuromodulador. La angiotensina II tiene acción dipsógena al actuar sobre órganos circunventriculares carentes de barrera hematoencefálica. La angiotensina estimula la secreción de vasopresina por acción sobre el núcleo supraóptico del hipotálamo y sobre la hipófisis posterior, y la secreción de ACTH por acción sobre la eminencia media y la hipófisis anterior.

3.4. Riñón y glándulas suprarrenales

La angiotensina II disminuye la excreción urinaria de Na^+ por un efecto directo en el túbulo proximal. Además, la angiotensina II, incluso a dosis que apenas modifican la presión arterial, estimula poderosamente la síntesis (activación de la transformación de colesterol en pregnenolona) y secreción de *aldosterona* por la capa glomerular de la corteza suprarrenal y favorece (influencia trófica o permisiva) la actuación de otros estímulos hormonales o iónicos sobre la liberación de aldosterona. Aunque de menor rango fisiológico, la angiotensina II estimula la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

3.5. Reacción inflamatoria

Se han descrito otras acciones de la angiotensina II que la asemejan a un mediador proinflamatorio. Así, este péptido promueve la infiltración leucocitaria a través de su interacción con el receptor AT_1. También produce la liberación de radicales libres y un aumento de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, como P-selectina y VCAM-1 *(vascular cell adhesion molecule-1)*, así como de la liberación de distintas quimiocinas CXC y CC (v. más adelante). De este modo, la angiotensina II ha sido implicada en la patogenia de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arterioesclerosis e infarto de miocardio, diabetes y nefropatías).

4. Regulación de la formación de angiotensina

La actividad de la renina es el *paso limitante* de la velocidad de síntesis de la angiotensina II. Es lógico que los factores que estimulan la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares sean determinantes de la actividad del sistema renina-angiotensina. Estos factores son:

a) Actividad de *β_1-adrenoceptores* situados en células yuxtaglomerulares: estos receptores son estimulados por la noradrenalina liberada de las terminaciones del sistema simpático que inerva el aparato yuxtaglomerular y por las catecolaminas circulantes. El bloqueo β disminuye la secreción de renina (v. caps. 16 y 17).
b) Actividad de *barorreceptores* situados en arteriolas aferentes glomerulares: la disminución de la presión de perfusión renal dispara la secreción de renina a través de un aumento local de prostaglandinas, mientras que el incremento tensional (estiramiento de los receptores) produce el efecto contrario.
c) Actividad de las células de la *mácula densa,* adyacentes a las células yuxtaglomerulares, sensibles a su entorno iónico y, en concreto, a cambios en la concentración de Cl^-; la depleción de Na^+ incrementa la secreción de renina mediante la formación local de prostaglandinas vía ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa neuronal (NOSn).
d) *Autorregulación local:* la acción directa de la angiotensina II sobre su receptor AT_1 presente en las células yuxtaglomerulares frena la secreción de renina.

5. Significado fisiopatológico e implicaciones terapéuticas

El sistema renina-angiotensina circulante participa en la regulación de la presión arterial a corto plazo mediante el aumento de las resistencias periféricas y a largo plazo con la retención de Na^+ y agua, cooperando así en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. Está implicado en la patogenia de algunas formas de hipertensión (formas con renina alta, como es el caso de la renovascular), y en la reacción del organismo a la administración de fármacos hipotensores y diuréticos, así como en los mecanismos compensadores que se desencadenan durante la insuficiencia cardíaca congestiva (v. caps. 35 y 36) y otras patologías cardiovasculares. Asimismo, el sistema renina-angiotensina interviene en los procesos de remodelación vascular y cardíaca presentes en diversas patologías cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, lo que constituye la base de nuevas indicaciones para la interferencia farmacológica de este sistema (v. más adelante).

Los estudios en animales transgénicos y el análisis genético poblacional han llevado a la conclusión de que algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la hipertensión. Así, determinadas mutaciones específicas en el gen de angiotensinógeno se han asociado a hipertensión esencial, y la presentación de homocigotos para un determinado alelo del gen de la ECA se acompaña de un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La importante contribución de este sistema en diversos estados patológicos induce a modificar o reducir su actividad con fines terapéuticos. Esto se puede conseguir actuando sobre los mecanismos estimuladores de la producción de renina, la acción de la renina sobre el angiotensinógeno, la producción de angiotensina II y la acción de la angiotensina II sobre sus receptores. Adicionalmente se puede modificar la producción de la aldosterona y la acción de esta sobre sus receptores.

6. Inhibidores de la liberación de renina

Son fármacos no selectivos. Tanto los β-bloqueantes, que bloquean el β_1-adrenoceptor en células yuxtaglomerulares, como la α-metildopa y la clonidina, que reducen la actividad simpática central, inhiben la liberación de renina. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir la formación de renina, al inhibir la producción intrarrenal de prostaglandinas.

7. Inhibidores de la actividad de renina

Algunos péptidos análogos estructurales de ciertas zonas del angiotensinógeno producen hipotensión en voluntarios sanos. Los pentapéptidos pepstatina y N-acetil pepstatina inhiben varias proteasas, entre ellas la renina. También se han realizado pruebas con anticuerpos monoclonales antirrenina humana, pero plantean dificultades técnicas.

Los recientes avances en el conocimiento molecular de la renina han permitido obtener inhibidores con interés terapéutico real. Hay tripéptidos y dipéptidos (p. ej., **enalkireno**) con acción hipotensora demostrada en seres humanos por vía intravenosa. En el momento actual, el **aliskireno** es el primer inhibidor de renina de naturaleza no peptídica, activo por vía oral, que se ha comercializado con indicación en el tratamiento de la hipertensión arterial y en otras patologías cardiovasculares y renales (v. cap. 39). Se tolera bien tanto en monoterapia como en terapia combinada, aunque no debe utilizarse en el embarazo.

8. Inhibidores de la enzima conversora o de conversión

8.1. Características farmacológicas

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) constituyen un grupo de gran proyección clínica. El primer inhibidor estudiado, el nonapéptido **teprótido** —encontrado

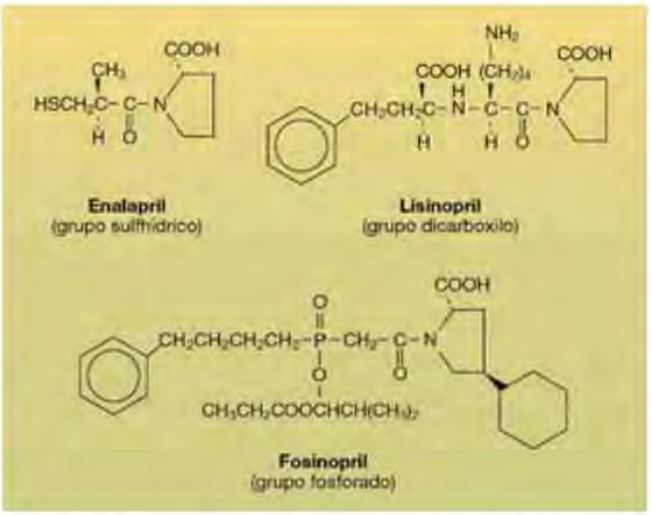


Figura 22-2 Representantes de grupos de inhibidores de la enzima conversora. La hidrólisis del grupo enmarcado en el fosinopril lo convierte en el fármaco activo fosinoprilato.

en el veneno de la víbora *Bothrops jararaca*— administrado por vía intravenosa ya demostró actividad en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad, se dispone de una gran diversidad de compuestos muy activos por vía oral, cuyo prototipo es el dipéptido D-3-mercaptometilpropionil-L-prolina o *captopril* (fig. 22-2).

Los IECA se clasifican en tres subgrupos:

a) Grupo sulfhídrico: **captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril.**

b) Grupo dicarboxilo: **enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, espirapril, perindopril, pentipril, cilazapril.**

c) Grupo fosforado: **fosinopril.**

El principal efecto que se deriva de la inhibición de la ECA es la reducción de la producción de angiotensina II (v. fig. 22-1). Pero la enzima actúa también sobre otros sustratos, como la bradicinina, cuyos niveles aumentan, y la bradicinina, a su vez, aumenta la síntesis de NO y de prostaglandinas; de ahí que todos ellos pueden contribuir al efecto final vascular de los IECA. Además, interfieren procesos de retroalimentación negativa, por lo que, a la larga, aumentan las concentraciones de angiotensina I; y, dado que esta no puede convertirse en la II por estar inhibida la enzima de conversión, su metabolismo se desvía hacia la producción de angiotensina (1-7).

Los efectos cardiovasculares de los IECA, a corto y largo plazo, son complejos y altamente beneficiosos, y se describen con detalle en los capítulos 36 (insuficiencia cardíaca) y 39 (hipertensión arterial). En principio, la eficacia clínica de todos los IECA es similar. Las diferencias estriban en la diversidad de su potencia farmacológica y sus diversas características farmacocinéticas. La mayoría de los productos se administran en forma de profármacos inactivos que son hidrolizados en el hígado y convertidos en el metabolito activo.

Los valores de biodisponibilidad y semivida plasmática se señalan en la tabla 22-1. Como se aprecia en esta tabla, muchos de ellos son profármacos que, al hidrolizarse, se convierten en el producto activo. Salvo en el caso del fosinopril y el espirapril, que se eliminan de forma equilibrada por el hígado y el riñón, el resto lo hace por el riñón y, en buena parte, como principio activo, por lo que su aclaramiento disminuye en caso de insuficiencia renal.

La utilización clínica se detalla en los capítulos 36 y 39.

Tabla 22-1 Características farmacocinéticas de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA)

Fármaco	Principio activo	Biodisponibilidad (%)	$T_{máx}$ (h) (principio activo)	$t_{1/2}$ (h) (principio activo)
Benazepril	Benazeprilato	37	1-2	10-11
Captopril		75	1	2
Cilazapril	Cilazaprilato	60	2	10
Delapril	MI, MIII	67-96	0,5-2	8
Enalapril	Enalaprilato	60	3-4	1,1
Espirapril	Espiraprilato	45	2-3	40
Fosinopril	Fosinoprilato	36	3	11,5
Imidapril	Imidaprilato	42	7	7-9
Lisinopril		30	6	12
Moexipril	Moexiprilato	13	1,5	2-12
Perindopril	Perindoprilato	75	3-7	Bifásica: 3-10; 30-120
Quinapril	Quinaprilato	60	2	Bifásica: 2; 25
Ramipril	Ramiprilato	50-60	3	Trifásica: 2-4; 9-18; >50
Trandolapril	Trandolaprilato	70	4-10	10
Zofenopril	Zofenoprilato	100	1,5	5,5

8.2. Reacciones adversas

En general, los IECA son muy bien tolerados, a corto y largo plazo. En pacientes con alta actividad de renina o con depleción sódica, la primera dosis puede producir un fuerte descenso de la presión arterial. Pueden producir retención de K^+ en pacientes con insuficiencia renal, o en quienes están recibiendo diuréticos ahorradores de potasio, β-bloqueantes o antiinflamatorios no esteroideos. Al inhibir el tono constrictor de la arteriola eferente del glomérulo renal, pueden producir insuficiencia renal en quienes presentan estenosis bilateral de la arteria renal. Provocan tos en el 5-20% de los pacientes, debido a acumulación de bradicinina, sustancia P o prostaglandinas.

Su administración está contraindicada en el embarazo, en particular durante el segundo y tercer trimestres, porque pueden provocar diversas alteraciones en el feto. Aparece angioedema en el 0,1-0,5% de los casos, localizado casi siempre en las vías respiratorias superiores y rara vez en el intestino. De forma ocasional producen erupciones dérmicas, glicosuria, hepatotoxicidad, proteinuria, disgeusia y neutropenia.

9. Antagonistas de la angiotensina II

La modificación de la molécula peptídica de la angiotensina II originó compuestos que, como la **saralasina** o [Sar^1, Val^5, Ala^8] angiotensina, mantenían afinidad por el receptor AT_1, pero con menor eficacia intrínseca (agonistas parciales). Posteriormente se introdujo el primer antagonista no peptídico del receptor AT_1 (ARA-II), el **losartán**, con buena afinidad por el receptor, nula actividad intrínseca y buena absorción oral (fig. 22-3). Derivados suyos son los sartanes, con el siguiente orden de afinidad relativa por el receptor: **candesartán = omesartán > irbesartán = eprosartán > telmisartán = valsartán** > losartán.

Las consecuencias del bloqueo selectivo AT_1 no son idénticas a las producidas por los IECA. Estos aumentan la concentración de otros sustratos de la enzima de conversión, como ya se ha indicado, mientras que los ARA-II no lo hacen y, quizá por ello, no producen tos ni angioedema. Los IECA pueden elevar las concentraciones de angiotensina (1-7) más que los ARA-II, y estos permiten la activación de receptores AT_2; los ARA-II consiguen mayor inhibición de la actividad AT_1 que los IECA, porque inhiben la acción de la angiotensina II independientemente de su vía de síntesis.

Su biodisponibilidad es moderada; se unen intensamente a proteínas y, en general, su semivida plasmática oscila entre 5 y 15 h (tabla 22-2). En caso de insuficiencia renal, es conveniente reducir las dosis de candesartán, losartán y olmesartán.

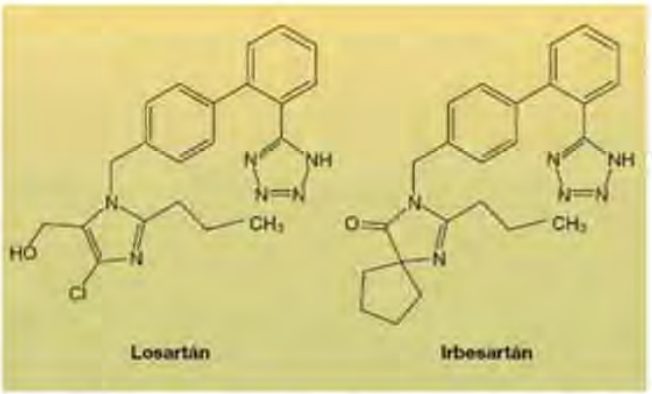


Figura 22-3 Fármacos representativos de antagonistas no peptídicos de la angiotensina II. Irbesartán: semivida prolongada; losartán: semivida corta.

La utilización de los ARA-II en las enfermedades cardiovasculares se explica en los capítulos 36 y 39.

Sus reacciones adversas son muy moderadas. A diferencia de los IECA, no provocan tos ni angioedema, pero, al igual que ellos, no se deben administrar a partir del segundo trimestre de embarazo, son peligrosos en pacientes muy dependientes de renina y pueden incrementar las concentraciones de K^+ cuando se asocian a diuréticos ahorradores de dicho ión.

B. Cininas

1. Estructura, síntesis y degradación

Las *cininas* son péptidos derivados de los *cininógenos* (α_2-globulinas de síntesis principalmente hepática) por la acción de las *calicreínas* (serina-proteasas específicas). Existe un cininógeno de alto (110 kD, plasmático) y otro de bajo (70 kD, tisular) peso molecular. También existen dos tipos de calicreína, la plasmática (36 kD) y la tisular (páncreas, riñón, glándula salival, etc.), de menor tamaño molecular (29 kD).

La calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para producir el nonapéptido *bradicinina*. La calicreína tisular puede actuar sobre los cininógenos de alto y bajo tamaño molecular, dando lugar al decapéptido *calidina* o Lys-bradicinina (fig. 22-4).

La actividad de la calicreína surge por la acción de proteasas sobre *precalicreínas* inactivas. La precalicreína plasmática circula formando un complejo 1:1 con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La proteasa que activa la precalicreína plasmática es el factor Hageman. A su vez, este factor

Tabla 22-2 Características farmacocinéticas de los antagonistas de AT_1

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)	$t_{1/2}$ (h)
Candesartán cilexetilo	40	7	99	9
Eprosartán	13	13	98	5-9
Irbesartán	60-80	53-93	20	15
Losartán	25-35	35		6-9
Olmesartán medoxomilo	25	16-29	99,7	10-15
Telmisartán	50	500	99,5	> 20
Valsartán	23	17	94-97	9

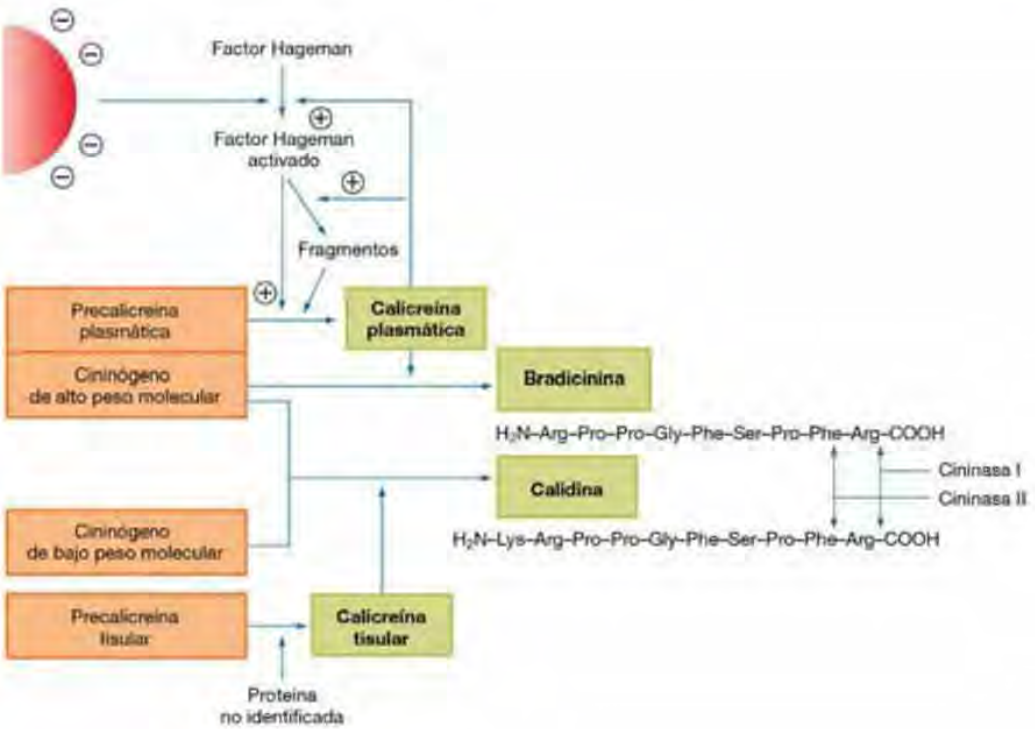


Figura 22-4 Sistema calicreína-cininas. Estructura y síntesis de cininas. El factor Hageman es activado por contacto con una superficie cargada negativamente.

se activa por contacto con superficies moleculares cargadas negativamente (p. ej., colágeno, lipopolisacáridos bacterianos, heparina, productos plaquetarios y depósito de uratos). También la calicreína puede activar el factor Hageman, cerrando así un mecanismo de retroalimentación. No se ha identificado la proteasa que activa la precalicreína tisular.

A su vez, el mecanismo promotor de la cascada de las cininas está vinculado a otros procesos biológicos. Así, el factor Hageman es un componente de la coagulación intrínseca (factor XII) (v. cap. 45), y la calicreína puede activar la cascada del complemento y la fibrinólisis al convertir el plasminógeno en plasmina (v. cap. 45).

La formación de cininas está controlada por varios sistemas. El primero está constituido por los inhibidores plasmáticos de proteasas (la α_2-macroglobulina, el inhibidor del primer componente activado del complemento y la α_1-antitripsina). El otro mecanismo de control del sistema reside en su rápida degradación, mostrando una semivida plasmática muy corta (de alrededor de 15 s). De este eficiente proceso se encargan enzimas poco selectivas: las *cininasas I* y *II*. La cininasa I da lugar a las des-Arg-cininas, sin actividad biológica, excepto en condiciones de lesión tisular. La actividad de la cininasa II, que origina productos inactivos, radica en dos enzimas de amplia distribución: *a)* la ECA y *b)* la endopeptidasa neutra 24.11, también activa sobre la sustancia P, el péptido natriurético auricular, la encefalina (encefalinasa), la neurotensina y otros péptidos.

2. Mecanismo de acción

Los perfiles farmacológicos de la bradicinina y la calidina son semejantes. La acción de las cininas se ejerce por dos tipos de receptores: B_1 y B_2. El receptor B_2 se expresa de forma constitutiva y media la mayoría de los efectos de la bradicinina y la calidina. Este receptor pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, y su estimulación activa la fosfolipasa C, la proteincinasa C y la fosfolipasa A_2 (v. cap. 3, tabla 3-3). El receptor B_1 tiene mayor afinidad por des-Arg-cininas que por la propia bradicinina, siendo su expresión inducible por lesión tisular o inflamación.

3. Efectos farmacológicos y papel en fisiopatología

Las cininas son potentes vasodilatadoras. Esta dilatación se ejerce principalmente sobre las arteriolas (receptor B_2) en la circulación muscular esquelética, renal, cutánea, esplácnica, coronaria y cerebral, mientras que en las grandes arterias de conducción y las grandes venas se produce contracción (receptor B_1). Las cininas producen también relajación de vénulas (receptor B_2). La dilatación de los vasos de resistencia implica un descenso de la presión arterial sistémica y taquicardia refleja (no hay estimulación cardíaca directa). Las cininas —junto con otros mediadores— se han implicado en el ajuste circulatorio (p. ej., cierre del conducto arterial y vasoconstricción umbilical) del recién nacido. La relajación del músculo liso vascular por cininas (receptor B_2) es dependiente de endotelio, es decir, implica la liberación de NO (v. cap. 21) y prostanoides. En la microcirculación (capilares y vénulas poscapilares), las cininas aumentan la permeabilidad vascular (receptores B_2) por contracción de células endoteliales y producen edema.

Los efectos de las cininas sobre el músculo liso extravascular varían según la especie. En la especie humana producen broncoconstricción, sobre todo en personas asmáticas.

Las cininas estimulan intensamente las terminaciones nerviosas sensoriales (receptores B_2), donde producen despolarización; por consiguiente, causan dolor y evocan reflejos nociceptivos. Existen también receptores de bradicinina en los ganglios sensoriales y la médula espinal.

La activación de receptores de cininas en el túbulo colector incrementa el transporte electrogénico de Cl^-. A su vez, la aldosterona aumenta la concentración de calicreína en el riñón. Estas acciones sugieren un papel de las cininas en la regulación local de la función renal.

A pesar de sus acciones vasculares y sobre el equilibrio hidroelectrolítico, no está claro el papel de las cininas en la homeostasia de la presión arterial. En cambio —aunque mal conocido—, parece evidente que desempeñan un papel en la nocicepción y la inflamación. Numerosos datos experimentales sugieren la implicación de las cininas en la rinitis (alergia e infección por rinovirus), el angioedema hereditario (donde se ha descrito un déficit del inhibidor del primer componente activado del complemento), la gota (inflamación por depósitos de uratos) y el *shock* endotóxico. El hallazgo de que la

cininasa II (endopeptidasa neutra 24.11) es idéntica al antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común añade una nueva dimensión al papel de las cininas en patología.

4. Manipulación farmacológica

4.1. Inhibición de la actividad de la calicreína

La **aprotinina** es un péptido de 58 aminoácidos obtenido de la parótida y el pulmón bovinos, inhibidor competitivo de varias proteasas (calicreína, tripsina, plasmina y algunos factores de la coagulación). Inactiva por vía oral, su semivida por vía parenteral es corta (unos 150 min). Se ha utilizado en el tratamiento de la pancreatitis aguda, el síndrome carcinoide, en hemorragias por fibrinólisis patológica y en ciertos tipos de *shock*, pero su eficacia clínica no está totalmente establecida. Aunque ha sido empleado para evitar la pérdida de sangre que habitualmente ocurre en cirugía cardíaca que requiere *by-pass* cardiopulmonar, su uso se ha interrumpido, ya que parece aumentar la mortalidad y la morbilidad renal. Un nuevo inhibidor de la calicreína, **ecallantida,** ha sido aprobado por la FDA en el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario en adultos.

4.2. Antagonistas de los receptores de las cininas

Se dispone de péptidos antagonistas selectivos de los receptores B_2. El mejor estudiado es el **icatibant,** que tiene aplicaciones potenciales en alergopatías, el tratamiento del angioedema, el síndrome carcinoide y la pancreatitis aguda. Actualmente está aprobado su uso en el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario en adultos. Los antagonistas selectivos de B_1 pueden resultar útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y el dolor neurogénico, aunque, por el momento, ninguno ha alcanzado uso clínico.

C. Endotelinas

1. Producción de endotelinas

El endotelio vascular humano produce un péptido de 21 aminoácidos (fig. 22-5) denominado endotelina 1 (ET-1), uno de los más potentes vasopresores conocidos. La ET-1 deriva de un precursor inactivo (*big* ET-1) por la acción de una metaloproteasa neutra caracterizada como endopeptidasa muy atípica, la *enzima conversora de la endotelina.* Este precursor deriva, a su vez, de una preproendotelina de 212 aminoácidos. En la especie humana se han aislado los isopéptidos ET-2 y ET-3. La ET-1 es la única endotelina presente en células endoteliales y se expresa también en una gran variedad de tejidos; la distribución de ET-2 es más restringida (riñón e intestino); la ET-3 se expresa en el cerebro, el pulmón, el intestino y la glándula adrenal. Parece que las endotelinas son reguladas por cambios en la transcripción génica en respuesta a una amplísima variedad de estímulos físicos (desgarro o tensión) y químicos (hipoxia, endotoxina, trombina, adrenalina, angiotensina II y citocinas).

2. Receptores de endotelina

Se han identificado dos subtipos de receptores a la endotelina, ET_A (rango de afinidad: ET-1 = ET-2 > ET-3) y ET_B (ET-1 = ET-2 = ET-3). Estos receptores tienen una amplia distribución (corazón, pulmón, riñón, cerebro, hígado, intestino, placenta y útero). El primero se expresa en el músculo liso vascular causando vasoconstricción, mientras que el segundo, aunque en el músculo liso vascular produce vasoconstricción, provoca vasodilatación de origen endotelial y aclaramiento de la ET-1 circulante. El receptor de endotelina está acoplado a la proteína G, activando la fosfolipasa C, la proteincinasa C y mitogénesis (ET_A), y la fosfolipasa A_2 (ET_B) (v. tabla 3-3).

3. Significado fisiológico y patológico

La ET-1 es vasoconstrictora en la mayoría de las zonas vasculares estudiadas. Las concentraciones plasmáticas de ET-1 en voluntarios sanos son muy bajas, por lo que puede considerarse que actúa localmente. La ET-1 genera la proliferación de músculo liso vascular en la subíntima, una acción que sugiere su implicación en la aterogénesis. Es posible que el aumento de la ET-1 sea importante en la vasoconstricción umbilical del recién nacido.

Además de acciones vasculares directas, la ET-1 modula la transmisión adrenérgica y colinérgica, y está implicada en el reflejo quimiorreceptor arterial. Debido a la amplia distribución de receptores, es probable que la ET-1 tenga funciones en diversos órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso. Se ha descrito inmunorreactividad de tipo endotelina en macrófagos y monocitos, lo que sugiere su implicación en la inflamación.

Se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de ET-1 en el infarto agudo de miocardio y la angina vasoespástica, el *shock* cardiogénico y endotóxico, la hemorragia subaracnoidea, la insuficiencia renal aguda, episodios agudos de asma y algunos tipos de cáncer. También se ha implicado a la endotelina en la hipertensión pulmonar hipóxica crónica, la granulamatosis de Wegener y el hemangioendotelioma.

El perfil farmacológico de la ET-2 es semejante al de la ET-1; en cambio, la ET-3 posee débil actividad vasoconstrictora y antiagregante plaquetaria. La carencia de inhibidores y antagonistas altamente selectivos hace difícil precisar el papel de las diferentes endotelinas en fisiopatología.

4. Manipulación farmacológica

Es prematuro definir áreas donde la actuación pueda tener interés terapéutico. La patología vascular es una buena candidata, pero no necesariamente la única. Hay dos formas posibles de intervención:

a) Inhibidores de la enzima conversora de endotelina; un inhibidor relativamente selectivo, el **fosforamidón,** disminuye la presión arterial en ratas normotensas e hipertensas.
b) Antagonistas selectivos de receptores a endotelina. El **bosentán,** un antagonista mixto ET_A/ET_B, se recomienda en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (v. cap. 39, apartado II, B, 3). Asimismo, se encuentran ya comercializados los antagonistas selectivos del receptor ET_A, **ambrisentán** y **sitaxentán,** para la misma indicación. Finalmente, el **atrasentán,** otro antagonista selectivo ET_A, se ha estudiado en el carcinoma de próstata y en otros tipos de cáncer.

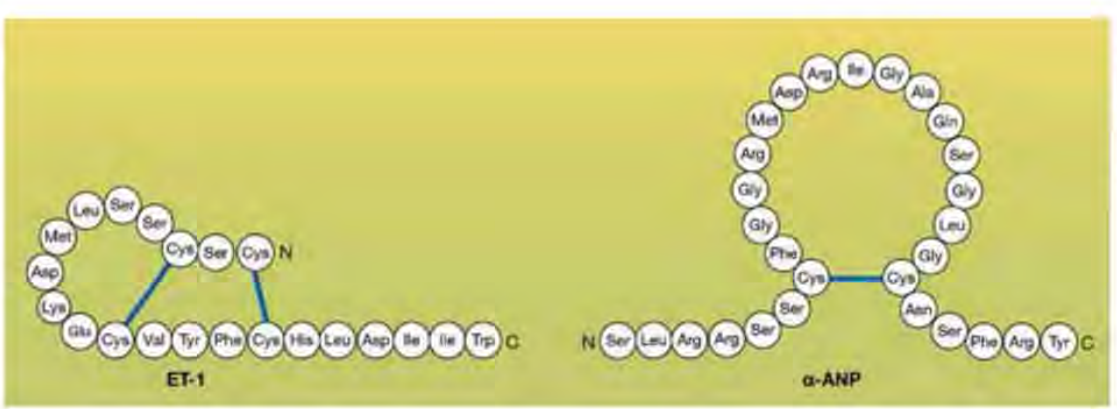


Figura 22-5 Estructura química de la endotelina 1 (ET-1) y del péptido natriurético auricular (α-ANP). Las líneas de unión entre residuos de cisteína en la ET-1 y el ANP indican puentes disulfuro.

D. Atriopeptinas y otros péptidos

1. Introducción

Las atriopeptinas son un grupo de péptidos dotados de un anillo de 17 aminoácidos cerrado por un puente disulfuro (esencial para su actividad biológica), pero con diferencias en los aminoácidos del extremo N-terminal. El más interesante en nuestro ámbito es el péptido natriurético auricular humano (α-ANP), que tiene 28 aminoácidos (v. fig. 22-5) y que deriva de un precursor (pro-ANP). Inicialmente se localizó en miocitos auriculares, pero se ha demostrado su amplia distribución en vasos, pulmón, médula suprarrenal y SNC (péptido natriurético cerebral [BNP]).

Se han descrito dos tipos de receptores (ANP_A y ANP_B) por los que el α-ANP tiene afinidad similar y cuya activación promueve la formación de GMPc (v. cap. 3). Un tercer tipo de receptor (ANP_C) es biológicamente inactivo, pero vehicula el acceso de ANP al interior celular, donde es degradado por enzimas lisosomales. Además de este mecanismo, la endopeptidasa neutra 24.11 degrada el ANP.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

El ANP inhibe la recaptación de Na^+ en el túbulo proximal y disminuye la reabsorción de Na^+ y agua en los túbulos colectores medulares. Así pues, es natriurético y diurético sin modificar la eliminación de K^+. Asimismo, es vasodilatador e inhibe la producción de renina y aldosterona.

En el SNC destaca su presencia en núcleos relacionados con el control de la ingesta de agua y la inhibición de la secreción de vasopresina.

A pesar de este conjunto de acciones, no se considera que el α-ANP circulante sea un regulador fisiológico del equilibrio hidroelectrolítico. Sus concentraciones plasmáticas están elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y determinados casos de hipertensión esencial.

3. Aplicaciones terapéuticas

El propio ANP tiene interés potencial como diurético, ya que es un intenso natriurético sin pérdida de potasio y es capaz de deprimir el sistema renina-angiotensina; sin embargo, no tiene uso clínico. Otra alternativa es el bloqueo de los receptores ANP_C o la inhibición de la endopeptidasa neutra, con el fin de incrementar el efecto del ANP endógeno. La indicación clínica de estos inhibidores sería como diuréticos y en la insuficiencia cardíaca.

II. Citocinas

1. Características generales

Se denominan *interleucinas* los autacoides de carácter polipeptídico que desempeñan un papel en la respuesta inmunológica, la reacción inflamatoria y la hemopoyesis. El origen celular de las interleucinas es muy diverso. Las producidas por linfocitos T y monocitos activados por estimulación antigénica se denominaron *linfocinas* y *monocinas*, respectivamente. La complejidad de sus acciones intercelulares sobre los diversos tipos de leucocitos —y no solo de linfocitos y monocitos— justifica la denominación de *interleucinas*. El hallazgo de que algunas de ellas sean producidas por otros tipos celulares y puedan actuar sobre ellos (células endoteliales y epiteliales, fibroblastos, astrocitos, etc.) ha conducido a la denominación más genérica y preferible de *citocinas*. Las citocinas se pueden dividir en cuatro grandes grupos: interleucinas, quimiocinas, interferones y factores estimulantes de colonias.

Se trata de hormonas locales genuinas (sistema auto/paracrino), aunque algunas tienen, además, una función endocrina. Se han descrito más de 100 citocinas con escasa relación estructural entre ellas, aunque, por lo general, son moléculas monocatenarias de 8 a 25 kD. Algunas citocinas son glucoproteínas. No están preformadas, sino que su síntesis se induce en respuesta a estímulos activadores, se liberan y actúan sobre receptores específicos de membrana celular, cuya expresión es también a veces un fenómeno transitorio de *regulación al alza*. Las citocinas ejercen su actividad de un modo secuencial, coordinado, y están sometidas a una compleja interregulación destinada a mantener la homeostasia de procesos de proliferación, diferenciación y reparación celulares.

No es posible, en el reducido espacio de este capítulo, sintetizar un campo en intensa expansión como es el de las citocinas. Las hemos agrupado por su origen, es decir, por el tipo celular que de forma principal —pero no exclusiva— contribuye a su producción y por algunas de sus características, para exponer a continuación sus receptores específicos e indicaciones terapéuticas. Es recomendable la consulta de bibliografía especializada.

2. Citocinas derivadas de monocitos

El «sistema de fagocitos mononucleares» tiene una amplia distribución (monocitos, macrófagos tisulares, células de Kupffer, células mesangiales renales, etc.) y una diversidad de funciones, desde la fagocitosis hasta fenómenos inmunitarios complejos, como es el hecho de que los monocitos sean una de las células presentadoras de antígeno (APC) a los linfocitos T. Los monocitos activados liberan una diversidad de factores que participan en la respuesta inflamatoria y en la lesión tisular: enzimas lisosómicas, radicales libres, mediadores lipídicos (eicosanoides y factor activador de plaquetas [PAF]) y varias citocinas.

La interleucina 1 **(IL-1)** es un polipéptido (~17 kD) con dos formas, IL-1α (unida a célula) e IL-1β (soluble y predominante en fluidos biológicos). También existe un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Aunque la fuente principal de IL-1 es el macrófago activado, es producida, asimismo, por otros muchos tipos celulares en respuesta a lesión tisular, infección o *challenge* antigénico. La IL-1 tiene una gran diversidad de funciones biológicas, ya que la mayoría de células de nuestro organismo puede expresar receptores para esta citocina. Así, la IL-1 es primordial en la respuesta inmunitaria (mitógeno de linfocitos T y B; v. fig. 24-1) e inflamatoria, tanto local (promueve la síntesis de mediadores lipídicos, óxido nítrico y otras citocinas, y de moléculas de adhesión leucocitaria), como sistémica (estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, causa neutrofilia y fiebre).

En el factor de necrosis tumoral **(TNF)** existen dos formas, α y β, esta última denominada también *linfotoxina*, produce prostanoides, citocinas y moléculas de adhesión en células endoteliales, es quimiotáctico de neutrófilos y macrófagos, y activa fibroblastos. La **IL-6** (19-30 kD) es un mediador inflamatorio que funciona también como hormona circulante (pirógeno y proteínas de fase aguda) y está implicada en la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, así como en la hemopoyesis. Los macrófagos producen, asimismo, un factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos **(G-CSF)** (v. cap. 46).

3. Citocinas derivadas de linfocitos

La activación de determinadas subpoblaciones de linfocitos T (colaboradores, *helper* o $CD4^+$) por estimulación antigénica da lugar a la producción de una diversidad de citocinas. La mejor estudiada es la **IL-2** (~15 kD), que causa expansión clonal de linfocitos T específicos para el antígeno, constituyendo así un punto clave en la respuesta inmunológica (v. cap. 24). Además, tiene actividad sobre linfocitos B, linfocitos citolíticos (conocidos también como *natural killer cells*) y monocitos. La **IL-4** (~15 kD) genera la proliferación y maduración de linfocitos B, y el crecimiento y activación de linfocitos T (diferenciación de células T_H2). La **IL-5** (~20 kD) es una citocina T_H2 y un factor activador de eosinófilos. Los linfocitos T también producen IL-6, TNF-β, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos **(GM-CSF)** (v. cap. 46, apartado III), e interferón-γ.

4. Factores quimiotácticos

Estos mediadores son parte esencial del fenómeno de atracción o reclutamiento celular que tiene lugar en el área donde se ha producido lesión tisular e inflamación. Cabe citar los mediadores lipídicos, como leucotrieno B_4, 15-HETE y PAF (v. cap. 21), componentes del complemento (C5a), los *factores quimiotácticos de eosinófilos* (ECF-A) y un grupo de citocinas denominadas **quimiocinas.**

Se han descrito unas 50 quimiocinas o citocinas quimiotácticas de naturaleza peptídica (70-130 aminoácidos), que se distribuyen en cuatro subfamilias en relación con el número y la distribución de los residuos cisteína presentes en la porción aminoterminal; así, son denominadas C, CC, CXC y CX_3C. Se caracterizan por manifestar actividad quimiotáctica selectiva para distintos subtipos celulares. Las quimiocinas CXC (p. ej., **IL-8** o CXCL8) tienen preferencia por los neutrófilos. Los miembros de la subfamilia CC presentan, principalmente, actividad quimiotáctica sobre subpoblaciones leucocitarias no neutrofílicas, aunque hay excepciones. La subfamilia C está compuesta por dos miembros y la fractalquina (CX_3CL1) es la única quimiocina de la subfamilia CX_3C. Las quimiocinas no solo están implicadas en la inflamación aguda y crónica, sino también en mielopoyesis, la angiogénesis y la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana.

5. Otras citocinas

Los **interferones** (IFN) son proteínas generadas por la infección vírica y otros estímulos. Se han descrito tres clases: IFN-α (19,5 kD), IFN-β e IFN-γ (40-50 kD). Casi cualquier célula puede producir IFN-α e IFN-β (macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, etc.) a diferencia de IFN-γ, de producción restringida a linfocitos T activados por antígeno. Todos los interferones tienen actividad antivírica y antitumoral. Además, el IFN-γ tiene un papel central en el control de la respuesta inmunológica (v. caps. 24, 59 y 68).

Algunas interleucinas tienen un carácter inhibidor; así, la IL-10 inhibe la producción de varias citocinas y la expansión clonal de linfocitos T. También se ha descrito la existencia de otras interleucinas, desde la **IL-11** a la **IL-35.** El factor de crecimiento y transformación β **(TGF-β)** regula procesos de reparación (fibroblastos) y angiogénesis, pero posee actividad inhibidora de funciones inmunológicas y hemopoyéticas. Como se ha indicado, existen factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), macrófagos (M-CSF) y de ambos tipos celulares (GM-CSF) que se describen con más detalle en el capítulo 46. Además, existe una diversidad de *factores de crecimiento* que también se consideran citocinas y parecen estar implicados en la patogenia de la arterioesclerosis, el asma o algunos tipos de cáncer.

6. Receptores de citocinas

Los efectos de las citocinas están mediados por la activación de receptores específicos, algunos de los cuales ya han sido clonados. Los receptores de citocinas se agrupan en varias «superfamilias» por homología estructural. La superfamilia inmunoglobulina agrupa, entre otros, los receptores para IL-1 y M-CSF. La superfamilia hemopoyetina, a la que pertenece el receptor de eritropoyetina, incluye los receptores para IL-2, IL-4, IL-5, interferones, G-CSF y GM-CSF. Los receptores de IL-6 tienen características propias de estas dos superfamilias. Los receptores del TNF constituyen una familia diferente. Los receptores para quimiocinas forman parte de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (v. cap. 3, tabla 3-3).

Los mecanismos de transducción intracelular no están bien dilucidados. En varios casos se produce la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear κB (NFκB) y el AP-1. En otros, se produce a través de proteína G la activación de PLCβ, fosfolipasa D y proteincinasa C.

7. Implicaciones terapéuticas

Se espera que el impacto clínico derivado del creciente conocimiento de las citocinas sea considerable, aunque, en la actualidad, solo es posible ofrecer un número escaso de aplicaciones terapéuticas.

El grupo más desarrollado en cuanto a utilización terapéutica es, sin duda, el de los **interferones.** El IFN-α_{2A} y el IFN-α_{2B} se utilizan en algunas leucemias (tricoleucemia, leucemia mieloide crónica), en el linfoma cutáneo de células T, en el linfoma folicular, en el sarcoma de Kaposi asociado al sida, en el tratamiento de las hepatitis crónicas activas B y C, en el melanoma y en el cáncer renal avanzado (v. caps. 59 y 68). El IFN-β_{1A} y el IFN-β_{1B} resultan activos en el tratamiento de la hepatitis crónica y en la esclerosis múltiple (v. caps. 24 y 68). El INF-γ_{1B} se utiliza en la granulomatosis crónica, pero también podría tener actividad en la hepatitis, la leishmaniasis y la lepra. El **G-CSF** (en sus diversas formas, *filgrastim, lenograstim* y *pegfilgrastim*) y el **GM-CSF** *(molgramostim)* (v. cap. 46) se prescriben en la recuperación de neutropenias producidas por quimioterapia y radioterapia, y también de origen inmunológico, congénitas e idiopáticas.

La IL-2 **(aldesleucina)** tiene actividad inmunomoduladora y antineoplásica, y se utiliza en el tratamiento del cáncer renal (v. cap. 59), mientras que los anticuerpos monoclonales antagonistas de la IL-2 **(daclizumab** y **basiliximab)** se emplean en el control del rechazo de órganos trasplantados (v. cap. 24, apartado III, 3). El TNF-α recombinante **tasonermina** presenta actividad clínica como antitumoral e inmunomodulador, y los antagonistas de TNF-α, **etanercept, infliximab** y **adalimumab,** se aplican en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn (v. caps. 23, apartado II, B y 44). El anticuerpo monoclonal **trastuzumab,** que se une al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, ha sido introducido en el tratamiento del cáncer de mama (v. cap. 59, apartado IX). El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (v. más adelante), cuyo uso se ha aprobado en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. El **imiquimod** es un fármaco con actividad antivírica y antitumoral a través de la formación de interferones, TNF-α, IL-2 y otras citocinas en células del sistema inmunitario. La IL-1ra, así como fármacos que inhiben la síntesis (inhibidores de la enzima conversora de IL-1β) y la liberación de IL-1, tienen actividad potencial como antiinflamatorios. La **anakinra** (IL-1ra recombinante humano [rhu-Ilra]) tiene aplicación en el tratamiento de la artritis reumatoide (v. cap. 23, apartado II, B, 1). Es evidente que la disponibilidad de interleucinas recombinantes y el hallazgo de antagonistas selectivos permitirán mayores aplicaciones terapéuticas en este campo en un próximo futuro.

III. Mediadores en la angiogénesis

1. Desarrollo de los vasos sanguíneos

La neoformación de vasos sanguíneos es un proceso que facilita la irrigación indispensable de los tejidos y órganos que se desarrollan y se renuevan, de los tejidos que se injertan en un trasplante o de los que se ven privados de circulación como resultado de una obstrucción sanguínea. Pero, al mismo tiempo, la neoformación de vasos facilita el desarrollo, crecimiento y arraigue de tejido tumoral o la multiplicación de vasos en tejidos cuyo exceso entorpece la función, como es el caso de la mácula o la retina del ojo.

Se debe diferenciar entre vasculogénesis y angiogénesis. La *vasculogénesis* es la diferenciación *in situ* de precursores de células endoteliales tal como ocurre en el desarrollo del embrión. La *angiogénesis,* en cambio, es la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante brotes nuevos o mediante división de antiguos vasos: es el proceso por el que una red vascular se va refinando y adaptando a sí misma. Así ocurre, por ejemplo, en los procesos fisiológicos del ciclo reproductivo femenino, del crecimiento del cabello, de la cicatrización de las heridas y, quizás, de la regulación de la presión arterial.

Pero también observamos angiogénesis en situaciones patológicas: la degeneración macular, las retinopatías proliferativas (p. ej., la retinopatía diabética), el cáncer, la psoriasis o la artritis reumatoide.

La angiogénesis es un proceso complejo que requiere la acción coordinada de múltiples factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular, que aparece como respuesta a la hipoxia y a otros estímulos, con el objeto de aliviar la isquemia tisular. Para que la cascada angiogénica se ejecute con éxito, se necesita la influencia recíproca de un conjunto de factores que promueven e inhiben el crecimiento. Existen varios activadores de los factores angiogénicos, los cuales son liberados en el tejido local, activan las células endoteliales y les lanzan señales para conseguir la migración, la proliferación y la diferenciación hasta conseguir la formación capilar. En sentido inverso, existen *inhibidores de la angiogénesis* que equilibran los factores proangiogénicos. Entre estos inhibidores se encuentran la trombospondina, la angiostatina, la endostatina y el factor pigmento derivado del endotelio (PEDF). Como *activadores de la angiogénesis* se encuentran las familias del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los factores de crecimiento transformantes (TGF-α y TGF-β, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la angiopoyetina 1 y la angiopoyetina 2.

2. Factor de crecimiento del endotelio vascular A y sus implicaciones terapéuticas

Aunque existen varios reguladores potenciales de la angiogénesis, parece que la señalización producida por VEGF-A representa el paso crítico limitante de la velocidad. El VEGF-A es esencial tanto para la vasculogénesis como para las angiogénesis embrionarias, de modo que la inactivación de incluso un solo alelo de su correspondiente gen provoca la muerte del embrión. Dentro de la familia del gen VEGF-A hay otros miembros, como son el VEGF-B, el VEGF-C, el VEGF-D y el factor de crecimiento placentario, que parecen desempeñar un papel más limitado en la angiogénesis.

El VEGF-A es una glucoproteína homodímera a la que se fija la heparina, y es específica de las células endoteliales de los vasos. Induce angiogénesis, permeabilidad vascular y linfangiogénesis. Además, impide la apoptosis mediante expresión de factores antiapoptósicos. Los vasos recién formados muestran inicialmente una marcada dependencia del VEGF-A, lo que no ocurre en los vasos ya bien formados. El VEGF-A es regulado por la hipoxia, merced al papel desempeñado por la transcripción del factor inducido por hipoxia (*Hypoxia-Inducible Factor* [HIF]). En la especie humana se han identificado al menos cuatro isoformas principales, que son producidas por corte y empalme del gen humano VEGF-A situado en el cromosoma 6p21.3: $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{189}$ y $VEGF_{206}$. Todas las isoformas poseen una zona sensible al corte producido por la plasmina, que da origen a una forma bioactiva más pequeña y difusible: el $VEGF_{110}$. Todas las isoformas VEGF-A poseen propiedades angiogénicas y de permeabilidad vascular, aunque en grados variables, y no está claro cuál pueda ser la más mitogénica.

El VEGF-A ha de actuar sobre sus correspondientes receptores: VEGFR. Son del tipo de los que poseen actividad tirosincinasa y se expresan en la superficie de las células endoteliales. Se conocen dos: VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1 o KDR). El VEGF-A se une a ambos, si bien el VGFR-2 es el principal mediador de las propiedades mitogénica, angiogénica y permeabilizadora vascular. Hay un tercer receptor, el VEGFR-3 (Flt-4), que está prácticamente ubicado en el sistema de vasos linfáticos y recibe solo las influencias de los VEGF-C y VEGF-D.

2.1. Factor de crecimiento del endotelio vascular A en patología

Se ha implicado al VEGF-A en la patogenia de enfermedades oculares, como la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y la retinopatía diabética. En los seres humanos aumenta la expresión de VEGF-A en las células epiteliales pigmentadas que aparecen en las etapas iniciales de la DMRE, lo que sugiere que este factor tiene un papel en la iniciación de la neovascularización, y no que sea la consecuencia. Además, se han obtenido altas concentraciones de VEGF-A en membranas de neovasos coroideos seccionados de pacientes con DMRE, así como en el humor vítreo de pacientes con neovascularización coroidal subretiniana. Igualmente, se ha observado una correlación positiva entre concentraciones intraoculares de VEGF-A y la formación de vasos sanguíneos oculares en pacientes con retinopatía diabética. Aumentan los valores de VEGF-A en retina y en vítreo tanto en animales como en humanos con retinopatía isquémica provocada por daño oxidativo o hipoxia. Pueden ser varias las isoformas de VEGF implicadas, especialmente las $VEGF_{121}$ y $VEGF_{165}$.

Visto el papel considerable que desempeña el VEGF como regulador de la angiogénesis, así como en el desarrollo vascular y en la permeabilidad vascular, se ha convertido en una diana atractiva para el tratamiento de unas enfermedades oculares altamente onerosas, como la degeneración macular y las retinopatías proliferativas. A ello se ha de añadir otra realidad no menos atractiva, como es la posibilidad de interferir el desarrollo y el crecimiento tumoral.

2.2. Formas de acción terapéutica

2.2.1. Acción directa sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular

El **pegaptanib** es un ligando oligonucleótido de ARN (aptámero) que se fija al $VEGF_{165}$ humano y al $VEGF_{164}$ murino, con alta afinidad y especificidad, Concretamente se fija cerca del dominio del VEGF-A, al cual se fija la heparina. De este modo impide que el $VEGF_{165}$ e isoformas más largas se unan a los receptores VEGFR; por tanto, no impide la acción de otras formas más pequeñas de VEGF. La inyección de pegaptanib intravítreo inhibe la adhesión leucocitaria, la neovascularización patológica de la retina y la extravasación vascular mediada por VEGF. Está indicado en pacientes que tienen degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y reduce la velocidad de pérdida de la agudeza visual.

El **ranibizumab** es una molécula quimera formada por una secuencia humana sin capacidad de fijación (lo que la hace menos antigénica en primates) y un epítopo derivado de ratones que se fija con alta afinidad al VEGF-A. Este producto fue diseñado de forma intencionada para tratar la DMRE neovascular, mediante la manipulación de la estructura de un anticuerpo monoclonal murino en toda su longitud (A.4.6.1, MAb) dirigido contra el VEGF-A humano. La forma humanizada de esta molécula se denomina **bevacizumab** y fue aprobada por la Food and Drug Administration norteamericana para tratar el cáncer colorrectal metastásico. En combinación con quimioterapia citotóxica, se emplea también para tratar el cáncer de pulmón y de mama.

2.2.2. Terapias basadas en ARN pequeños de interferencia (ARNsi)

La interferencia por ARN (ARNi) es uno de los mecanismos por los que el ARN controla la expresión de los genes (v. cap. 73). Consiste en el silenciamiento postranscripcional y específico de una secuencia de un determinado gen (PTGS), que está provocado por un ARN «de doble hebra» (*double-strand* [ARNds]), y es compartido por muchos mecanismos de silenciamiento de genes. En la ARNi, el ARNds es procesado en pequeños segmentos de ARN de interferencia (ARNsi), formación de un complejo [proteína-ARNsi], unión de este complejo al ARN y, finalmente, degradación del ARNm señalado como diana.

En el laboratorio, el ARNi es un poderoso instrumento que permite inactivar genes en los organismos, pero ha mostrado también potencialidad terapéutica por su especificidad y eficiencia. En nuestro caso, los objetivos o dianas son:

a) El ARNm del VEGF-A, y para ello se han elaborado los productos **Cand-5** y ALN-VEG01, dirigidos a evitar la producción de VEGF-A.
b) El receptor VEGFR1 mediante el producto **Sirna-027.**

Todos los estudios preclínicos realizados con estos productos muestran disminuciones sustanciales de VEGF-A en el primer caso, o del receptor VEGFR-1 en el segundo. Eso supuso una reducción significativa del área de neovascularización coroidal. Se dispone ya de ensayos clínicos en fases I y II.

2.2.3. Inhibidores de la tirosincinasa receptorial

Se han desarrollando inhibidores de tirosincinasa de molécula pequeña, capaces de hacer diana en todos los receptores VEGF. Por ejemplo,

el **vatalanib** es un potente inhibidor de las tirosincinasas de todos los receptores conocidos VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3), con cierta mayor potencia sobre los dos primeros. Se están haciendo estudios clínicos en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad, y también se está evaluando su uso como coadyuvante en la terapia de distintos tipos de cáncer.

Otros productos son **pazopanib, sunitinib** y **sorafenib,** que inhiben tirosincinasas de VEGFR-2 y otros receptores. Han sido aprobados para su uso clínico en el tratamiento del cáncer de células renales metastásico, carcinoma hepatocelular, etc. (v. cap. 59, apartado X, 3).

IV. Conclusión

Dada la compleja variedad de mediadores celulares abordados en este capítulo, la tabla 22-3 ofrece un listado organizado de los principales fármacos que pueden interferir en su acción, su mecanismo y las aplicaciones clínicas que de ello se derivan. Se exponen amplias explicaciones en los capítulos correspondientes a sus principales aplicaciones clínicas.

Tabla 22-3 Aplicaciones clínicas más relevantes de mediadores celulares

Subclase	Mecanismo de acción	Principal aplicación clínica
Inhibidor de renina Aliskireno	Inhibe la actividad catalítica de la renina	Tratamiento de la hipertensión
Inhibidores de la ECA Enalapril y otros	Inhiben la conversión de angiotensina I en angiotensina II	Tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardíaca
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) Losartán y otros	Antagonistas selectivos y competitivos del receptor AT_1 de angiotensina II	Tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardíaca
Inhibición de las cininas Icatibant	Antagonista selectivo del receptor B_2 de bradicinina	Tratamiento del angioedema hereditario
Antagonistas del receptor de endotelina Bosentán (antagonista ET_A y ET_B) Ambrisentán y sitaxentán (antagonista ET_A)	Antagonista no selectivo de los receptores de endotelina ET_A y ET_B o Antagonistas selectivos del receptor de endotelina ET_A	Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
Interferón-α (IFN-α) IFN-α_{2A} e IFN-α_{2B}	Activación y proliferación de células NK y T citotóxicas, aumento de la fagocitosis por macrófagos, etc.	Antivírico (hepatitis B y C) y oncostático
Interleucina-2 (IL-2) Aldesleukina (IL-2 recombinante)	Induce la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos	Tratamiento del carcinoma renal metastásico
Antagonistas de IL-2 Basiliximab	Inhibe los efectos de la IL-2 en las células T al unirse a su receptor	Prevención de rechazo agudo en trasplante renal alogénico
Antagonistas de TNF-α Etanercept, infliximab, adalimumab	Inhibe los efectos del TNF-α al unirse a la proteína e impedir la activación de su receptor	Alternativa terapéutica en artritis reumatoide (solo o en combinación con metotrexato), psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
Antagonistas de IL-1 Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1 (análogo de IL-1ra)	Alternativa terapéutica en artritis reumatoide solo o en combinación con otros fármacos, a excepción de los antagonistas del TNF-α
Moduladores de la respuesta inmunitaria Imiquimod	Modificador de la respuesta inmunitaria (inducción de IFN-α y otras citocinas)	Tratamiento tópico de las verrugas ocasionadas por el papilovirus humano (HPV)
Antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2) Trastuzumab	Inhibe los efectos del factor de crecimiento epidérmico humano (EGF) al unirse a su receptor	Antineoplásico en células tumorales que sobreexpresen el HER2 (cáncer de mama metastásico, gástrico, etc.) solo o en combinación con otros antineoplásicos
Modulación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VGEF) Pegabtanib, ranibizumab, bevacizumab	Inhiben los efectos del VGEF al unirse a la proteína e impedir la activación de su receptor	Tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad. Tratamiento de distintos carcinomas metastásicos en combinación con otros antineoplásicos
Modulación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VGEF) Sunitinib y sorafenib	Inhibidores de tirosincinasas acopladas al receptor de VGEF	Tratamiento de carcinomas no resecables y/o metastásicos en combinación con otros antineoplásicos

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez A, Cerda-Nicolas M, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panes J, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. Blood 2004;104:402-8.

Blume A, Kaschina E, Unger T. Angiotensin II type 2 receptors: signalling and pathophysiological role. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:239-46.

Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:532-41.

Clozel M. Endothelin receptor antagonists: current status and perspectives. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35(Suppl. 2):S65-8.

Fitzgerald KA, O'Neill LAJ, Gearing AJH, Callard RE. The citokine facts book. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001.

Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996;36:281-306.

Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. Clin. Sci 2007;112:417-28.

Johnston SL. Biologic therapies: what and when? J Clin Pathol 2007;60:8-17.

Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. Am J Ophtalmol 2006;142:660-8.

Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. Cell Mol Life Sci 2011;68:195-203.

Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol Rev 1995;47:25-49.

Mateo T, Abu Nabah YN, Abu Taha M, Mata M, Cerda-Nicolas M, Proudfoot AE, et al. Angiotensin II-induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. J Immunol 2006;176:5577-86.

Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. Pharmacol Ther 2006;110:386-414.

O'Byrne PM. Cytokines or their antagonist for the treatment of asthma. Chest 2006;130:244-50.

Pastell K. Anakinra for arthritis. Trends Pharmacol Sci 2001;22:401.

Ribeiro S, Horuk R. The clinical potential of chemokine receptor antagonists. Pharmacol Ther 2005;107:44-58.

Ruiz-Ortega M, Esteban V, Egido J. The regulation of the inflammatory response through nuclear factor-kappab pathway by angiotensin IV extends the role of the renin angiotensin system in cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc Med 2007;17:19-25.

Schmaier AH. Plasma kallikrein/kinin system: a revised hypothesis for its activation and its physiologic contributions. Curr Opin Hematol 2000;7:261-5.

Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007;369:1208-19.

Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral Renin Inhibitors. Lancet 2006;368:1449-56.

Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (London) 2005;109:227-41.

Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease. Am Heart J 1995;130:601-10.

Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308-15.

Capítulo **23**

Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos

M. Feria

En el presente capítulo se describen las características farmacológicas de dos grupos de fármacos: *a)* los AntiInflamatorios No Esteroideos (AINE), que se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre, y *b)* los antiartríticos, que tienen la capacidad potencial de interferir en la evolución de la artritis reumatoide y de otras artropatías autoinmunes.

I. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

A. Características generales

1. Clasificación

Tratándose de un grupo tan amplio y químicamente heterogéneo (fig. 23-1), clásicamente se los ha clasificado en función de su estructura química (tabla 23-1). El AINE prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS). Dentro de los AINE clásicos, la mayoría son ácidos débiles, mientras que el paracetamol y los derivados pirazólicos, metamizol y propifenazona, no lo son. Además, se encuentran derivados de sulfonamidas o sulfonas, los coxib, con ciertas propiedades selectivas que se explicarán más adelante. Pero esta clasificación no aporta demasiada información al prescriptor a la hora de seleccionar un AINE. Más útiles a este fin son otras clasificaciones que atienden a su selectividad en relación con su mecanismo de acción, ya que condiciona ciertos usos, y a su semivida de eliminación, que orienta acerca de su persistencia en el organismo y de su frecuencia de administración.

2. Mecanismo general de acción

Los principales efectos terapéuticos de los AINE, así como muchas de sus reacciones adversas, pueden explicarse a partir de la propuesta realizada por Vane en 1971: por su efecto inhibidor de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas sintasas que convierten el ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) (v. cap. 21). Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de algunas reacciones adversas características de estos fármacos.

Es preciso destacar que los eicosanoides son solo una parte de los mediadores celulares implicados en la modulación de una determinada función o proceso patológico, y que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada biosintética que tiene su origen en el ácido araquidónico (p. ej., no afectan directamente a la actividad enzimática de las lipooxigenasas que originan leucotrienos). Se comprende así la limitación que poseen estos fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores.

En el capítulo 21 se describen con detalle las actividades diversas de las COX, así como las de los eicosanoides que originan. Todos los AINE inhiben las COX de forma reversible, excepto el AAS, que, uniéndose covalentemente y acetilando la serina 529 en la COX-1 o 516 en la COX-2, lo hace de forma irreversible. El descubrimiento de la existencia de al menos dos isoformas de la COX (COX-1 y COX-2), con localización y funciones diferentes, pareció abrir nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE que afectaran de forma selectiva a cada isoforma. La COX-1 se expresa esencialmente de forma constitutiva, es decir, es el producto de un gen que se transcribe de forma estable y continua, y es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (p. ej., citoprotección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, hemodinámica renal o diferenciación de macrófagos). Por el contrario, la COX-2 es el producto de un gen con un elevado nivel de regulación y cataliza la producción local de PG en situaciones fisiológicas y patológicas; aunque su expresión está más restringida en condiciones basales, se detectan niveles constitutivamente elevados en el sistema nervioso central (SNC), conducto deferente y corteza renal, en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, reproducción y fisiología renal. Además, la expresión de la COX-2 es inducida por diversos mediadores asociados con la inflamación y el crecimiento celular (interferón γ, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina 1 [IL-1], factores de crecimiento, etc.), y tiene un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular normal y patológica.

La mayoría de los AINE en uso clínico inhibe, a concentraciones terapéuticas, de forma no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas (fig. 23-2; v. tabla 23-2). Los inhibidores selectivos de la COX-2, denominados coxib, así como algunos AINE clásicos, como el diclofenaco o el meloxicam, inhiben con selectividad más o menos acusada la actividad de la COX-2 (v. tabla 23-2).

La acción anticiclooxigenásica de los AINE no solo tiene como consecuencia la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Algunos de sus efectos pueden deberse a la derivación del metabolismo del ácido araquidónico hacia otros mediadores lipídicos. Así, y concretamente en el caso del AAS, la

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

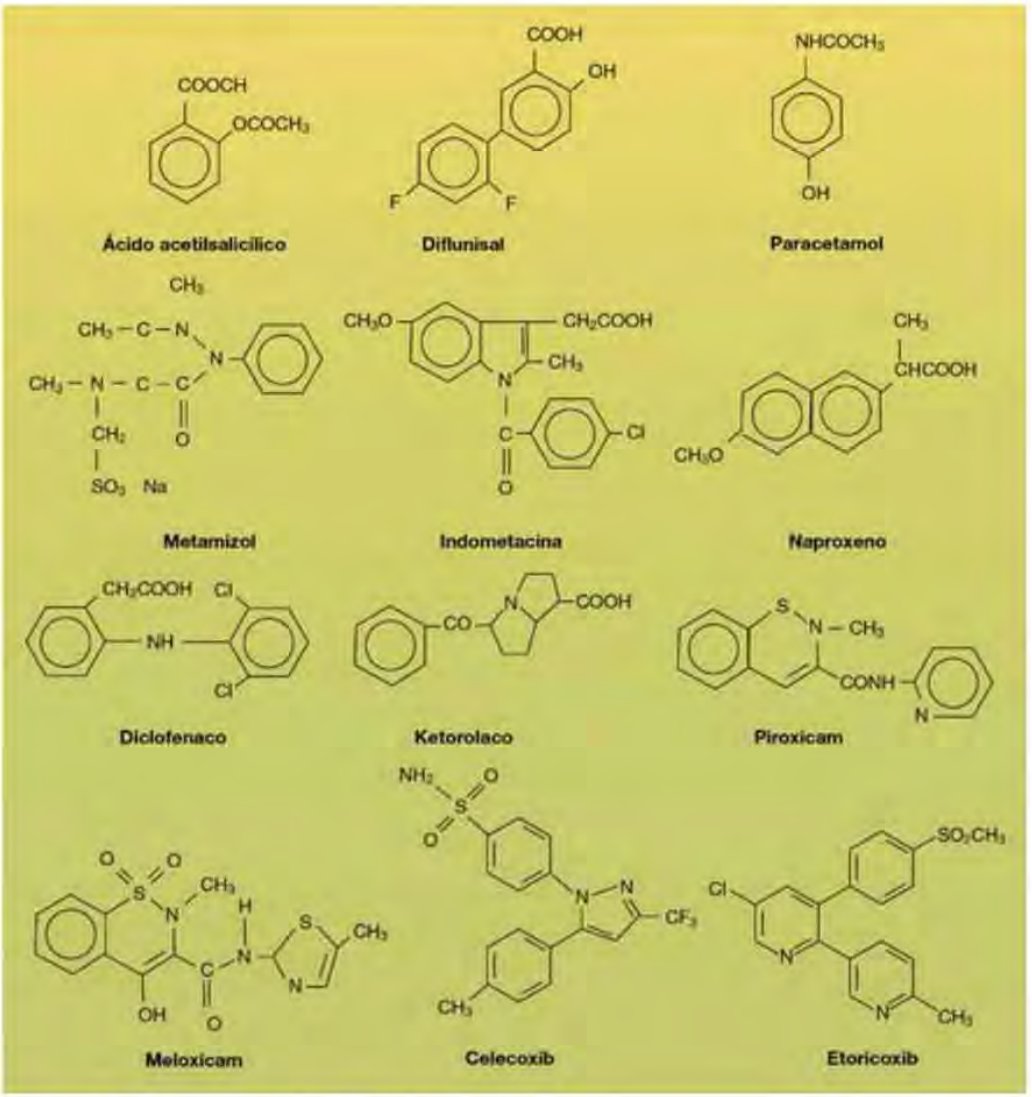


Figura 23-1 Estructura química de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

acetilación de la COX-2 redirige su actividad hacia la síntesis de lipoxinas, con actividad antiinflamatoria y antihiperalgésica.

Por último, no debe perderse de vista que la eficacia y los efectos adversos de los AINE dependerán, aparte de su selectividad relativa por una u otra COX, de su variabilidad genética o de las enzimas metabolizadoras de los AINE, de su concentración plasmática y su semivida, de las interacciones con otros fármacos o de las características del paciente.

Las concentraciones de AINE alcanzadas en los tejidos son, en general, suficientemente elevadas como para inhibir la enzima *in vivo*, y se aprecia un claro descenso en la concentración de eicosanoides tisulares, plasmáticos y urinarios tras la administración de estos fármacos. Sin embargo, existen diferencias en la actividad de las COX en los diversos tejidos, en su susceptibilidad a la acción inhibidora de los distintos AINE o en la capacidad relativa de estos de inhibir la síntesis de cada una en exudados inflamatorios frente a la de inhibir la migración leucocitaria. Esto puede indicar que otras acciones de los AINE, independientes de la inhibición de las COX, contribuyen a alguno de sus efectos terapéuticos. Si a ello se suman las diferencias en la selectividad a la inhibición de COX-1 y COX-2, así como sus peculiaridades farmacocinéticas que condicionan una diferente difusión tisular, celular o subcelular, podemos empezar a entender la diversa potencia y el espectro de acción farmacológica de estos fármacos.

3. Acciones farmacológicas con interés terapéutico

3.1. Acción analgésica

La actividad antiálgica de los AINE es de intensidad moderada o media; alcanzan un techo analgésico claramente inferior al de los opioides, pero, frente a estos, presentan como ventaja que no alteran el sensorio o la percepción, lo cual resulta, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas moderadas de migraña. A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos (p. ej., renales) y dolores de origen canceroso en sus primeras etapas. Los AINE están especialmente indicados en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las PG (p. ej., dismenorreas, metástasis óseas que evolucionan con intensa actividad osteoclástica).

Los AINE no alteran los umbrales de percepción del dolor nociceptivo, es decir, aquel que nos permite reaccionar rápidamente frente a un estímulo lesivo agudo. Sin embargo, son especialmente eficaces frente al dolor originado en escenarios inflamatorios agudos con participación relevante de las PG. En estos, su efecto analgésico

Tabla 23-1 Principales grupos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Ácidos	
Salicílico	Ácido acetilsalicílico
Acético	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco
Propiónico	Ibuprofeno, naproxeno
Enólico	
Oxicams	Piroxicam, meloxicam
Antranílico	Ácido mefenámico
Nicotínico	Clonixina
No ácidos	
Paraaminofenoles	Paracetamol
Pirazolonas	Metamizol
Inhibidores de la COX-2	
Sulfonamida	Celecoxib
Metilsulfonilfenilo	Etoricoxib
Sulfonilpropanamida	Parecoxib

COX: ciclooxigenasa.



Figura 23-2 Representación esquemática de la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC) e inductores de la expresión sobre la COX-1 y COX-2.

se debe a la combinación de su acción antiinflamatoria y de su acción antihiperalgésica, moderando la sensibilización central y periférica de la nocicepción, que acompaña de forma natural a la inflamación. Son varios los mecanismos de acción analgésica que se postulan.

A nivel periférico, las PG, liberadas por el traumatismo o la inflamación, aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres (nociceptores) a través de la activación de diversos canales iónicos (p. ej., los canales para el sodio Na_v 1.8 y Na_v 1.9, resistentes al bloqueo por tetrodotoxina; o los canales iónicos no selectivos, como el receptor TRPV1 para la capsaicina) (fig. 23-3 A). Los AINE, a través de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, especialmente PGE_1 y PGE_2, impiden su acción sensibilizadora de los nociceptores y disminuyen la acción algógena de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.). *A nivel central,* la PGE_2 ejerce un bloqueo sobre la transmisión glicinérgica de carácter inhibidor, con lo cual aparece un estado de hiperexcitabilidad; la inhibición de la forma constitutiva de la COX-2 impide el bloqueo de la transmisión inhibidora y, de este modo, se restaura el estado de sensibilidad (fig. 23-3 B). Además, y en el caso concreto del AAS, se ha demostrado su capacidad de generar lipoxinas, mediadores lipídicos que, actuando sobre la microglía, ejercen un efecto antihiperalgésico atenuando la activación del NF-κB y bloqueando la fosforilación de cinasas como el p38 y ERK (v. fig. 23-3 B).

Además, se ha propuesto que algunos AINE actúan a través del sistema de cannabinoides, inhibiendo una amida hidrolasa de ácidos grasos o un transportador de endocannabinoides. Por último, han sido implicados en la acción analgésica de los AINE algunos otros sistemas y efectores centrales y periféricos, como son los sistemas monoaminérgicos, el óxido nítrico, las metaloproteinasas de la matriz extracelular o la interleucina-6.

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria de los AINE contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas. Otro factor que se debe considerar como algogénico en la inflamación es la infiltración celular. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica, pero, en determinadas inflamaciones reumáticas, el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINE como analgésicos y como antiinflamatorios; de ahí su limitación en el tratamiento de estos procesos, como se explica más adelante.

3.2. Acción antipirética

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina y conductual compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 °C. Como mecanismo de alerta y defensa, cumple una función adaptativa fisiológica y no debería ser *siempre* objeto de tratamiento. En este sentido, muchos autores sostienen que, siempre que sea compatible con la comodidad del paciente, valores inferiores a 39 °C no deberían ser tratados.

El mantenimiento de la homeostasia térmica depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos de producción y conservación del calor, y aquellos implicados en su disipación, cuyo control se lleva a cabo por medio de un grupo de neuronas situado en la región del área preóptica/hipotálamo anterior (PO/HA). Actualmente se considera que el estímulo febrigénico depende en mayor medida de las señales vagales emitidas desde la periferia hacia el núcleo del tracto solitario, y desde este al área preóptica a través del haz noradrenérgico ventral; tendrían menor importancia, por tanto, que el acceso al SNC de pirógenos endógenos (citocinas) o exógenos (endotoxinas o lipopolisacáridos bacterianos). La liberación de noradrenalina intrapreóptica evoca el aumento de temperatura en dos

fases: una rápida, mediada por receptores α_1 e independiente de la PGE_2, y otra más diferida, mediada por receptores α_2 y dependiente de la COX-2/PGE_2. La acción antipirética de los AINE se explica, principalmente, por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de PGE_2 mediante la inhibición directa de la actividad enzimática de la COX-2. En el caso del paracetamol, parece ser más importante la participación del sistema de cannabinoides (v. apartado I, C, 1).

Tabla 23-2 Clasificación de los AINE según su selectividad inhibidora de la COX-1 y la COX-2

Grupo	Características	AINE
1	Inhiben completamente ambas isoformas	AAS, metamizol*, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco, piroxicam
2	Inhibe débilmente ambas isoformas	Paracetamol
3	Inhiben la COX-2 con una selectividad 2-100 veces mayor que la COX-1	Celecoxib, etoricoxib, diclofenaco, meloxicam

*Como 4-metil-amino-fenazona.

3.3. Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo reacciona y se defiende frente a agresiones producidas por diversos estímulos (infecciones, traumas, procesos isquémicos, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.). La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos, en tres fases, en las que intervienen mecanismos diferentes: *a)* fase aguda, caracterizada por la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar; *b)* fase subaguda, en la que se produce infiltración leucocitaria y de células fagocíticas, y *c)* fase crónica, en la que existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados. El número de células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos) y sanguíneas (leucocitos y plaquetas), y de mediadores químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio y variable, y también es diferente su participación en cada proceso. Aunque en muchas ocasiones la inflamación es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores generan procesos en cascada que facilitan su cronificación.

La capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable, si bien, en general, son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas, y dependerá del tipo de proceso inflamatorio, de la participación relativa de algunos eicosanoides en él y de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos de acción

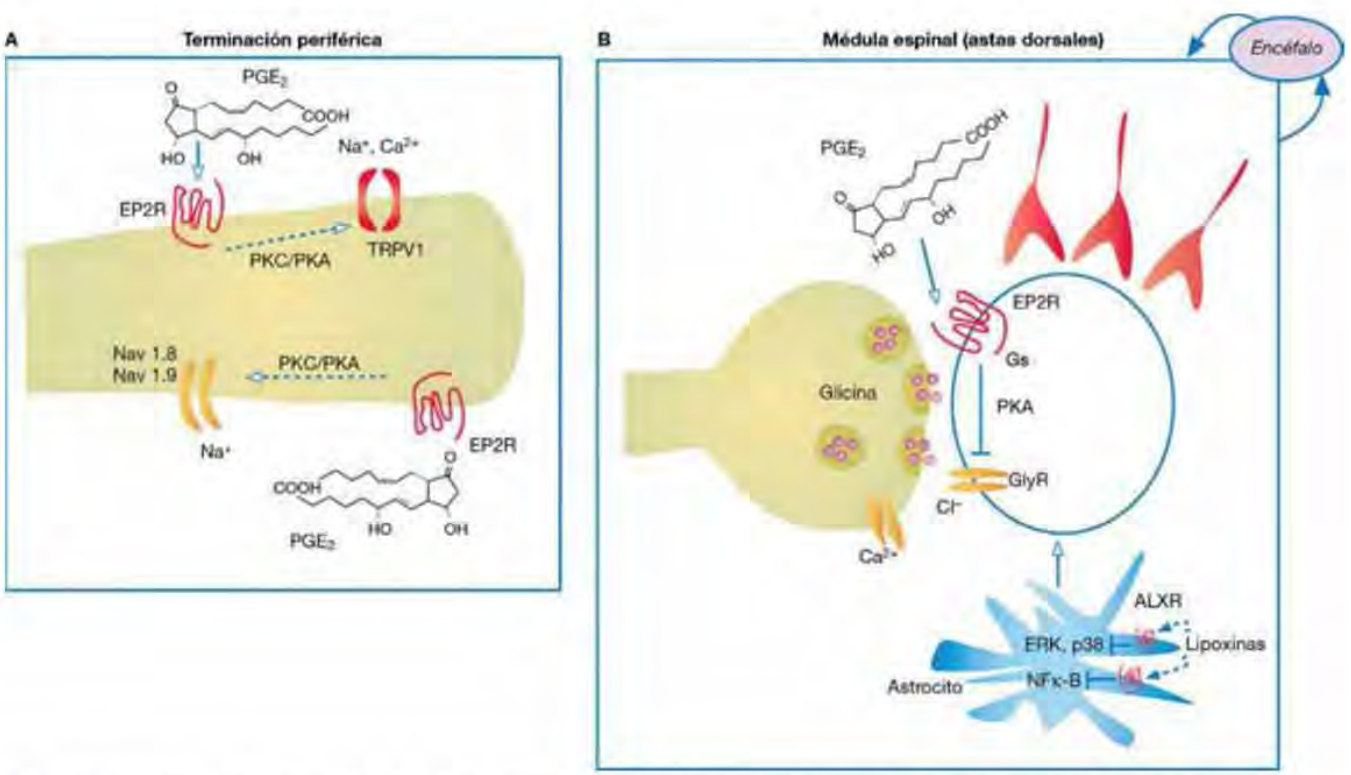


Figura 23-3 Representación esquemática de algunos mecanismos periféricos y centrales responsables de la acción sensibilizadora e hiperalgésica de la PGE_2. **A.** Periféricamente, la PGE_2 aumenta la excitabilidad de los nociceptores, facilitando la activación de canales de Na^+ resistentes al bloqueo por tetrodotoxina y del receptor para la capsaicina, por fosforilación dependiente de PKA/PKC. **B.** En las astas dorsales, la PGE_2 induce hiperexcitabilidad, reduciendo la acción inhibidora de la glicina, a través del bloqueo por fosforilación de su receptor. El esquema incluye una mención a la participación de la microglía y al efecto de las lipoxinas, mediadores lipídicos con efectos antiinflamatorio y antihiperalgésico, a través de los cuales parece actuar el AAS. ALXR: receptor para la lipoxina A4; cinasas: ERKy p38; EP2R: receptor para la PGE_2; factor de transcripción: NF-κB; GlyR: receptor para la glicina; Nav 1.8 y 1.9: canales de sodio resistentes al bloqueo por tetrodotoxina; PGE_2: prostaglandina E_2; TRPV1: receptor para la capsaicina.

complementarios e independientes de la inhibición de las COX. Al inhibir la síntesis de PG y TX, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación.

Parece evidente que la acción anticiclooxigenásica de los AINE contribuye a su acción antiinflamatoria, bloqueando la síntesis de mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. Este sirve como sustrato de la 5-lipooxigenasa neutrofílica generando LTB_4, con acciones netamente inflamatorias, pero también de la 15-lipooxigenasa tisular que genera lipoxinas, con efecto antiinflamatorio. Al mismo tiempo, la COX-2 inducida en macrófagos convierte el ácido araquidónico en PGE_2, que tiene, inicialmente, efectos proinflamatorios. La elevación de sus concentraciones, sin embargo, puede inhibir la propia COX-2 y la 5-lipooxigenasa, e inducir la transcripción de la 15-lipooxigenasa. Así, tras predominar durante horas como señal proinflamatoria, la PGE_2 se transforma en una señal antiinflamatoria. Uno de los mecanismos que explica el efecto antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico es la acetilación de la COX-2, que, en consecuencia, pasa de generar PGE_2 a generar lipoxinas.

La expresión preferente de la COX-2 inducible en focos inflamatorios, así como la eficacia clínica demostrada por los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, sugieren que buena parte del efecto antiinflamatorio de los AINE se debe a la inhibición de esta isoforma. Sin embargo, la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas, y aún desconocemos muchos detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios.

Por otro lado, algunos AINE inhiben el aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión celular (p. ej., selectina E, ICAM-1 y VCAM-1). Dado que estas moléculas gobiernan la migración de leucocitos desde los vasos sanguíneos, en cuyo endotelio son activados, y su acumulación en focos inflamatorios, los AINE pueden interferir en dicha migración. Además, los AINE pueden alterar diversas funciones de los neutrófilos, abundantes en la inflamación aguda: su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de radicales libres; muchos de estos efectos son independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y es posible que tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE, como su capacidad de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A_2, la incorporación de precursores del ácido araquidónico a la membrana de monocitos y macrófagos, o el acoplamiento entre ciertos receptores y sus moléculas efectoras, incluidos aquellos regulados por proteínas G.

Debe recordarse, por último, que las prostaglandinas estables PGE_1, PGE_2 y PGI_2 poseen propiedades tanto pro- como antiinflamatorias. Entre las primeras destacan la capacidad de producir vasodilatación, actuar sinérgicamente con el componente C5a del complemento o el leucotrieno B_4 para producir edema, mediar en el desarrollo de fiebre y mialgia en respuesta a la IL-1, actuar en sinergia con la bradicinina para producir dolor o inhibir la función de los linfocitos T supresores. Entre las segundas, se ha demostrado que pueden inhibir *in vitro* la activación de neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares, interfiriendo en el acoplamiento estímulo-respuesta, y reducir procesos inflamatorios experimentales. Dependiendo del efecto que predomine en una fase concreta de un determinado proceso inflamatorio, los AINE incluso podrían tener efectos deletéreos sobre este.

Todos estos complejos mecanismos cobran especial importancia en las inflamaciones de carácter crónico, y entre ellas en la *artritis reumatoide*, clásicamente tratada con AINE en sus fases iniciales y moderadas. La articulación afectada por la artritis reumatoide representa una respuesta autoinmune localizada en la que confluyen todos los elementos propios de dicha respuesta: activación de linfocitos T y B, liberación de numerosas linfocinas (IL-1, IL-2, IFN-γ, TNF-α, etc.), formación y depósito de inmunocomplejos, intensa proliferación de células endoteliales y sinoviales, y acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos). Se comprende que, en todo este conjunto de células y mediadores celulares de la inflamación, el papel de las PG sea muy limitado. Sin embargo, es posible que en las primeras fases de estos procesos y en determinados casos contribuyan de un modo más relevante, de forma que la inhibición de su síntesis por los AINE reduzca parte de la compleja sintomatología articular, aunque en absoluto sean capaces de controlar el curso progresivo de la enfermedad.

3.4. Acción antiagregante plaquetaria

Es una acción que no comparten todos los AINE, aunque sea consecuencia de su efecto inhibidor de la COX-1. Reviste especial interés terapéutico en el caso del AAS, debido al hecho de que su efecto inhibidor de la COX es irreversible. Esta inhibición, que en la mayoría de las células del organismo se solventa con la síntesis de nuevas moléculas de COX, cobra un especial protagonismo, terapéutico o indeseable, en las plaquetas. Estas son incapaces de sintetizar nuevas proteínas y, una vez acetilada su COX-1 en el paso por la circulación portal previamente a la desacetilación hepática del AAS, resulta inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Como consecuencia, se produce un marcado descenso de las concentraciones de TXA_2 plaquetario (responsable de parte de los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria). Para conseguir de forma estable un efecto antiagregante eficaz, debe inhibirse la síntesis de TXA_2 en un porcentaje superior al 95% (v. modos de aplicación en el cap. 45, apartado V). Esta acción, que se utiliza en la prevención secundaria a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales, puede, asimismo, devenir en reacción adversa facilitando la aparición de hemorragias, en especial en tratamientos o situaciones concurrentes que afecten a la coagulación sanguínea. El resto de los AINE clásicos inhibe también, de forma variable, la agregación plaquetaria, aunque su efecto es reversible, menos intenso y de duración directamente dependiente de su eliminación plasmática.

3.5. Acción uricosúrica

La acción uricosúrica es consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal hasta el espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia en el transporte de ácidos orgánicos que solo es apreciable con algunos AINE (p. ej., dosis elevadas de salicilato, fenilbutazona y sulfinpirazona). Esto no limita la utilidad de otros AINE, como la indometacina, en el tratamiento del ataque agudo de gota, en el cual, a dosis altas, son útiles en virtud de su acción analgésica y antiinflamatoria.

4. Reacciones adversas comunes

4.1. De localización gastrointestinal

Como grupo, los AINE se caracterizan por provocar un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales leves, las más frecuentes, pero algunas muy graves. Son frecuentes (15-25%) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Más seria es la lesión de la mucosa gástrica o duodenal, con erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (el 40% en pacientes que toman AINE durante 3 meses). En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o duodenal se estima en un 15 y un 5%, respectivamente. Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones, e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de fallecimientos.

En la mayoría de los pacientes, las úlceras gastroduodenales son asintomáticas, no relacionadas con síntomas dispépticos, y las complicaciones graves se presentan de forma abrupta. Así, es importante la identificación de los subgrupos de pacientes y de los factores

de riesgo que predispongan a presentar una complicación: edad superior a 60 años; antecedentes de úlcera péptica; hemorragia o perforación relacionada o no con el uso de AINE; tratamiento con AINE muy ulcerógenos, a dosis elevadas o de acción prolongada; existencia de enfermedad grave (cardiovascular, renal o hepática, diabetes e hipertensión); consumo simultáneo de corticoides o anticoagulantes; e infección por *Helicobacter pylori*.

En relación con las reacciones adversas que afectan de forma más significativa la morbimortalidad (hemorragias o perforaciones), podemos concluir que: *a)* de los fármacos más habitualmente utilizados, el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos gastrolesivos; el AAS, el naproxeno y la indometacina se sitúan en un nivel intermedio, y el ketoprofeno, el piroxicam y el ketorolaco son los más gastrolesivos; *b)* algunas de las diferencias pueden explicarse por las dosis utilizadas, pudiendo perderse la ventaja relativa de los menos gastrolesivos al aumentar la dosis; *c)* el paracetamol, a dosis superiores a 2 g/día, se ha asociado *epidemiológicamente* con un aumento del riesgo de complicaciones graves; *d)* los inhibidores de la COX-2 son claramente menos lesivos que cualquier AINE clásico, aunque no totalmente inocuos, y pierden su ventaja con el uso concomitante de dosis bajas de AAS, situación relativamente común en la población más susceptible de tratamiento, y *e)* el riesgo es dependiente de la dosis y aumenta con el consumo combinado de más de un AINE, o con dosis bajas de AAS.

Los AINE dañan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: *a)* un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado, y *b)* un efecto sistémico, que es menos específico de la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa.

La mayoría de los AINE son ácidos débiles que, a pH bajo, son solubles en lípidos y atraviesan las membranas plasmáticas de las células de la mucosa gastrointestinal. Al pH intracelular se ionizan, pierden liposolubilidad y son parcialmente atrapados dentro de dichas células. En esta situación, los AINE lesionan las células de la mucosa por diversos mecanismos que incluyen, entre otros: inhibición de la fosforilación oxidativa, retrodifusión de H^+ desde la luz gástrica, lesión de la membrana mitocondrial e inducción de apoptosis. En relación con la gastropatía por indometacina, se han postulado otros mecanismos para la acción local, como el aumento de la actividad mieloperoxidásica y de la expresión de factores proinflamatorios (p. ej., TNF-α, moléculas de adhesión y COX-2) y antiangiogénicos (p. ej., endostatina).

La acción irritativa local, posiblemente de menor importancia, puede minimizarse utilizando preparaciones galénicas de AINE con cubierta entérica y reduciendo la acidez gástrica con un antagonista de receptores H_2 (p. ej., ranitidina) o con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol).

Más importancia tiene la acción inhibidora de la COX-1 y, en menor medida, también de la COX-2, en las células epiteliales gástricas y duodenales, que no requiere el contacto con la mucosa. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de la síntesis de PGI_2 y PGE_2, y su alteración reduce la producción de moco protector, aumenta la secreción de ácido gástrico y disminuye el flujo sanguíneo a la mucosa, permitiendo el desarrollo de una lesión crónica.

Además, los AINE alteran la agregación plaquetaria (dependiente de la síntesis de prostaglandinas), lo cual contribuye a aumentar el riesgo de que se produzcan hemorragias, especialmente si existe lesión previa.

Aunque el contacto del fármaco con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas. Los efectos sistémicos de los AINE son suficientes para causar ulceraciones y complicaciones, sin la contribución de sus efectos locales. De hecho, preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica reducen, pero no eliminan, la incidencia de ulceración gastrointestinal.

A estos efectos pueden sumarse otros factores, como las modificaciones inmunológicas originadas por la infiltración leucocitaria en vasos de la mucosa o la existencia de otros agentes ulcerógenos, como el alcohol, el tabaco o el propio estrés producido por el dolor crónico.

4.1.1. *Profilaxis y tratamiento de la úlcera asociada a AINE*

A pesar de la elevada incidencia de ulceraciones, el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal durante el consumo crónico de AINE por la población en general es relativamente bajo (1-5% al año). En cualquier caso, este riesgo podría minimizarse mediante una selección adecuada de los AINE menos ulcerógenos y de una adecuada profilaxis farmacológica en los pacientes en situación de alto riesgo.

En estudios epidemiológicos retrospectivos, se ha comprobado que el diclofenaco, el ibuprofeno y los salicilatos no acetilados son menos lesivos para la mucosa gástrica que otros AINE, aunque las comparaciones en muchas ocasiones no se hacen entre dosis igualmente eficaces. Por otro lado, la utilización de AINE que inhiben selectivamente la COX-2 debería tenerse presente, en especial en pacientes con alto riesgo gastrointestinal y bajo riesgo cardiovascular.

Dado que la profilaxis de las úlceras en la población general consumidora crónica de AINE es muy costosa y, en muchos casos, innecesaria, debería ceñirse a aquellos grupos o pacientes de alto riesgo. En estos pacientes, el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o de un análogo sintético de la PGE_1 (p. ej., misoprostol), ha demostrado ser más eficaz que el de los antagonistas H_2. El *omeprazol*, a dosis de 20 mg/día, reduce la incidencia de úlceras gástricas al 5% y de las duodenales al 0,5%. El *misoprostol*, a la dosis de 800 μg/día, disminuye la incidencia de úlceras gastroduodenales a menos del 1,5% tras 3 meses de tratamiento con AINE, aunque su aceptación por los pacientes es menor, pues la incidencia de diarrea es del 40%.

Si aparece una úlcera péptica en el curso del tratamiento con AINE, lo recomendable sería suspender su administración, reducir su dosis al mínimo o sustituirlo por paracetamol o un salicilato no acetilado. Las úlceras gastroduodenales responden algo mejor a un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 40 mg/día) que a los antagonistas H_2, incluso a dosis altas. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, aunque, en general, cuanto mayores sean las úlceras y más prolongada la administración del AINE, más largo será el tratamiento. Tras la curación de la úlcera, si debe continuarse el tratamiento con un AINE, la profilaxis más efectiva es el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones. En relación con el controvertido tema de la erradicación de la infección por *H. pylori*, existe cierto consenso en que, si se efectúa previamente al inicio del tratamiento con AINE, se reduce el riesgo de complicaciones gastrointestinales posteriores, pero no así en pacientes bajo tratamiento crónico (v. cap. 44).

4.2. Toxicidad hepática

Se considera que el uso de AINE es responsable de un 10% de los casos de hepatotoxicidad debida a fármacos. Aunque la incidencia para el conjunto de los AINE es muy baja (entre 0,3 y 3/100.000 pacientes/año), las consecuencias han sido, en algún caso, fatales o han derivado en un trasplante hepático. Desde el punto de vista clínico, la hepatotoxicidad inducida por AINE se presenta, generalmente, en forma de hepatitis aguda o crónica. Los mecanismos responsables, no bien conocidos, se atribuyen en algún caso a reacciones de hipersensibilidad (p. ej., el sulindaco), en otros a alteraciones metabólicas (p. ej., diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, coxib u oxicam) y, en alguno, muestra dependencia de la dosis (p. ej., AAS). La hepatotoxicidad del paracetamol es un caso singular que se aborda más adelante (v. apartado I, C, 5).

4.3. Riesgo cardiovascular

La gran esperanza que supuso la introducción de los coxib para el tratamiento del dolor y la inflamación, con el añadido de su teórica inocuidad gastrointestinal, recibió un duro golpe con la retirada del mercado del rofecoxib en 2004. Actualmente no existen dudas acerca de la asociación entre el uso prolongado de inhibidores de la COX-2, y de algunos otros AINE clásicos, y el incremento significativo del riesgo aterotrombótico.

El mecanismo que más consenso suscita, aunque no el único, es el que implica a ambas isoformas de la COX en la regulación de la homeostasis plaquetaria. Así, una mayor inhibición de la COX-2 frente a la COX-1 y, por ende, de la síntesis de la PGI_2 endotelial, desplazaría el balance TXA_2/PGI_2 hacia un estado de proagregación plaquetaria y vasoconstricción. En este sentido, podría aceptarse que la mayor especificidad en la inhibición de la COX-2 conllevaría un mayor riesgo de producir fenómenos trombóticos. Sin embargo, la inexistencia de una relación tan clara entre ambos hechos y la necesidad de un consumo prolongado (superior, en general, a 12-18 meses), induce a pensar en la existencia de otros mecanismos adicionales, entre los que se incluyen: cambios en la función endotelial y la producción de óxido nítrico, en la presión arterial, la retención de líquido y otros efectos renales.

Con los datos de que se dispone se puede afirmar que: *a)* en relación con los coxib, su uso continuado conlleva un aumento de eventos cardiovasculares, principalmente infarto de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos, bajo con relación al número relativo de eventos (el 2-3% de los pacientes que consumieron coxib durante 3 años), pero definido y nada desdeñable con relación al aumento del riesgo (en torno al 30%); para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el riesgo absoluto es mayor; *b)* con relación al diclofenaco, el uso de dosis de 150 mg/día se asocia a un aumento del riesgo aterotrombótico del mismo orden que algunos coxib; *c)* el ibuprofeno, a dosis de 2.400 mg/día, pero no de 1.200 mg/día, se asocia a un aumento del riesgo; *d)* el naproxeno, a dosis de 1.000 mg/día, se asocia a menor riesgo que los coxib, y *e)* para el resto de los AINE no se dispone de datos, aunque parece prudente no excluir que exista un incremento del riesgo cardiovascular, en especial si se usan a dosis altas y de forma continuada.

4.4. De localización renal

Los prostanoides derivados de ambas ciclooxigenasas, especialmente la PGE_2 y la PGI_2, desempeñan funciones muy importantes en la fisiología renal. La COX-1 se expresa constitutivamente en el endotelio vascular y participa en la regulación hemodinámica. En cuanto a la COX-2: *a)* se expresa de forma constitutiva en los vasos, glomérulos, túbulos e intersticio renal, y *b)* se induce por la elevación de la renina, las dietas bajas en Na^+ y la deshidratación. Además, la COX-2 es necesaria para un adecuado desarrollo renal. La PGE_2 está implicada en la regulación de la reabsorción de sodio y actúa como un factor contrarregulador en situaciones de aumento de la reabsorción de este catión. La PGI_2 aumenta la secreción de K^+, estimulando la secreción de renina, activando el sistema renina-angiotensina y la secreción de aldosterona. Además, ambas PG son vasodilatadoras y aumentan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular en situaciones de reducción del volumen efectivo circulante. Se comprende así que, en determinadas situaciones de compromiso renal, la interferencia de los AINE con la función de las PG en la fisiología renal produzca reacciones adversas.

Debemos distinguir dos tipos de acciones renales de los AINE: las agudas y la crónica. Las primeras, la reducción de la función renal y la retención de agua y electrólitos, están claramente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Con relación a la segunda, la nefropatía analgésica, su mecanismo no está suficientemente aclarado.

Reducción de la función renal. El efecto agudo de los AINE en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable. Sin embargo, en situaciones de compromiso de la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de PG, que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados. Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en los que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la contracción de volumen por depleción sódica o la cirrosis hepática con ascitis. Los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo en pacientes con glomerulonefritis crónica o ancianos en tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Como ocurre con otros efectos, el riesgo varía según el fármaco: es relativamente alto con indometacina o fenilbutazona; intermedio para el naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, meloxicam y AAS a dosis moderadas, y muy bajo para el paracetamol. Los inhibidores de la COX-2 parecen situarse en este aspecto en el nivel intermedio. El reconocimiento rápido de los signos cardinales de una insuficiencia renal aguda (elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, hiperpotasemia, aumento de peso y oliguria) y, habitualmente, la retirada del AINE responsable revierten la situación en 72-96 h.

Retención de agua, sodio y potasio. La aparición de edemas y la retención de sodio son los efectos renales más comunes de los AINE, con una prevalencia del 3-5% de los pacientes tratados; suelen ocurrir poco después de iniciar un tratamiento y suelen ser benignos y de escasa significación clínica (p. ej., aumento de 1-2 kg de peso). Se deben al bloqueo por los AINE de la acción inhibidora de las PG sobre la reabsorción tubular de agua y sodio, antagonismo de la hormona antidiurética y redistribución del flujo sanguíneo corticomedular. Otro efecto potencialmente grave es la hiperpotasemia, cuyo mecanismo es doble: *a)* el bloqueo de la secreción de renina mediada por PG, disminuyendo la secreción de aldosterona y la secreción de potasio; *b)* la retención de Na^+, lo que disminuye su aporte al túbulo distal y su intercambio con potasio. Los pacientes con mayor riesgo son los que reciben suplementos de este catión o están en tratamiento con diuréticos ahorradores de K^+ o IECA, así como aquellos con insuficiencia cardíaca, diabetes o mieloma múltiple. Aunque todos los AINE pueden producir este efecto, el uso de la indometacina está especialmente relacionado con esta reacción adversa. La hiperpotasemia es fácilmente reversible tras la retirada del AINE causante. Como consecuencia de los efectos citados, los AINE pueden provocar edemas, poner de manifiesto o agravar la insuficiencia cardíaca o la hipertensión, o bien desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, reducen la eficacia diurética de la furosemida y de ciertos tratamientos antihipertensores.

Toxicidad renal crónica: nefropatía analgésica. La asociación entre nefropatía y AINE se empezó a sospechar desde 1950, aunque no fue universalmente aceptada hasta 1984, en relación con el uso de la fenacetina sola o en asociación. El diagnóstico etiológico del cuadro, caracterizado por necrosis papilar, nefritis intersticial crónica, atrofia de la corteza renal y esclerosis capilar, es vital, porque *la enfermedad solo mejora con la retirada de los AINE*, pudiendo evolucionar, en caso contrario, hacia la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

El cuadro puede ser ocasionado casi por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo, aunque un consumo moderado (de hasta 3-4 dosis/semana) parece seguro. La indometacina parece más nefrotóxica que los demás, mientras el piroxicam, el meloxicam y los salicilatos no acetilados parecen respetar en mayor grado la función renal. El riesgo del paracetamol es un tema debatido, pero no debe descartarse su posible asociación con el desarrollo de nefropatía analgésica. En relación con los inhibidores de la COX-2, aunque no se dispone de datos, no deberían, en este sentido, considerarse inocuos en absoluto.

El mecanismo de la nefropatía analgésica es esencialmente desconocido, aunque se ha sugerido su dependencia de la inhibición de la COX-2. Esta isoforma tiene un papel esencial en la transcripción de genes implicados en la síntesis de transportadores de osmolitos orgánicos, como sorbitol, inositol y betaína. El bloqueo de la COX-2, sobre todo en situaciones de estrés hipertónico, impide la acumulación de estos osmolitos, altera la osmolaridad

en la médula renal interna y pone en marcha mecanismos de apoptosis, determinantes, en última instancia, de la muerte de las células intersticiales.

Aunque tras la retirada de la fenacetina, a comienzos de la década de los ochenta del siglo xx, se redujo de forma espectacular la incidencia de la nefropatía analgésica desde un 3% en 1980 hasta el 0,2% en el año 2000, y en la actualidad ya no supone un problema de salud pública, no por esto debería bajarse la guardia y es necesario seguir velando por un uso racional de los analgésicos, sobre todo en asociaciones.

De los estudios epidemiológicos cabe concluir: *a)* el uso crónico de asociaciones de AINE conlleva mayor riesgo que el de sus componentes por separado; *b)* el riesgo parece asociarse con la dosis acumulativa (más de 5.000 dosis, según algunos estudios) y los años de abuso (varios años en cualquier caso), y *c)* el riesgo aumenta con la edad (más de 65 años), en especial asociada a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e insuficiencia renal.

4.5. Fenómenos de hipersensibilidad

Como grupo, los AINE son uno de los mayores responsables de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, solo por detrás de anestésicos, bloqueantes neuromusculares y antibióticos. Las reacciones de hipersensibilidad a AINE adoptan formas variadas (rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones diversas, asma bronquial, hipotensión o *shock* anafiláctico) y aparecen en el 1-2% de la población general, aunque su prevalencia es mucho más elevada (del orden del 25-30%) en pacientes asmáticos o con urticaria crónica. Pueden ser de carácter inmunológico (infrecuentes, de mecanismo mediado por IgE o linfocitos T sensibilizados) o no inmunológico (más habituales, indistinguibles clínicamente de las anteriores y posiblemente relacionadas con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en conexión con una sensibilidad individual especial). A su vez, pueden ser de presentación aguda (inmediata o en unas horas tras la exposición) o diferida (más de 24 h o días tras la exposición). Entre las de presentación aguda predominan la rinorrea, la vasodilatación facial, el asma bronquial (habitualmente en conexión con antecedentes previos de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma), el angioedema y el shock anafiláctico; pueden ser producidas por cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. En tales casos, es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, el dextropropoxifeno, el meloxicam o el paracetamol. Entre las de presentación diferida destacan las reacciones dérmicas leves (p. ej., hasta el 10% con prurito, erupciones cutáneas inespecíficas, erupciones fijas). Menos frecuentes, pero más graves, son el *eritema multiforme*, que puede llegar a alcanzar la gravedad *del síndrome de Stevens-Johnson*, la *púrpura*, la *fotodermatitis*, preferentemente asociada a derivados del ácido propiónico, y la *necrólisis epidérmica tóxica* (síndrome de Lyell), excepcional, pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINE (piroxicam, diflunisal, diclofenaco, paracetamol). Los inhibidores de la COX-2 también pueden producir estas reacciones cutáneas graves, como se ha puesto de manifiesto con la retirada del valdecoxib por este motivo.

4.6. Reacciones hematológicas

Aunque en conjunto su frecuencia es baja, el amplio uso de los AINE y la gravedad de algunas de ellas (p. ej., agranulocitosis o anemia aplásica) obliga a tenerlas en cuenta. Algunas de estas reacciones están relacionadas con las propiedades farmacológicas ya descritas (p. ej., hemorragias por exceso de actividad antiagregante plaquetaria) o con una condición especial del paciente (p. ej., episodios hemolíticos en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G-6-PD]).

La mayoría de las reacciones hematológicas se debe a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. A ellas pertenecen la agranulocitosis, la anemia aplásica, la trombocitopenia y la anemia hemolítica. La incidencia en su conjunto es tan baja (del orden de unos pocos casos por millón de habitantes/año) que es muy difícil establecer la incidencia relativa en un grupo específico de AINE. En su día destacó la agranulocitosis por aminopirina, y también está bien documentada la de la fenilbutazona; sin embargo, la del metamizol parece muy inferior a lo que se pensaba. La anemia aplásica puede estar relacionada con pirazolonas, indometacina y diclofenaco. La anemia hemolítica de origen inmunológico es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos con el ácido mefenámico y, en menor grado aún, con AAS, ibuprofeno y otros.

5. Características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los AINE

La mayoría de los AINE son fármacos ácidos, con pKa entre 3,5 y 5,5, y fijación elevada a proteínas plasmáticas (≥99%). Estas características condicionan su distribución tisular y, en consecuencia, algunos de sus efectos farmacológicos y reacciones adversas. Las concentraciones más elevadas se detectan en el torrente circulatorio (por su elevada fijación proteica), el hígado, el bazo y la médula ósea (por la estructura especial de los endotelios capilares en estos órganos). También se registran altas concentraciones en compartimientos con entornos ácidos, como los tejidos inflamados, el tracto gastrointestinal superior y los túbulos colectores renales. Por el contrario, los AINE que no comparten estas características (p. ej., el paracetamol o el metamizol, con valores de pKa más cercanos a 7) y tienen una fijación proteica desdeñable (<20%), presentan una distribución más homogénea en todos los compartimientos corporales. Esta es, posiblemente, una de las respuestas al nulo efecto antiinflamatorio de estos dos analgésicos, y a la especificidad de alguna de las acciones farmacológicas (acción antiinflamatoria) y reacciones adversas (mucosa gastroduodenal, riñón, plaquetas) al resto de los AINE.

En la tabla 23-3 se presentan las características farmacocinéticas de los diferentes AINE. Su biodisponibilidad oral es, en general, superior al 80%, y su metabolismo presistémico escaso, excepto el AAS, el metamizol y el diclofenaco. Su $t_{1/2}$ de eliminación es muy variable, desde las 0,25 h del AAS hasta las 75 h del tenoxicam (tabla 23-4). Su eliminación urinaria en forma activa es, en general, muy baja.

6. Interacciones de los AINE con otros fármacos

En virtud de la interferencia de los AINE en la síntesis de PG, que participan de forma destacada en el control de tan variadas funciones fisiológicas, es de esperar que su amplio uso genere multitud de interacciones farmacológicas (de orden farmacocinético y/o farmacodinámico). Estas obligan, en ocasiones, a modificar un tratamiento en curso (p. ej., la dosis de antihipertensores), a vigilar con especial cuidado determinadas reacciones adversas (p. ej., del metotrexato a dosis elevadas) o a evitar la administración concurrente (p. ej., con warfarina). En la tabla 23-5 se presentan algunas de estas interacciones, con especial mención a las portadoras de mayor riesgo de toxicidad.

B. Salicilatos

1. Características químicas

Comparten como núcleo fundamental **el ácido salicílico**, 2-hidroxibenzoico (v. fig. 23-1). Los salicilatos con utilidad terapéutica son productos de síntesis en los cuales se han utilizado diversas estrategias de modificación de la molécula. Entre los utilizados en clínica destacan: el **AAS** es un éster de ácido acético, del que se ha obtenido como derivado el **acetilsalicilato de lisina**, una sal soluble desarrollada para uso parenteral, que, tras su absorción, libera el AAS; derivados del ácido salicílico: **salicilato de dietilami-**

Tabla 23-3 Características farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Metabolismo presistémico	$t_{1/2}$ (h)	Vd (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Cl (ml/kg/min)	Excreción urinaria (%)[a]
Salicilatos							
AAS	>80	Alto	0,25-0,3	0,15	49	9,3	1,4
Diflunisal	90	—	8,4-12,5	0,10	99,9	0,10	6
Salicilato sódico	100	—	2-4	0,17	95	0,88	2-30
(dosis elevadas)			15-30		80	0,18 (pH-dependiente)	
Paraaminofenoles							
Paracetamol	75-90	20%	1,5-3	0,95	< 20	5	3
Pirazolonas							
Metamizol	>90	Alto	2-4[b]	0,20	58[b]		
Propifenazona	>90		1-1,5				
Ácidos propiónicos							
Ibuprofeno	>80	—	2-3	0,15	99	0,75	<1
Naproxeno	99	5%	14	0,16	99	0,13	<1
Ketoprofeno	100	Escaso	1,8	0,15	99,2	1,2	<1
Flurbiprofeno	92	—	5,5	0,15	99,5	0,35	2
Ácidos acéticos							
Indometacina	90-100	Escaso	1-6	0,29	90	1,4	15
Ketorolaco	80-100	Escaso	4-6	0,21	99,2	0,5	5-10
Diclofenaco	54	40%	1-2	0,17	99,5	4,2	<1
Aceclofenaco	100	—	4-5		99		
Ácidos antranílicos							
Ácido mefenámico	>90	0	2	1,3	99		<6
Oxicams							
Piroxicam	100	—	30-60	0,15	99	0,036	<5
Tenoxicam	100	—	60-75	0,14	99	0,025	<1
Meloxicam	89	11%	20		99,5	0,11	<1
Lornoxicam	90-100	—	4		99		<1
Inhibidores COX-2							
Celecoxib	22-40		11	5,7	>97		<1
Etoricoxib	95-100		22	1,7	92	0,7	<2
Parecoxib[c]	83		8-11		98		<5

[a]Como producto activo sin metabolizar.
[b]Como 4-N-metilaminofenazona.
[c]Como valdecoxib.

Tabla 23-4 Clasificación de los AINE según su semivida de eliminación

Grupo	Características	AINE
1	$t_{1/2}$ corta (0,25-5 h)	AAS, paracetamol, metamizol*, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, indometacina, lornoxicam
2	$t_{1/2}$ intermedia (6-14 h)	Diflunisal, naproxeno
3	$t_{1/2}$ prolongada (20-75 h)	Meloxicam, piroxicam, tenoxicam

AAS: ácido acetilsalicílico.
*Como 4-metil-amino-fenazona

na, metilo, etc., **diflunisal** y **salicilamida;** existen, además, ciertas formulaciones galénicas que tratan de cubrir diversos objetivos:

a) Formulaciones **tamponadas-efervescentes:** diseñadas con el fin de aumentar la solubilidad, la velocidad de absorción y minimizar la irritación local de la mucosa gástrica. Contienen, en su mayoría, la asociación de AAS, ácido cítrico y bicarbonato sódico; en agua se libera CO_2, que produce la efervescencia y desintegración de la tableta, se forma acetilsalicilato sódico, actuando el citrato y bicarbonato como sistema tampón que fija el pH a 5,5-6,5.
b) Formulaciones de **liberación controlada:** diseñadas con la finalidad de reducir la irritación gástrica, prolongar el tiempo de absorción y la duración del efecto. Utilizan la técnica de la microencapsulación de cristales de AAS con etilcelulosa, con la que se consigue un retraso en la disolución y liberación del AAS, que pasa al intestino delgado, donde se absorbe de forma más lenta, gradual y sostenida.
c) Formulaciones para **aplicación tópica:** diseñadas para la administración de salicilatos en forma de aerosol, crema, pomada, gel, gotas, etc. En ocasiones, las diversas sales de salicilato se presentan junto con anestésicos locales, corticoides o antibióticos en formulaciones galénicas que

Tabla 23-5 Interacciones de los AINE con otros fármacos

Interacciones farmacocinéticas		Consecuencia	Recomendación
AINE	**Otros fármacos**		
AAS	Valproato	↓ metabolismo	M, E
Algunos	Fenitoína	Desplazamiento	M
Todos	Digoxina	↓ aclaramiento	M
Todos	Aminoglucósidos	↓ aclaramiento	M
Otro fármaco	**AINE**		
Antiácidos	Indometacina	↓ absorción	V
Colestiramina	Naproxeno	↓ absorción	S
Interacciones farmacodinámicas		**Consecuencia**	**Recomendación**
AINE	Antihipertensores (β-bloqueantes IECA, diuréticos)	↓ efecto	CPA, A
SSRI	AINE	↑ riesgo hemorragias	V, IBP
Salicilatos (dosis altas)	Hipoglucemiantes	↑ hipoglucemia	VG
Interacciones con mayor riesgo de toxicidad		**Consecuencia**	**Recomendación**
Todos	Diuréticos	Riesgo de fallo renal hemodinámico	E
Todos	Litio	↓ excreción renal	M,A
Indometacina	Triamtereno	↑ nefrotoxicidad	CI
Todos	Ahorradores de K	Retención K^+	E,C
Todos	Metotrexato (dosis altas)	↓ aclaramiento	VRA
Todos	Warfarina	↑ riesgo hemorragias	E

Recomendaciones: A: ajustar dosis; C: controlar; CI: combinación contraindicada; CPA: controlar presión arterial; E: evitar; IBP: profilaxis con inhibidor de la bomba de protones; M: monitorizar; S: separar administración 4 h; V: vigilar disminución efecto; VG: vigilar glucemia; VRA: vigilar reacciones adversas a metotrexato.
AAS: ácido acetilsalicílico; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IECA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina

no resisten el más mínimo análisis. En otras, con mayor fundamento científico, se pueden encontrar en preparados para el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas.

2. Acciones farmacológicas

2.1. Acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria

El fundamento de estas acciones ha quedado ya expuesto. El AAS acetila e inhibe de forma irreversible las COX, mientras que la acción inhibidora de estas por los salicilatos no acetilados es reversible. Además, el AAS se metaboliza rápidamente a ácido salicílico, el cual inhibe *in vitro* solo débilmente la producción de prostaglandinas. *In vivo*, el efecto analgésico del AAS es superior al del salicilato sódico, pero la actividad antiinflamatoria de ambos es similar. Las acciones analgésica y antipirética del AAS guardan relación con la inhibición directa de la actividad ciclooxigenásica, pero su acción antiinflamatoria, que requiere dosis más elevadas, se debe al salicilato que suprime la transcripción de la COX-2, posiblemente a través de una vía dependiente de la proteincinasa C.

2.2. Acciones metabólicas

A las dosis utilizadas en la mayoría de sus indicaciones clínicas, los salicilatos no interfieren de forma significativa con los procesos metabólicos esenciales. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en el límite superior de las utilizadas en otros tiempos en el tratamiento de la artritis reumatoide, afectan intensamente el metabolismo intermediario y, aunque no se conoce en qué grado esto puede contribuir al efecto antirreumático, ciertamente contribuye a provocar el cuadro tóxico por sobredosificación.

A dosis tóxicas, los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa, disminuyen la producción de ATP, interfieren con el metabolismo aerobio de la glucosa, inhiben enzimas de la glucólisis y la vía de las pentosas. La reducción de la producción de ATP repercute en la producción de AMPc y en determinadas reacciones anabólicas (p. ej., la síntesis de glucosaminoglucanos, glucoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo). Asimismo, pueden originar depleción del glucógeno hepático, hiperglucemia y glucosuria. Además, a concentraciones elevadas, los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio: aumentan la ventilación, disminuyen la P_{CO2} y, por consiguiente, favorecen la aparición de *alcalosis respiratoria*, que se observa en adultos, pero rara vez en niños. Como compensación, aumenta la eliminación renal de HCO_3^-. Esta acción puede coincidir con un aumento del consumo de O_2, de la producción de CO_2 y de metabolitos ácidos (pirúvico y láctico), como consecuencia indirecta de la interferencia con el metabolismo de hidratos de carbono, lo cual tiende a producir *acidosis metabólica*. Al progresar el cuadro tóxico, la estimulación del centro respiratorio va seguida de depresión, lo que impide la eliminación del CO_2 producido en los tejidos. En consecuencia, aparece un cuadro de *acidosis metabólica y respiratoria*, que constituye una urgencia médica.

2.3. Otras acciones

A dosis bajas (1-2 g/día), el salicilato inhibe la secreción activa de *ácido úrico* en el túbulo renal, mientras que, a dosis elevadas (más de 5 g/día), inhibe la reabsorción activa, comportándose como uricosúrico. El diflunisal tiene actividad uricosúrica a dosis bajas.

El AAS muestra una notable actividad *antiagregante plaquetaria* a dosis inferiores a las analgésicas (v. apartado I, A, 3.4). A concentraciones elevadas, interfiere en la síntesis de protrombina.

3. Características farmacocinéticas

La farmacocinética de los salicilatos es compleja por los siguientes motivos: *a)* la dosificación y duración del tratamiento es función de su uso clínico específico: como antiagregantes (dosis muy bajas y consumo crónico) o como analgésicos-antipiréticos (dosis intermedias y consumo puntual o discontinuo); *b)* la existencia de gran diversidad de formas galénicas, con características de liberación y absorción del principio activo diferentes; *c)* la diferente cinética del AAS y del ión salicilato que de él se deriva, y *d)* la existencia de un metabolismo saturable, que afecta a la semivida en forma dependiente de la dosis (v. tabla 23-3).

El AAS se absorbe muy bien en el medio ácido del estómago por difusión simple pues su pKa es de 3,5; el $t_{máx}$ es de 1 h, pero existen formas más solubles (p. ej., tamponadas, efervescentes o granuladas) en las que, al acortarse la desintegración y favorecer la motilidad de la pared gástrica, el $t_{máx}$ se acorta a unos 30 min. A su paso por la mucosa y, especialmente, en el primer paso hepático, buena parte del AAS se hidroliza a salicilato. El alimento reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Las formas con cubierta entérica o de liberación retardada liberan el AAS de forma más gradual en el intestino delgado, permitiendo una hidrólisis a salicilato *in situ* y en el primer paso hepático más completa, lo cual conduce a concentraciones plasmáticas indetectables de AAS. Por el contrario, con la administración parenteral de la forma soluble de acetilsalicilato de lisina, se consiguen concentraciones más elevadas de AAS y una acción analgésica más intensa. La absorción de AAS por vía rectal es más lenta y errática. La $t_{1/2}$ de eliminación del AAS es muy corta, del orden de 15-20 min, aunque, en términos de salicilato, dependiendo de la dosis y el pH urinario, varía desde 2-3 h (dosis única) hasta 20-30 h (dosis repetidas en el intervalo antirreumático).

El salicilato se fija intensamente a la albúmina plasmática. Difunde a todos los tejidos y líquidos orgánicos, incluida la leche y el líquido sinovial, y su concentración máxima en este último es inferior a la plasmática, aunque puede llegar a superarla en equilibrio estacionario.

Un porcentaje variable del salicilato (el 10% de promedio) se elimina por la orina sin metabolizar, aunque dependiendo del pH de esta, pueden registrarse valores extremos (de entre el 2 y el 30% si la orina es ácida o alcalina, respectivamente). La mayoría se metaboliza en el hígado a ácido salicilúrico, glucurónido salicilfenólico y salicilazilo, y ácido gentísico. Los dos primeros procesos siguen cinéticas de orden 0 y son, por lo tanto, saturables, lo cual origina $t_{1/2}$ de eliminación del salicilato de 2-3 h para concentraciones analgésicas (<10 mg/100 mL) y de 15-30 h para concentraciones antiinflamatorias (20-30 mg/100 mL).

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las de *localización gastrointestinal*, ya descritas. Su frecuencia e intensidad son máximas con el AAS y disminuyen de forma variable con los salicilatos no acetilados, el diflunisal y las diversas formas galénicas diseñadas, entre otros motivos, con tal fin. Ya se han indicado los factores que aumentan el riesgo (v. apartado I, A, 4.1). Los salicilatos pueden disminuir la función renal, sobre todo cuando sus concentraciones séricas superan los 25 mg/100 mL, aunque el riesgo de complicaciones derivadas de este efecto no es clínicamente relevante en pacientes con función renal normal. El riesgo es mayor en función de ciertos factores ya comentados en el apartado I, A, 4.4, y en determinadas condiciones, como el lupus eritematoso, la artritis reumatoide o situaciones que requieren una mayor participación de las prostaglandinas renales.

Son poco frecuentes las *reacciones de hipersensibilidad* (v. apartado I, A, 4.5), al menos en comparación con otros fármacos. Reacciones broncoespásticas al AAS son más probables en pacientes con la tríada asma, alergias y pólipos nasales. Es más probable que el angioedema y la urticaria se presenten en pacientes con antecedentes de angioedema o urticaria idiopática recurrentes. Otras reacciones por hipersensibilidad son las erupciones dérmicas, que presentan características muy diversas.

En los estudios en la especie humana no se ha demostrado actividad teratogénica del AAS durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, el consumo crónico de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, o durante las dos últimas semanas de este, es peligroso tanto para la madre como para el feto, y se ha asociado con gestaciones prolongadas, muerte o lesión fetal, así como aumento del riesgo de hemorragias maternas, fetales o neonatales y constricción o cierre prematuro del *conducto arterioso*. En niños y adolescentes con accesos febriles agudos por determinadas infecciones víricas (p. ej., gripe, varicela), el uso de AAS se ha relacionado *epidemiológicamente* con el desarrollo del síndrome de Reye, una encefalopatía aguda que cursa con degeneración grasa del hígado y disfunción mitocondrial (v. cap. 7, apartado I, 6). La elevada mortalidad asociada con este síndrome (20-40%) contraindica el uso de AAS en estos pacientes.

Salicilismo. Es una forma de intoxicación moderada de carácter crónico que cursa, entre otros, con los siguientes síntomas: cefalea, acúfenos, pérdida de audición, confusión mental, somnolencia, sudación, diarrea y sed.
Intoxicación por sobredosificación. La dosis letal en adultos oscila entre 10 y 30 g, y, en niños, sobre los 4 g. La gravedad de la intoxicación no depende del nivel plasmático en un determinado momento, sino de su relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión. La sintomatología es consecuencia de las alteraciones metabólicas y respiratorias ya descritas. Pueden aparecer signos de alcalosis metabólica o de acidosis respiratoria, complicada con acidosis metabólica, hiperpirexia y deshidratación. La estimulación inicial del SNC puede ir seguida de depresión, coma y parada respiratoria. El tratamiento exige establecer un buen diagnóstico y efectuar un lavado gástrico, aplicar carbón activado (50-100 g en adultos), corregir la hipertermia, la deshidratación, el equilibrio ácido-base, la cetosis, la hiperglucemia y provocar la diuresis alcalina forzada. En niños es mayor la propensión a la intoxicación y la gravedad del pronóstico y, si son muy pequeños, los únicos signos de sobredosis pueden ser los cambios conductuales, una acusada somnolencia o una respiración rápida o profunda.

5. Interacciones

A continuación se describen las que tienen mayor relevancia clínica (v. tabla 23-5).

a) De *carácter farmacocinético:* los salicilatos pueden desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas. Esto puede dar lugar a problemas hemorrágicos (p. ej., con los anticoagulantes orales derivados de la cumarina), a un aumento del efecto hipoglucemiante (p. ej., de los antidiabéticos orales) o a un aumento de la toxicidad del metotrexato. Las sustancias que alcalinizan la orina (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato sódico o antiácidos que contengan calcio o magnesio) aumentan la excreción urinaria y disminuyen las concentraciones plasmáticas, mientras aquellas que la acidifican (p. ej., cloruro amónico o ácido ascórbico) producen el efecto contrario. Las preparaciones tamponadas de AAS interfieren en la absorción oral de diversos fármacos (p. ej., ciprofloxacino, ketoconazol, norfloxacino, ofloxacino o tetraciclinas). Por lo tanto, si se usan simultáneamente, los salicilatos deberían administrarse entre 2 y 6 h antes.

b) De *carácter farmacodinámico:* por su efecto inhibidor de la agregación plaquetaria y, a dosis elevadas, de la síntesis de protrombina, el AAS puede favorecer la hemorragia en el paciente tratado con anticoagulantes orales, heparina o fármacos trombolíticos, lo que obliga a una monitorización muy cuidadosa del régimen antitrombótico. El riesgo de hemorragia aumenta con fármacos que puedan producir hipoprotrombinemia (p. ej., cefamandol, cefoperazona o ácido valproico). El uso simultáneo o secuencial de salicilatos y vancomicina, u otros fármacos ototóxicos, debe evitarse a causa del aumento de la ototoxicidad potencial de tal combinación (que incluso puede ser irreversible). No es recomendable el uso simultáneo de AAS y fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperuricemia o de la gota (p. ej., probenecida), a causa de la disminución del efecto uricosúrico de estos fármacos por concentraciones de salicilato tan bajas como 5 mg/100 mL.

6. Otros salicilatos

El **diflunisal** es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico (v. fig. 23-1). A diferencia del AAS, no se transforma en ácido salicílico y posee eficacia analgésica (incluso más duradera que la del AAS o paracetamol a la dosis de 650 mg), pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antipirética. Se elimina principalmente por vía renal, tras sufrir glucuronoconjugación hepática (dependiente de la dosis). En función de su larga $t_{1/2}$ (8-12 h) y su cinética de eliminación no lineal, se tarda unos 7-9 días en alcanzar una concentración estable a las dosis analgésicas ordinarias de 500-750 mg cada 12 h. Esto obliga a administrar una dosis de carga inicial de 1 g, seguida de 500 mg cada 12 h.

La incidencia de reacciones adversas es, en general, inferior a la del AAS, aunque en tratamientos prolongados (6-18 meses) pueden aparecer: *a)* reacciones adversas gastrointestinales diversas, aunque con menor frecuencia que con el AAS; *b)* alteraciones renales; *c)* cefaleas, insomnio, vértigo, nerviosismo, parestesias, y *d)* erupciones cutáneas y demás reacciones dermatológicas características de los salicilatos. A dosis terapéuticas inhibe la agregación plaquetaria, aunque con menor intensidad que el AAS y de forma reversible. Puede desplazar a los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas. Existe sensibilidad cruzada entre el diflunisal y el AAS, estando contraindicado en pacientes en los que el AAS u otros AINE precipitan ataques de asma, urticaria o rinitis. No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, durante la lactancia o en el tercer trimestre de la gestación.

A dosis de 500-750 mg/día se ha demostrado tan efectivo como el AAS (2-4 g/día) en el tratamiento de la artritis reumatoide y artrosis, aunque con un mejor perfil de tolerancia. A estas dosis, en tratamientos prolongados, produce una disminución consistente de las concentraciones séricas de ácido úrico.

El **acetilsalicilato de lisina** es una sal soluble del AAS que permite la administración oral y parenteral. Aunque es mejor tolerado que otros preparados del AAS, no está absolutamente desprovisto de efectos gastrolesivos. Se administra a dosis similares al AAS, teniendo en cuenta que 500 mg de este equivalen a 900 mg de acetilsalicilato de lisina. El dolor agudo es su principal indicación, en cuyo caso pueden obtenerse por vía parenteral concentraciones plasmáticas más elevadas y en menor tiempo. Su perfil de reacciones adversas no difiere demasiado del AAS.

En las **formas de liberación retardada,** la microencapsulación prolonga el $t_{máx}$ (2-4 h), reduce la $C_{máx}$ y prolonga la duración de unas concentraciones plasmáticas adecuadas, lo cual permite la administración cada 8 h. Como contrapartida, no tienen valor en el dolor agudo, aunque sí en el dolor crónico moderado o con componente inflamatorio y en aplicaciones como antiagregante. La dosis en adultos es de 500-1.000 mg/8 h.

Las **formas tamponadas-efervescentes** en virtud de su mejor desintegración y más rápida absorción gástrica permiten alcanzar antes las concentraciones plasmáticas máximas de AAS. La solución tamponada produce cierta protección de la mucosa gástrica. Sin embargo, la alcalinización de la orina, debido al bicarbonato contenido en estas preparaciones, provoca una excreción renal más rápida, por lo que son muy útiles para aliviar dolores agudos, pero poco eficaces para conseguir niveles estables de forma mantenida, como se requieren en el dolor crónico.

Las **formas de aplicación tópica** están diseñadas para alcanzar concentraciones localmente elevadas en el área afectada, permiten conseguir concentraciones detectables en tejidos articulares con menor riesgo de toxicidad sistémica. Pueden ser suficientes para el tratamiento de tendinopatías periarticulares y reumatismo de tejidos blandos, pero no para el tratamiento de una articulación en degeneración. En cualquier caso, la aplicación tópica de estos preparados no excluye su absorción sistémica y la posibilidad de aparición de algunas de las reacciones adversas a los salicilatos.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Dolor

Para valorar la eficacia antiálgica de los diversos salicilatos es preciso considerar la existencia o no de actividad inflamatoria, la localización y el tipo de dolor (agudo o crónico), así como otros factores que puedan intervenir en la génesis y la perpetuación del dolor. La eficacia antiálgica en el dolor agudo es dependiente de la dosis, hasta un techo equivalente a unos 1.200 mg

de AAS; si existe un componente inflamatorio, la acción antiinflamatoria contribuye a reducir el dolor. La frecuencia de administración dependerá del tipo de dolor y su respuesta a la primera dosis. Hay dolores que ceden con una sola dosis, pero, si persisten, requieren dosis de 500-1.000 mg cada 4-6 h para el AAS y otros salicilatos convencionales, y 500-750 mg cada 12 h para el diflunisal. La eficacia antiálgica aumenta en asociación con un opioide menor (p. ej., codeína).

Las indicaciones antiálgicas más frecuentes son:

a) Neuralgias, cefaleas y dolores de diversos tipos y orígenes (cefaleas tensionales, dolores radiculares, de causa tumoral, dentarios o por infecciones, como otitis, sinusitis, etc.). El tratamiento de la jaqueca tiene connotaciones diferentes: si las crisis son de intensidad moderada e inferiores a dos al mes, pueden ser controladas con AAS u otros AINE, a dosis que varían dependiendo de la intensidad de la crisis; si son muy intensas, pueden requerir el uso de un triptano, y si su frecuencia es superior a dos al mes, es conveniente recurrir a fármacos profilácticos (p. ej., propranolol).
b) Dolores postoperatorios o posparto: si son de intensidad ligera o moderada, responden a los salicilatos; el acetilsalicilato de lisina, por ser hidrosoluble, se puede administrar por vía parenteral a la dosis de 12,5-25 mg/kg.
c) Dismenorrea: aunque los salicilatos son eficaces, es más frecuente la utilización de otros AINE (p. ej., derivados del ácido propiónico).
d) Dolor de origen canceroso: el uso de AINE está contemplado dentro del primer escalón de la escalera terapéutica de la Organización Mundial de la Salud para el dolor canceroso. En los siguientes escalones se asocia con opioides menores (habitualmente codeína), antes de pasar a los opioides mayores por vía oral (fundamentalmente morfina). Se utilizan en cualquier momento del proceso canceroso en que aparezcan dolores producidos por metástasis óseas, aunque AINE no salicilatos tienen un mejor perfil cinético y de tolerabilidad en esta situación.

7.2. Síndromes articulares

a) Artritis reumatoide: en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los salicilatos han sido desplazados por AINE más recientes, no porque su eficacia terapéutica sea superior, sino porque, en general, presentan una menor incidencia de reacciones adversas y por la comodidad en la administración, y, en consecuencia, son mejor aceptados por los pacientes.
b) Artrosis: la dosis es de 2-4 g/día, y la del diflunisal, de 500-750 mg/día. Otros AINE son igual de eficaces y mejor tolerados.
c) En la artritis idiopática juvenil, la dosis es de 90-130 mg/kg/día, aunque ha sido desplazado por los derivados del ácido propiónico. En la fiebre reumática, 80 mg/kg/día, en cuatro dosis.
d) Tendinitis, bursitis, etc. Son necesarias dosis de 3-4 g/día; son preferibles otros AINE (indometacina, diclofenaco, piroxicam, etc.).

7.3. Fiebre

La acción antipirética es algo superior a la del salicilato. La dosis en el adulto es de 500-1.000 mg cada 4-6 h, y en el niño, en fiebre de etiología no vírica, 10-15 mg/kg cada 6 h. Si la vía oral no se tolera, se emplea la vía rectal, aunque la absorción es más errática.

7.4. Inhibición de la agregación plaquetaria

Se expone con detalle en el capítulo 45.

7.5. Enfermedad de Kawasaki

El AAS está indicado, en virtud de sus efectos antipirético, antiinflamatorio y antitrombótico, en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, una vasculitis sistémica de causa desconocida, que afecta hasta un 0,2/1.000 de los niños menores de 5 años. El AAS reduce la fiebre y la inflamación características de este síndrome, y puede reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares (en especial en asociación con dosis elevadas de gammaglobulina y terapias inmunosupresoras). Las dosis indicadas son: desde el comienzo del estadio febril, 80-120 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas, para mantener los niveles de salicilato en plasma entre 20 y 30 mg/100 mL, durante 14 días o hasta que ceda la inflamación; durante la fase de convalecencia, 3-5 mg/kg/día, en una sola dosis, durante 2 a 12 meses según la ausencia o presencia de anormalidades coronarias, respectivamente.

C. Paraaminofenoles

Son derivados de la anilina. De todos ellos, el más utilizado es el **paracetamol** o **acetaminofeno** (v. fig. 23-1), metabolito activo de la fenacetina, retirada hace años del mercado por su asociación con la nefropatía analgésica. La **fenazopiridina**, que también pertenece a este grupo, en virtud de su elevada eliminación renal en forma activa, se utiliza asociada a antimicrobianos en el tratamiento sintomático de la cistitis, prostatitis y uretritis.

1. Acciones farmacológicas

El paracetamol en sentido estricto no es un AINE, ya que carece de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, posee una eficacia antipirética y analgésica comparable a la del AAS, aunque, obviamente, es menos eficaz que este en dolores de origen inflamatorio.

El mecanismo de sus acciones analgésica y antipirética, de localización central en cualquier caso, es aún mal conocido. Se postula la participación de un metabolito del paracetamol, el p-aminofenol, que, conjugado con ácido araquidónico, forma un ácido graso, la N-araquidonoilfenolamina, que es un agonista del receptor TRPV1 y un inhibidor de la recaptación de anandamida. El paracetamol se comportaría como un profármaco, que generaría un compuesto de características cannabinoides y remedaría, indirectamente, alguno de los efectos de estos sobre los receptores CB1, como su efecto antinociceptivo e hipotermizante. La vía final común de su mecanismo analgésico sería el reclutamiento de influencias serotonérgicas bulboespinales antinociceptivas.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe de forma rápida y casi por completo en el intestino delgado, con una biodisponibilidad entre el 75 y el 90% (v. tabla 23-4); la velocidad de absorción depende, fundamentalmente, de la velocidad de vaciado gástrico. La $C_{máx}$ se alcanza en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos. Es metabolizado hasta el 95% en el hígado a conjugados con ácido glucurónico (60%) o sulfato (35%). Una pequeña fracción (4-5%) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y CYP450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida, que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda (v. apartado I, C, 5).

3. Interacciones farmacológicas

La única interacción que puede revestir importancia clínica es la que puede presentarse en administración conjunta con anticoagulantes orales. Aunque a dosis terapéuticas el paracetamol no parece alterar la coagulación en la mayoría de los pacientes tratados con anticoagulantes orales, parece prudente controlar el tiempo de pro-

trombina (INR) al comienzo y al final de un tratamiento regular a dosis superiores a 2 g/día.

4. Reacciones adversas

A dosis terapéuticas, el paracetamol es posiblemente uno de los analgésicos y antipiréticos más seguros, y la incidencia de reacciones adversas es muy baja. Por encima de los 2 g diarios se aprecian ocasionalmente complicaciones gastrointestinales similares a las de los AINE clásicos. A veces se observan ligeros aumentos de enzimas hepáticas sin ictericia, de tipo reversible. Con dosis superiores aparece desorientación, mareos o excitación. Se han descrito también reacciones cutáneas de diversa índole y, muy rara vez, leucopenias de varios tipos. Su uso regular no parece asociarse al riesgo de nefropatía crónica, aunque una sobredosis puede provocar una insuficiencia renal aguda por necrosis tubular.

5. Intoxicación aguda

La sobredosis con paracetamol origina un cuadro tóxico de necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas y pancreáticas agudas. Se debe a la actividad de su metabolito reactivo N-acetilbenzoquinoneimida, que, cuando el glutatión hepático se ha consumido en un 70-80% y ya no puede fijarlo, reacciona ávidamente con aminoácidos de proteínas hepáticas. Las dosis tóxica y mortal agudas mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 g, respectivamente, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 g/día durante varias semanas o 3-4 g/día durante 1 año. Los niños, al parecer, son algo menos susceptibles a la toxicidad que los adultos. La hepatotoxicidad potencial aumenta con el uso prolongado de fármacos inductores del metabolismo hepático (p. ej., barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas, rifampicina o sulfinpirazona) o con el uso crónico de etanol.

La evolución clínica de la sobredosis con paracetamol se establece en cuatro estadios en relación con el tiempo transcurrido tras la ingestión: *a)* estadio 1 (12-24 h): náuseas, vómitos, anorexia y diaforesis; *b)* estadio 2 (24-48 h): mejoría clínica aparente; los valores de transaminasas glutamicooxalacética y glutamicopirúvica, bilirrubina y protrombina comienzan a aumentar; *c)* estadio 3 (72-96 h): hepatotoxicidad máxima, y *d)* estadio 4 (7-8 días): eventualmente, recuperación.

Aunque la frecuencia de ingresos hospitalarios por sobredosificación con paracetamol es baja (de 1-2/10.000 habitantes en los países de nuestro entorno), un 0,6% de estos pacientes requiere un trasplante hepático. La gravedad del cuadro, que puede ser mortal, y su pronóstico han de valorarse mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de paracetamol en relación con el momento de la ingestión (tabla 23-6). De acuerdo con esta valoración, el tratamiento será sintomático o dirigido a neutralizar el metabolito reactivo con productos ricos en grupos SH. El más recomendado en el momento actual es la **N-acetilcisteína**. Puede administrarse por vía oral o intravenosa, si es posible dentro de las primeras 8 h tras la ingestión, pero el plazo puede prolongarse hasta las 24 h, si bien el riesgo de desarrollar una lesión hepática irreversible aumenta a medida que se retrasa el comienzo del tratamiento. Por vía oral se administran inicialmente 140 mg/kg, seguidos de 70 mg/kg cada 4 h durante 3 días. Por vía intravenosa se inyecta una infusión inicial de 150 mg/kg en dextrosa al 5% durante 15 min; en las siguientes 4 h, 50 mg/kg en 500 mL, y en las siguientes 16 h, 100 mg/kg en 1.000 mL. Si los vómitos son abundantes, es obligada la administración intravenosa. En caso de no conocerse el momento de la ingestión, puede recurrirse a estimar la semivida plasmática del paracetamol a partir de dos determinaciones, separadas por 2 o más horas. Una semivida claramente superior a 4 h indicaría un posible daño hepático.

Tabla 23-6 Relación de los niveles plasmáticos, en función del tiempo transcurrido tras la ingestión de una sobredosis de paracetamol, que requieren tratamiento con N-acetilcisteína por una posible hepatotoxicidad

Tiempo tras ingestión (h)	Concentración plasmática	
	μg/mL	μmol/L
4	150	993
6	100	662
8	70	463
10	50	331
15	20	132
20	8	53
24	3,5	23

La determinación de niveles plasmáticos antes de las 4 h postingestión no tiene valor predictivo de una posible hepatotoxicidad.

6. Aplicaciones terapéuticas

El paracetamol, como analgésico y/o antipirético, es un buen sustituto del AAS, especialmente cuando este está contraindicado o su uso es desaconsejable: en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o uricosúrico, presencia de úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato, intolerancia o hipersensibilidad al AAS, y en pacientes con hemofilia u otros problemas de la coagulación. En el tratamiento de la artritis reumatoide no debe administrarse en lugar del AAS u otros AINE. Sin embargo, puede resultar útil para tratar el dolor en una artrosis moderada.

Por vía oral, la dosis habitual en adultos es de 500-650 mg/4 h o 1 g/6-8 h, sin exceder los 4 g/día. En niños, según su edad, se recomiendan las siguientes dosis 4-5 veces al día: 40 mg (0-3 meses), 80 mg (4-11 meses), 120 mg (1-2 años), 160 mg (2-3 años), 240 mg (4-5 años), 320 mg 6-8 años), 400 mg (9-10 años) y 480 mg (mayores de 10 años). También se ha recomendado para estas edades una dosis de 10 mg/kg por toma. En supositorios, la dosis en adultos es de 650 mg/4-6 h, sin exceder los seis supositorios en 24 h. En niños, 325 mg/4-6 h (6-12 años) sin exceder los 2,6 g/24 h; 120 mg/4-6 h(3-6 años), sin exceder los 720 mg/24 h. Existe una forma soluble para la administración por vía intravenosa en el dolor postoperatorio moderado o con fines antipiréticos, a razón de 1-2 g cada 6 h.

El paracetamol es el analgésico-antipirético de elección en pacientes asmáticos. Así, y en relación con el asma inducido por AAS, mientras la sensibilidad cruzada entre AINE es superior al 90%, menos del 2% de los pacientes asmáticos son sensibles a AAS y paracetamol; además, las reacciones al paracetamol son menos intensas y duraderas.

No parece agravar las hepatitis crónicas, aunque se recomienda reducir la dosis máxima diaria a 3 g, vigilar la función hepática y reducir la duración del tratamiento al mínimo. El alcoholismo crónico, a través de la inducción del CYP2E1 y de la depleción de glutatión, puede potenciar los efectos hepatotóxicos del paracetamol. Aunque no existe un consenso unánime, la Food and Drug Administration norteamericana aconseja limitar la dosis de paracetamol a un máximo de 2 g/día en pacientes alcohólicos con consumos de alcohol del orden de 60 g/día.

D. Derivados pirazólicos

En este grupo se encuentran algunos de los fármacos más antiguos utilizados como analgésicos. Con fines preferentemente analgésico y antipirético se emplean el **metamizol** o dipirona (metanosulfonato sódico o magnésico de la noramidopirina) (v. fig. 23-1) y la

propifenazona (isopropilantipirina). Con fines antiinflamatorio y analgésico, aunque prácticamente en desuso, está la **fenilbutazona.**

1. Metamizol y propifenazona

1.1. Acciones farmacológicas

El metamizol y la propifenazona se utilizan fundamentalmente por su efecto analgésico y antipirético. La acción analgésica es dependiente de la dosis, y se alcanza un máximo con metamizol a la dosis de 2 g. Esta dosis consigue efectos antiálgicos comparables a los de dosis bajas de opioides (p. ej., 50-75 mg de petidina, 6-8 mg de morfina). El metamizol es un analgésico comparable al AAS y superior al paracetamol, a igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado o medio. El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado con fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos.

1.2. Características farmacocinéticas

Tras su administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a dos metabolitos activos, 4-metilaminofenazona y 4-aminofenazona, cuyas semividas de eliminación oscilan entre 2 y 5 h. La propifenazona se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-1 h. Ninguno de los dos, a diferencia de la amidopirina, puede formar en el tubo digestivo el cancerígeno dimetilnitrosamina.

1.3. Reacciones adversas

Han preocupado especialmente las complicaciones hematológicas. La incidencia *real* de agranulocitosis, por cualquier causa, es muy baja: del orden de 5-8 casos/millón de habitantes/año, y la de anemia aplásica, de 2-3 casos/millón de habitantes/año. Aunque la incidencia de agranulocitosis por metamizol es extremadamente rara (tal vez un caso por millón de tratamientos), el *riesgo relativo* parece algo más elevado que con otros AINE, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazolona es bajo. Puede producir, además, otras leucopenias, trombocitopenias y reacciones cutáneas.

En comparación con otros AINE, su acción sobre la mucosa gástrica es escasa, y no suele producir complicaciones hemorrágicas (ya que, aunque inhibe la síntesis del TXA_2 plaquetario, dicha inhibición es competitiva), aunque forzando la dosis (p. ej., uso frecuente de la ampolla de 2 g por vía oral), llega a producir claras lesiones gástricas. Aun cuando *per se* no produce complicaciones hemorrágicas, potencia el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

En administración intravenosa rápida puede producir calor, rubor facial, palpitaciones, hipotensión y náuseas. En uso crónico no está exento de producir alteraciones renales (v. apartado I, A, 4.4). A dosis altas potencia el efecto de fármacos depresores del SNC. En la intoxicación aguda puede llegar a provocar convulsiones, coma, paro respiratorio y cuadros de insuficiencia hepática.

La propifenazona produce reacciones de hipersensibilidad con cierta frecuencia, aunque parece producir menos efectos secundarios hematológicos y digestivos.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

El metamizol se utiliza fundamentalmente como analgésico, dado que, gozando de una elevada eficacia frente a dolores moderados, no produce tantas molestias gástricas como el AAS. Su empleo habitual es por vía oral (en cápsulas, 575-1.150 mg/6-8 h); pero, en dolores de cierta intensidad (postoperatorios no intensos, cólicos, ciertos dolores neoplásicos, crisis de jaquecas, etc.), se administra por vía intramuscular o intravenosa lenta, a dosis de 2 g/8-12 h. Se presenta, asimismo, en forma de supositorios (adultos: 1 g; infantil: 0,5 g); la dosis pediátrica habitual es de un supositorio infantil (3-11 años) o medio supositorio infantil (1-3 años) cada 6-8 h. No debe perderse de vista que el metamizol, como cualquier otro AINE, posee un techo analgésico; no sustituye a un opioide en aquellos dolores postoperatorios que lo requieran y no debería utilizarse sobre la base de «si precisa» o «si dolor» (términos hospitalarios muy habituales). También se utiliza en el tratamiento de la fiebre elevada que no responda a otros antipiréticos. La propifenazona, por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, se utiliza, sobre todo, en niños, especialmente por vía rectal.

Con cierta frecuencia se emplean estas pirazolonas, especialmente la propifenazona, en asociación con otros AINE (no recomendable), con opioides menores (p. ej., codeína), con anticolinérgicos y espasmolíticos (N-butilescopolamina), con estimulantes del SNC (cafeína), con sedantes (benzodiazepinas), antihistamínicos (productos antigripales) o miorrelajantes centrales. Aunque estas asociaciones deben ser valoradas críticamente en cuanto a su utilidad clínica real, dosificación de sus componentes y ritmo de administración, no parece que sean precisamente las pirazolonas los AINE idóneos para efectuar asociaciones utilizadas, en muchos casos, para el tratamiento de síntomas banales.

2. Fenilbutazona

La fenilbutazona posee buena actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y uricosúrica. Aunque durante mucho tiempo ha sido útil en el tratamiento de algunas afecciones reumáticas: espondilitis anquilopoyética, artritis reumatoide, gota aguda y crónica, y otras artropatías, su notable toxicidad, así como la aparición de nuevos AINE, de similar eficacia, pero, sobre todo, más seguros, la ha relegado a un plano muy secundario. En ediciones anteriores de este tratado se puede encontrar una descripción amplia de sus características farmacológicas y de su uso clínico.

E. Derivados del ácido propiónico

1. Características generales

Son derivados del ácido fenilpropiónico y, aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas. El primero de la serie fue el **ibuprofeno,** cuyo relativo éxito, en consonancia con la escasa incidencia de reacciones adversas, promovió el desarrollo de numerosas moléculas como: **naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, dexibuprofeno y piketoprofeno** (v. fig. 23-1).

Este grupo de fármacos parece haber decantado a su favor, por el momento, la batalla evolutiva entre los AINE, siendo el grupo de antiinflamatorios no esteroideos más utilizado. Las diferencias principales entre sus miembros son, fundamentalmente, farmacocinéticas, ya que no difieren de manera significativa en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos comparten las acciones características de los AINE: analgésica, antipirética, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria. En conjunto, se consideran antiinflamatorios de eficacia moderada, similar a la de la dosis de 2-3 g/día de AAS en enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., artrosis, artritis reumatoide), aunque también se usan de forma creciente con fines preferentemente analgésicos (p. ej., dismenorreas, dolor posparto o posquirúrgico, cefaleas vasculares) o antipirético.

Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral; en su mayoría, las formas farmacéuticas son mezclas racémicas de los enantiómeros R(–) y S(+), siendo la forma S(+) la farmacológicamente activa. En el caso del naproxeno, el isómero presente es el S(+). La comercialización de los isómeros dextro (p. ej., dexibuprofeno, dexketoprofeno) no supone que sean fármacos nuevos, sino solo la forma activa del fármaco original racémico. Esto conlleva la utilización de una dosis menor, aunque la eficacia, las precauciones de uso y las reacciones adversas no sean diferentes.

Las características farmacocinéticas se encuentran resumidas en la tabla 23-4. Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral y, en general, los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. La absorción por vía rectal es más lenta e irregular. Se unen a la albúmina en un

99%, aumentando la fracción libre en determinadas situaciones (p. ej., cirrosis hepática, artritis reumatoide y ancianos). Difunden bien y pasan al líquido sinovial, donde alcanzan concentraciones de entre el 50-70% de las plasmáticas. Sin embargo, en administración crónica, dichas concentraciones son más estables que las plasmáticas. Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (el 1% de la concentración plasmática para el naproxeno). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal de la forma activa es mínima (en general, <1%). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación, mayoritariamente con ácido glucurónico. Las semividas de eliminación oscilan, en general, entre 2 y 4 h, excepto en los casos del flurbiprofeno (5,5 h) y el naproxeno (13-14 h). El piketoprofeno se emplea únicamente por vía tópica en forma de gel, crema o *spray*.

Sus reacciones adversas son, en general, semejantes a las de los restantes AINE, pero, en conjunto, su uso se asocia a una menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que la del AAS o la indometacina. Por este motivo, se prefieren en muchas situaciones clínicas que sean de intensidad leve o moderada, ya que su eficacia clínica no alcanza la de los AINE más potentes. Pueden originar, en grado diverso: dispepsia, erosiones y ulceraciones gastrointestinales; alteraciones neurológicas en forma de sedación, somnolencia, mareo o cefalea; erupciones dérmicas y diversas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la fototoxicidad, y son infrecuentes las alteraciones hematopoyéticas y hepáticas. En cuanto a la función renal, siempre cabe esperar una interferencia cuando esta dependa críticamente de la actividad local de los eicosanoides. Pueden aumentar el tiempo de hemorragia, debido a su acción antiagregante.

2. Características diferenciales

2.1. Ibuprofeno

Sus propiedades farmacocinéticas se indican en la tabla 23-4. A las dosis más bajas (cuando se utiliza como analgésico o antipirético) se tolera bastante bien, y es uno de los AINE con menor riesgo de toxicidad gastrointestinal. A dosis más elevadas puede producir el mismo abanico de reacciones adversas que otros AINE: irritación gástrica, problemas hemorrágicos, erupciones cutáneas, edemas periféricos, *tinnitus*, mareo, cefalea, ansiedad, visión borrosa, insuficiencia renal aguda. Su utilización en pacientes bajo tratamiento con dosis bajas de aspirina puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de esta. Entre sus indicaciones están el tratamiento del dolor agudo leve o moderado, fiebre y dismenorrea: 200-400 mg/4-6 h. Como antipirético, en niños mayores de 6 meses, la dosis unitaria es de 5-10 mg/kg, cada 4-6 h. Como antirreumático, en adultos, la dosis oral es de 1.200-3.200 mg/día, dividida en 3-4 tomas. En niños, 20-40 mg/kg/día, en 3-4 tomas. En cualquier caso, tras respuesta satisfactoria se utiliza la dosis mínima compatible con el control de síntomas. El **dexibuprofeno** posee una $t_{1/2}$ de 1,8 a 3,5 h; la dosis es de 300 mg/5-8 h.

2.2. Naproxeno

Ha alcanzado cierto protagonismo en los últimos tiempos al desmarcarse de algún modo de los riesgos cardiovasculares del resto de los AINE, posiblemente por una afortunada combinación de efectos anti COX-1/COX-2 y de peculiaridades farmacocinéticas. Sus propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 23-4. El $t_{máx}$ es de 2-4 h (aunque el de su sal sódica es de 1-2 h, y el de las formulaciones de liberación retardada, de 4-9 h). Se metaboliza en el hígado por desmetilación y conjugación, y se elimina casi completamente por la orina (<1% sin metabolizar). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal y las de origen neurológico, con frecuencia similar a la indometacina, aunque menos intensas. Así, puede producir desde dispepsia leve y pirosis, hasta náuseas, vómito y hemorragia gástrica. Sus efectos centrales incluyen desde somnolencia, cefalea y mareo, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Muy raramente ha producido ictericia, trombocitopenia y agranulocitosis. Las preparaciones que contienen sodio deben utilizarse con precaución en pacientes con restricciones en la ingesta de este catión.

Entre sus indicaciones están el tratamiento de la inflamación, el dolor agudo leve o moderado y la dismenorrea: 500 mg, inicialmente, seguidos de 250 mg/6-8 h. En el tratamiento del ataque agudo de gota, 750 mg, inicialmente, seguidos de 250 mg/8 h hasta que remita el ataque. Como antirreumático, 250-500 mg/12 h, por la mañana y por la noche (a largo plazo pueden ser suficientes dosis menores). Como antirreumático, en niños, la dosis para las preparaciones de liberación inmediata es de 10 mg/kg/día, dividida en dos tomas.

2.3. Ketoprofeno

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad cercana al 100%). También se administra por vía rectal, tópica e intramuscular. En 2 h alcanza concentraciones en el líquido sinovial de entre el 20-25% de las plasmáticas. Se elimina por la orina (menos del 1% sin metabolizar) como glucurónido. Su semivida de eliminación es de unas 2 h para la formulación de liberación inmediata, 3-5 h en fórmulas de liberación prolongada, y aumenta ligeramente en ancianos. Sus reacciones adversas más frecuentes (en general, leves, aunque dependientes de la dosis) son aquellas que tienen su origen en el aparato gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente) y en el SNC (cefalea). Sus indicaciones preferentes son: como analgésico, en el tratamiento del dolor agudo leve o moderado y en la dismenorrea: 25-50 mg/6-8 h; como antirreumático, inicialmente 150-300 mg/día, en 3-4 dosis, posteriormente debe ajustarse según respuesta. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños. El **dexketoprofeno** es la sal de trometamina de la forma S(+). Su $t_{1/2}$ es de 1 a 2,7 h; la dosis es de 25 mg/8 h.

2.4. Flurbiprofeno

En la tabla 23-4 se exponen las propiedades farmacocinéticas. Su $t_{máx}$ es de 1,5 h para la formulación de liberación inmediata y de 5-8 h en formulación de liberación prolongada. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y conjugación, eliminándose en un 98% por el riñón (hasta un 20-25% sin metabolizar). Sus efectos secundarios no difieren demasiado de los del ibuprofeno (destacan las náuseas, diarrea, dispepsia y malestar abdominal, en un 3-9%). Puede disminuir el efecto hipotensor del propranolol. Sus principales indicaciones son: antiinflamatorio, 50 mg/4-6 h; antidismenorreico, 50 mg/6 h; antirreumático, inicialmente 200-300 mg/día, 2-4 dosis, y luego la dosis más baja que permita el control continuado de los síntomas. No se han establecido su seguridad y eficacia en niños.

2.5. Piketoprofeno

Es un derivado del ketoprofeno con una substitución amidopiridínica. Su uso es exclusivamente tópico (en forma de gel, crema o *spray*) y su efecto es local, siempre que no se utilice en áreas extensas o sobre heridas. Puede producir (con baja frecuencia) reacciones alérgicas, eritema localizado, dermatitis de contacto y fotosensibilización. Se utiliza para el tratamiento local sintomático del dolor e inflamación de origen traumático o degenerativo de estructuras tendinosas, ligamentosas o musculares (p. ej., contusiones, esguinces, capsulitis, bursitis, tendinitis).

F. Derivados del ácido acético

Es un conjunto de AINE derivados del ácido acético que comparten diversos sistemas cíclicos (anillos indólicos, pirrólicos o fenilos). Existen diversas series de derivados: *a) indolacético:* **indometacina;** *b) pirrolacético:* **ketorolaco,** y *c) fenilacético*: **diclofenaco** y **aceclofenaco.**

1. Indometacina

Introducida en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y procesos inflamatorios relacionados (v. fig. 23-1), su eficacia es muy notable, pero la incidencia elevada de efectos secundarios intolerables, a veces irreversibles y potencialmente mortales, ha limitado su uso.

Posee una poderosa actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, aunque, curiosamente, una de sus reacciones adversas más frecuente sea la cefalea. Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de PG. Su acción analgésica, independiente de su acción antiinflamatoria, se ejerce a niveles central y periférico. No es uricosúrica, aunque es muy eficaz como antiinflamatorio en el tratamiento agudo de la gota. Posee actividad antiagregante plaquetaria.

Por vía oral se absorbe de forma rápida ($t_{máx}$ < 2 h) y casi completa, aunque su $C_{máx}$ presenta una gran variabilidad interindividual, lo que quizás explique la especial sensibilidad de algunas personas a la aparición de cefaleas o aturdimiento. Por vía rectal, la absorción es igualmente rápida, aunque la $C_{máx}$ es inferior, de ahí que algunas de estas reacciones adversas puedan disminuir o desaparecer al emplear esta vía. Se distribuye por todo el organismo, incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en 5 h. Es metabolizada por O-desmetilación, N-desacilación y glucuronoconjugación. La semivida es muy variable (1-6 h), posiblemente debido a diferencias en la circulación enterohepática.

Las reacciones adversas son relativamente abundantes y han restado utilidad a la buena eficacia de este fármaco. Destacan las reacciones neurológicas, bastante frecuentes: cefaleas frontales (el 25-50% en tratamientos prolongados), vértigo, aturdimiento, mareos, desorientación y confusión mental. Estos efectos pueden evitarse, en parte, administrando el producto por vía rectal antes de acostarse. Puede agravar la epilepsia, la depresión mental o el parkinsonismo. Son también frecuentes las complicaciones digestivas, de intensidad y gravedad diversas. También puede producir agranulocitosis (riesgo inferior al del metamizol y superior al de la fenilbutazona) o anemia aplásica (superior al de otros AINE). En cuanto a las complicaciones renales, véase el apartado I, A, 4.4. No debe emplearse durante el embarazo: durante el primer trimestre, por la posibilidad de efectos fetotóxicos y teratogénicos; durante el tercer trimestre, debido al peligro de un cierre prematuro del conducto arterioso y otros efectos secundarios para el feto. En ocasiones, produce reacciones alérgicas y dérmicas.

La mayoría de sus interacciones son de índole farmacodinámica, como consecuencia de su potente acción inhibidora de la síntesis de PG. La probenecida inhibe su secreción renal y el salicilato interfiere con su absorción. Por su acción ulcerógena y antiagregante plaquetaria, es peligrosa su asociación con anticoagulantes.

Salvo en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en el que la indometacina es fármaco de primera elección, en los otros procesos inflamatorios, dolorosos y/o febriles solo se recomienda su uso en pacientes que no responden a AINE menos tóxicos. Se utiliza con cierta frecuencia y es muy eficaz para reducir la molesta rigidez articular matutina que acompaña a la artritis reumatoide.

Como antirreumático, por vía oral, se inicia el tratamiento con 25-50 mg/2-4 veces al día, pudiendo aumentarse la dosis, si se tolera bien, en 25 o 50 mg a intervalos semanales hasta la obtención de una respuesta satisfactoria, sin rebasar los 200 mg/día. Existe una forma galénica oral de liberación prolongada con 75 mg de indometacina micronizada, que proporciona 25 mg de liberación inmediata y 50 mg de liberación prolongada. Esta forma es aplicable solo en tratamientos crónicos (el 90% se absorbe en 12 h). En pediatría, 1-3 mg/kg/día divididos en 3-4 dosis, se utiliza fundamentalmente en los pacientes con artritis idiopática juvenil para el control de los síntomas sistémicos (fiebre, serositis) y la rigidez matutina.

Como antiinflamatorio en el ataque agudo de gota, 100 mg inicialmente por vía oral seguidos de 50 mg, 3 veces al día hasta la remisión del dolor; después, reducción gradual hasta la retirada. Como antiinflamatorio en otros procesos agudos (p. ej., bursitis o tendinitis), 75-150 mg/día, divididos en 3 o 4 dosis.

Como antipirético, en procesos febriles rebeldes a otros tratamientos (p. ej., enfermedad de Hodgkin), 25-50 mg tomados 3 o 4 veces al día, por vía oral.

Su empleo para el cierre del conducto arterioso del recién nacido es muy discutible (por la variabilidad de resultados y la abundancia de reacciones adversas); se administra por vía intravenosa, a dosis de 0,1-0,2 mg/kg cada 12 h, tres dosis en total.

2. Ketorolaco

Es un derivado pirrolacético con muy buena eficacia y potencia analgésica (v. fig. 23-1). Como AINE clásico que es, posee también efecto antipirético, aunque no se utiliza con tal fin, moderada eficacia antiinflamatoria e inhibe la agregación plaquetaria. Por vía intramuscular, la eficacia de 30 mg es comparable a la de 10 mg de morfina, pero, a diferencia de esta, la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores. Su acción analgésica se debe, probablemente, a la inhibición periférica de la síntesis de PG, aunque se postula también que puede liberar ligandos endógenos del receptor κ-opioide.

Se absorbe bien por vía oral, aunque los alimentos ricos en grasa retardan su absorción; el $t_{máx}$ por esta vía es de 30-40 min, y de 40-50 min por vía intramuscular. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (el 0,2% de las concentraciones plasmáticas). Su semivida de eliminación es de 4-6 h en adultos jóvenes, algo mayor en ancianos, y aumenta claramente si existe insuficiencia renal (10-18 h). Se metaboliza parcialmente (<50%) en el hígado por glucuronidación e hidroxilación, y se elimina por el riñón (el 5-10% como producto activo).

Sus reacciones adversas son como las del resto de los AINE, aumentando el riesgo, especialmente de las de localización gastrointestinal, con la duración del tratamiento y con la dosis diaria total. Los pacientes mayores de 65 años y/o aquellos con antecedentes de hemorragia, perforación o úlcera están especialmente predispuestos a presentar hemorragias gastrointestinales (con resultados, a veces, mortales), incluso en tratamientos de duración corta (5 días) por vía parenteral. Con una frecuencia no desdeñable (6-17%) pueden presentarse: dolor abdominal, diarrea, somnolencia, cefaleas, mareo o náuseas. Menos comunes son el edema, dolor en el lugar de la inyección, estreñimiento o aumento de la sudación. Puede aumentar el tiempo de hemorragia.

Por vía intramuscular se administra a la dosis inicial de 30-60 mg, seguida de 30 mg cada 6 h, sin exceder los 120 mg/día. En ancianos y pacientes con la función renal alterada, por vía intramuscular se administra a la dosis inicial de 15-30 mg, seguida de 15 mg cada 6 h, sin exceder los 60 mg/día. La administración por vía oral solo es recomendable como continuación de la administración parenteral inicial en el tratamiento de dolores agudos moderadamente intensos (en especial postoperatorios o cólicos renales), a la dosis inicial de 20 mg, seguida de 10 mg/4-6 h. En ancianos y pacientes con función renal alterada, la dosis oral es de 10 mg/6 h. *No se recomienda su administración por cualquier vía, o combinación de vías de administración sistémica, durante más de 5 días.* Su seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes menores de 16 años.

Existe una preparación para uso oftálmico, en gotas de aplicación conjuntival, que produce concentraciones de ketorolaco en plasma casi indetectables, aunque penetra en el humor acuoso. Rara vez produce reacciones oculares de hipersensibilidad, queratitis o irritación ocular, aunque es relativamente frecuente una sensación de quemazón al aplicarlo a la conjuntiva. Está indicado en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional (una gota en cada ojo, 4 veces al día) y en la profilaxis o el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria en pacientes que sufren extracción de cataratas con o sin implantación de lentes intraoculares (una gota en cada ojo, cada 6-8 h, comenzando 24 h antes de la intervención y continuando durante 3-4 semanas).

3. Diclofenaco y aceclofenaco

Son derivados fenilacéticos con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria potente, y eficacia comparable a la de los derivados del ácido propiónico (v. apartado I, E; v. fig. 23-1).

El **diclofenaco**, a las dosis habituales, interfiere menos en la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINE y es uricosúrico. Inhibe la síntesis de PG, pero, además, disminuye la concentración de ácido araquidónico en los leucocitos.

Las propiedades farmacocinéticas se exponen en la tabla 23-4. Se elimina por la orina (65%) y la bilis (35%), tras sufrir hidroxilación y conjugación. Pasa al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones menores que las plasmáticas, pero más mantenidas, lo cual explica que la duración de sus efectos sea más prolongada que lo que se deduciría de su semivida.

Las reacciones adversas gastrointestinales afectan a un 20% de los pacientes, aunque su gravedad no difiere mucho de la del celecoxib, al que se parece desde el punto de vista de su selectividad COX-2. El 15% de los

pacientes presenta un aumento temporal de las transaminasas hepáticas, que, si bien suele ser reversible, en ocasiones permanece y obliga a la retirada del tratamiento. Se han detectado algunos casos de anemia aplásica.

Sus indicaciones terapéuticas cubren un espectro que abarca desde el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante, hasta el del dolor agudo debido a procesos inflamatorios no reumáticos o la dismenorrea primaria. En los últimos años se ha popularizado su uso como analgésico en el dolor agudo de diversas etiologías (postoperatorio y cólico renal) o como antidismenorreico. La dosis habitual por vía oral es de 50 mg/8 h, aunque, como dosis inicial, pueden administrarse 100 mg. En el tratamiento del cólico renal se utiliza la forma soluble, por vía intramuscular, a la dosis de 75 mg, aunque no deben administrarse más de dos dosis en 1 día. En procesos reumáticos, inicialmente 100-200 mg/día, en 2-4 dosis por vía oral y, tras respuesta satisfactoria, 75-100 mg/día, en 2-3 dosis. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

El **aceclofenaco** es un fármaco relacionado estructuralmente con el diclofenaco y que presenta buena biodisponibilidad, con un $t_{máx}$ por vía oral de 1,5-2 h. Difunde bien al líquido sinovial (el 65% de la concentración plasmática) y se elimina, en su mayor parte, por la orina tras metabolización. Sus reacciones adversas son como las de los AINE, aunque al parecer muestra mejor tolerancia gastrointestinal y, a diferencia del diclofenaco, no parece que aumente las transaminasas hepáticas. Ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones neurológicas (cefalea, vértigo o somnolencia) y aumento de la diuresis nocturna. Se utiliza como analgésico en el tratamiento del dolor agudo, por vía oral a dosis de 100 mg/12 h y, como analgésico y antiinflamatorio, en el dolor crónico de origen reumático. No se ha establecido su eficacia y seguridad en niños menores de 7 años.

G. Oxicams

Los oxicams son ácidos enólicos que se introdujeron a finales de la década de los setenta del siglo XX como AINE de vida media larga que permitían una sola toma diaria, algo ventajoso para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el **piroxicam** (cabeza del grupo y el primero introducido en clínica) y el **meloxicam** (v. fig. 23-1). Dentro de este grupo se encuentran, asimismo, el **tenoxicam** y el **lornoxicam**, de semividas larga y corta, respectivamente.

1. Piroxicam

Comparte las propiedades farmacológicas generales de los AINE con actividades antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetaria. Además de inhibir las COX-1 y COX-2, por mecanismos no estrictamente relacionados con dicha acción, inhibe la quimiotaxis, liberación de enzimas lisosómicas y agregación de los neutrófilos (y su capacidad generadora de aniones superóxido), e inhibe la proteoglucanasa y colagenasa en el cartílago, mecanismos que deben contribuir a su eficacia como antiartrítico.

El piroxicam es completamente absorbido tras la administración oral, aunque, como otros oxicams, sufre una importante recirculación enterohepática que condiciona una semivida prolongada (v. tabla 23-4). Su $t_{máx}$ es de 2-4 h. Se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza aproximadamente el 50% de la concentración plasmática. Se metaboliza intensamente, principalmente por hidroxilación y glucuronoconjugación, de tal forma que solo ~5% de una dosis se elimina por la orina y heces sin metabolizar. La concentración en fase de equilibrio estacionario se alcanza en 7-12 días.

La incidencia de reacciones adversas puede alcanzar en total, según algunas series, hasta el 60% de los pacientes tras uso prolongado (p. ej., en el tratamiento de la artrosis o artritis reumatoide). Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal (hasta un 25%), y la incidencia de aparición de úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales es del 1,2%. De forma ocasional, puede causar un síndrome similar al de la enfermedad del suero. Con baja frecuencia puede producir alteraciones neurológicas (p. ej., sedación, somnolencia, mareo o cefaleas). Con una frecuencia inferior al 1% pueden aparecer otras reacciones adversas, como hemorragias nasales, exacerbación de una insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo es mayor que con la mayoría de los AINE en pacientes con alteraciones de la función renal.

Debido a su elevada tasa de fijación a proteínas, debería utilizarse con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Además, el piroxicam disminuye la excreción renal de litio, con consecuencias clínicas importantes.

Está indicado para el tratamiento sintomático agudo o crónico de la artritis reumatoide, de la artrosis y de la espondilitis anquilosante. Debido a su lento comienzo de acción y estabilización de sus concentraciones, es más discutible su uso en el tratamiento de ataques agudos de gota o seudogota, trastornos musculoesqueléticos agudos y dismenorrea. Como antirreumático, la dosis oral de piroxicam es de 20 mg 1 vez al día; en ocasiones puede bastar una dosis de 10 mg o aumentarse a 30 mg, con el consiguiente riesgo de que aumenten las reacciones adversas. Por vía rectal se administran 20 mg/día en uno o dos supositorios. En consonancia con su larga semivida, la valoración de la eficacia de un tratamiento crónico con piroxicam no debería establecerse antes de 7-12 días. En tratamientos agudos (p. ej., gota) se llegan a administrar 40 mg/día durante 3-4 días. En el tratamiento de la dismenorrea se utilizan 40 mg el día de comienzo de los síntomas y, posteriormente, 20 mg/día si es necesario.

2. Tenoxicam

Está relacionado estructuralmente con el piroxicam, con el cual comparte características farmacológicas. Como analgésico y antiinflamatorio es tan eficaz y potente como el piroxicam, el diclofenaco o la indometacina. No es eficaz como antipirético.

Su perfil farmacocinético se caracteriza por: completa absorción por vía oral, eficiente penetración en el líquido sinovial (el 40-50% de las concentraciones plasmáticas) y semivida de eliminación muy larga (60-75 h). Su $t_{máx}$ se ve afectado por la existencia de alimentos (1-2,6 h en ayunas y 4-6 h con alimentos). Su biodisponibilidad rectal es el 80% de la oral. Se metaboliza completamente en el hígado, y sus metabolitos glucuronizados se eliminan por la orina y las heces. Con la administración de una sola dosis diaria, las concentraciones plasmáticas estables tardan 10-15 días en alcanzarse.

La toxicidad es similar a la del piroxicam, aunque algunos estudios han destacado menor frecuencia de reacciones adversas. Se ha utilizado en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante y diversos procesos dolorosos no articulares (p. ej., bursitis, tendinitis, ciática, etc.). El tenoxicam se utiliza en procesos reumáticos y extraarticulares a una dosis única diaria de 20 mg, aunque, a veces, es suficiente una dosis de mantenimiento de 10 mg/día en tratamientos prolongados.

3. Meloxicam

Se distingue por inhibir en mayor grado la COX-2 que la COX-1 (v. tabla 23-2), tanto su actividad ciclooxigenásica como la peroxidásica, lo cual le confiere una ventaja sobre los anteriores (eficacia similar en pacientes con artritis reumatoide y artrosis, acompañada de una mejor tolerancia gastrointestinal).

Desde el punto de vista cinético, el meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi completa tras la administración oral. Como otros oxicams, sufre metabolismo oxidativo hepático; su semivida de eliminación terminal es de 20 h, y su eliminación es renal y fecal (al 50%). La concentración estable, tras la administración de dosis diarias, se alcanza en unos 3-5 días.

La incidencia de reacciones adversas es, en conjunto, algo inferior a la del piroxicam. Predominan las de localización gastrointestinal, aunque la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves es significativamente menor para el meloxicam (0,1-0,2%) que para el piroxicam (1,2%). Como el resto de los AINE, puede alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina, aunque, a este respecto, el meloxicam parece bastante más seguro y no inhibe de forma significativa la excreción de PGE_2 urinaria. Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consonancia con su selectividad relativa sobre la COX-2.

Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, situaciones en las que su eficacia es similar a la del piroxicam o el diclofenaco, con un mejor perfil de tolerancia. La dosis de meloxicam para el tratamiento de la artrosis es de 7,5 mg/día y, en la artritis reumatoide, 15 mg/día, en ambos casos en una sola dosis.

4. Lornoxicam

Se diferencia del resto de oxicams por poseer una semivida corta (3-5 h). Sus características farmacocinéticas se indican en la tabla 23-4. Está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado (p. ej., tras cirugía dental) o del dolor asociado a lumbociática aguda; en ambos casos 8-16 mg/día, en 2-3 dosis. En el tratamiento del dolor y la inflamación de la artritis reumatoide o la artrosis, 12 mg/día, en 2-3 dosis, con un máximo de 16 mg/día como mantenimiento. No está recomendado en menores de 18 años.

H. Derivados del ácido antranílico

Es un grupo de derivados del ácido N-fenilantranílico, también conocidos como fenamatos, que incluye los ácidos mefenámico y flufenámico.

No presentan ninguna ventaja con respecto a otros AINE y, con cierta frecuencia, producen reacciones adversas, algunas relativamente específicas de este grupo, como la diarrea. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de otros grupos, aunque, con el mefenámico, los efectos sobre la agregación plaquetaria son menos importantes que con la mayoría de los restantes AINE.

Las reacciones adversas son más frecuentes (~25% de los pacientes) que con los derivados del ácido propiónico. Las más frecuentes afectan al aparato digestivo superior (habitualmente en forma de dispepsia o malestar epigástrico), aunque también son frecuentes la diarrea profusa, acompañada de esteatorrea e inflamación intestinal, y los vómitos, que pueden inducir una deshidratación e insuficiencia renal. Somnolencia, cefaleas y mareo pueden aparecer con cierta frecuencia. Más infrecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones hematológicas y la insuficiencia renal. La sobredosis de ácido mefenámico puede producir convulsiones. En la tabla 23-4 se indican algunas de sus características farmacocinéticas.

El ácido **mefenámico** se ha utilizado para dolores de corta duración (no se recomienda durante más de 7 días), el dolor con escaso componente inflamatorio y la dismenorrea: 500 mg inicialmente y, después, 250 mg cada 6 h. Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños menores de 14 años. El **ácido flufenámico** persiste comercializado en forma de crema para el tratamiento del dolor e inflamación de origen musculoesquelético y vascular.

I. Inhibidores de la COX-2

Es un subgrupo de AINE que se introdujo en el tratamiento del dolor y la inflamación aportando la novedad de su inhibición selectiva de la COX-2. Se hacía énfasis en su capacidad de evitar los efectos secundarios más frecuentes e importantes (toxicidad gastrointestinal y renal, y problemas hemorrágicos) que acompañan de forma casi inseparable a los AINE clásicos, respetando su eficacia analgésica y antiinflamatoria (v. apartado I, 4). En los años transcurridos desde su aparición (celecoxib en 1979), este subgrupo de AINE, genéricamente conocido como coxib, ha quedado situado en una segunda línea de uso. Tras la retirada del rofecoxib y del valdecoxib, en el mercado español permanecen el **celecoxib**, el **etoricoxib** y el **parecoxib**, profármaco y forma parenteral del **valdecoxib**.

Los coxib poseen efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, comparables en eficacia a los de los AINE convencionales, que se deben a la inhibición de la COX-2, ya que, a concentraciones terapéuticas, es muy escasa su actividad inhibidora de la COX-1. No poseen efecto antiagregante plaquetario ni uricosúrico. Son significativamente menos agresivos que otros AINE para la mucosa gastrointestinal, pero no inocuos. Aunque inicialmente se postuló su inocuidad sobre la función renal, deben utilizarse con las mismas precauciones que los AINE no selectivos. Su uso amplio y creciente, incluso sobrepasando las indicaciones originalmente aceptadas, puso de manifiesto su peligrosidad cardiovascular. Esto originó su retirada parcial del mercado, la reevaluación de su lugar en el tratamiento del dolor y la inflamación, y, como efecto derivado, que se pusiera en cuestión la seguridad cardiovascular de los AINE en su conjunto.

Su lugar en la actividad terapéutica *no* es el tratamiento sistemático de la artrosis, la artritis reumatoide u otras indicaciones aprobadas. Deberían ser utilizados, con preferencia sobre el resto de los AINE, *solo* en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular bajo y riesgo elevado de presentar reacciones adversas gastrointestinales graves.

1. Celecoxib

Es el inhibidor de la COX-2 menos selectivo de todos los coxib (v. fig. 23-1), por lo que su perfil es relativamente cercano al de AINE clásicos, como el diclofenaco o el meloxicam. Es tan eficaz como otros AINE en el alivio de los síntomas de la artrosis y la artritis reumatoide, con una reducción a la mitad de los efectos adversos gastrointestinales graves.

Se absorbe bien por vía oral, aunque posee baja biodisponibilidad. Sufre intenso metabolismo hepático, principalmente a través de CYP2C9 y CYP3A4. Se elimina por orina (27%) y heces (57%), principalmente como un metabolito carboxilado inactivo.

Las reacciones adversas más frecuentes son: edema en la cara, los dedos y pies; dolor abdominal, dispepsia, diarrea, flatulencia. Las reacciones adversas cardiovasculares, desde palpitaciones o hipertensión arterial, hasta infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca, contraindican su uso en pacientes con riesgo cardiovascular o cerebrovascular. Por lo demás, comparte, en su conjunto, el espectro de reacciones adversas de cualquier AINE.

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma, urticaria o reacciones alérgicas al AAS y otros AINE. En pacientes que han recibido tratamiento anticoagulante con warfarina, el riesgo de hemorragia gastrointestinal en tratamiento concomitante con celecoxib u otro AINE no selectivo es similar. A dosis terapéuticas no altera significativamente las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Debe administrarse con precaución a pacientes metabolizadores lentos a través del CYP2C9 o junto con inhibidores de este (p. ej., el fluconazol). Sus interacciones con el litio, antihipertensores (especialmente IECA) o diuréticos obligan a adoptar las mismas precauciones de uso que con los AINE clásicos. La insuficiencia hepática aumenta y la insuficiencia renal disminuye de forma significativa el área bajo la curva (AUC) del celecoxib, lo que constituye una contraindicación formal de uso en casos graves u obliga a una monitorización cuidadosa en casos leves o moderados.

Se utiliza para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide. En el tratamiento de la artrosis se recomienda una dosis de 100-200 mg/día, en 1-2 tomas, con una dosis máxima de 400 mg/día. En la artritis reumatoide, la dosis diaria recomendada es de 200-400 mg, en dos tomas. No se ha establecido su seguridad en el uso pediátrico. En ancianos, así como en pacientes de raza negra, se recomienda utilizar inicialmente la menor dosis recomendada.

2. Etoricoxib

Es el más selectivo de los inhibidores de la COX-2 presentes en el mercado español (v. fig. 23-1). Es tan eficaz analgésico y antiinflamatorio como el diclofenaco o la indometacina. No interfiere con la acción antiagregante plaquetaria de dosis bajas de AAS. El etoricoxib se absorbe bien y rápidamente por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-1,5 h. Sufre intenso metabolismo oxidativo hepático por intermedio de diversos citocromos, principalmente del CYP3A4. Sus metabolitos, inactivos, se eliminan por heces y orina.

Sus efectos adversos más comunes son: cefaleas, diarrea, infecciones respiratorias y náuseas. La incidencia de edemas en las extremidades inferiores es similar a la del naproxeno o ibuprofeno. Su uso está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. El riesgo relativo de reacciones adversas gastrointestinales graves es la mitad del observado con AINE no selectivos.

Se utiliza para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la artritis gotosa aguda. En el tratamiento de la artrosis se recomienda una dosis de 60 mg/día, en una toma. En la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 90 mg/día, en una toma. En la artritis gotosa aguda, la dosis recomendada es de 120 mg/día, en una toma, durante un máximo de 8 días. Su uso está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

3. Parecoxib

Es el profármaco inactivo del valdecoxib. Su solubilidad en agua ha permitido diseñar una formulación para uso hospitalario por vía parenteral. Además de aumentar el escaso arsenal de AINE inyectables, el parecoxib se introdujo con el loable propósito de sustituir al ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio. A diferencia de este, que comporta un riesgo no desdeñable de daño gastrointestinal grave y posee cierta acción antiagregante plaquetaria, el parecoxib es poco gastrolesivo y no posee efecto antiagregante. En dosis única produce una analgesia comparable a la del ketorolaco, de inicio rápido (15-30 min), efecto máximo a las 2 h y de 6-12 h de duración.

Es hidrolizado rápidamente por las esterasas hepáticas a valdecoxib (cuya semivida es de 8 h). Los $t_{máx}$ del valdecoxib tras administración intravenosa o intramuscular de parecoxib se alcanzan a las 0,5 y 1,5 h, respectivamente.

Las reacciones adversas en general, salvo las alteraciones de la funcionalidad plaquetaria, son como las del resto de los AINE. Se utiliza para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio, con la contraindicación de usarlo en cirugía de *bypass* coronario. La dosis inicial por vía intravenosa o intramuscular es de 40 mg, seguida por 20-40 mg/6-12 h. La dosis máxima es de 80 mg/día. En ancianos de menos de 50 kg de peso, hay que reducir las dosis a la mitad.

J. Otros fármacos

De los derivados del ácido nicotínico, el principal representante es el clonixino (utilizado bajo la forma de **clonixinato de lisina**). Es un fármaco con acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética comparables a las de otros AINE. Su uso puede asociarse a náuseas y manifestaciones neurológicas (cefaleas, somnolencia o mareo). Sus efectos gastrointestinales parecen tener menos importancia. En cualquier caso, su utilización clínica debe seguir las mismas normas que la de cualquier AINE. El clonixinato de lisina se emplea casi exclusivamente como analgésico en cuadros de dolor agudo leve o moderado (especialmente en conexión con lesiones inflamatorias no reumáticas producidas por traumatismos). En adultos, por vía oral se administra a dosis de 125-250 mg cada 4-6 h, sin superar los 750 mg/día.

K. Selección de los analgésicos antiinflamatorios

Los AINE alivian la inmensa mayoría de las molestias y los dolores que surgen en el desarrollo de nuestra vida cotidiana. Entre estas se encuentran las mialgias, artralgias, cefalalgias, neuralgias, dismenorreas, procesos inflamatorios agudos y crónicos (otitis, periodontitis, anexitis, artritis y artrosis de diverso tipo), y también el malestar que acompaña frecuentemente a los procesos víricos o bacterianos. La disponibilidad de formas solubles para uso parenteral permite alcanzar concentraciones elevadas, útiles en dolores de moderada intensidad, como los postoperatorios, algunos cólicos y ciertas crisis de jaqueca. En general, debe recordarse que es más fácil controlar un dolor en sus fases iniciales que cuando está fuertemente establecido.

El elevado número de fármacos existente, con propiedades farmacológicas e indicaciones similares, puede dificultar una correcta selección que, en cualquier caso, debe basarse en criterios como la eficacia clínica comprobada, la tolerabilidad por parte del paciente y el precio. En el momento actual, el uso crónico de AINE debe ceñirse a la máxima «la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible», lo cual no siempre es fácil de conciliar con su uso en algunas afecciones para las que habitualmente se prescriben: las de localización articular. Debe recordarse que la selección de un AINE en el tratamiento de las enfermedades articulares es, en gran medida, empírico. Existe gran variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco concreto, de tal forma que el proceso de ensayo-error no es extraño en este campo. Puede suceder que, en uso crónico, un paciente desarrolle una cierta resistencia a un compuesto y comience a responder a otro, o que de pronto aparezcan signos de intolerancia a uno de ellos y no a otro (incluso dentro de un mismo grupo farmacológico).

Asimismo, aun compartiendo las acciones farmacológicas que los definen como grupo, cada uno de los diferentes AINE se sitúa en un lugar definido del espectro, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la toxicidad. En un extremo se encuentra el paracetamol, eficaz en dolores moderados y relativamente inocuo a las dosis recomendadas, pero carente de actividad antiinflamatoria; en el otro, se encuentra la indometacina, con intensa actividad antiálgica y antiinflamatoria, pero responsable de frecuentes intolerancias, unas muy molestas y otras muy graves. Si el dolor es el síntoma dominante, bastará un simple analgésico, como el paracetamol, o incluso un analgésico no AINE, como el tramadol; pero en las afecciones articulares, como la artritis reumatoide, en las que el componente inflamatorio desempeña un papel predominante, se necesita un fármaco intensamente antiinflamatorio. La dosificación debe ajustarse al desarrollo del proceso y dirigirse a evitar o minimizar las posibles reacciones adversas. Con frecuencia, el propio paciente indica sus preferencias por un determinado producto, lo que constituye una expresión, en general válida, de la relación entre eficacia y tolerabilidad.

Tabla 23-7 Recomendaciones actuales para el uso de AINE en relación a sus riesgos cardiovascular y gastrointestinal

Riesgo CV	Riesgo GI		
	Bajo	Intermedio	Elevado
Bajo	AINE	AINE + IBP o Coxib	Coxib + IBP
Elevado	AINE + IBP[a]	AINE + IBP[a]	Evitar AINE y Coxib

IBP: inhibidor de la bomba de protones.
[a]¿Naproxeno?
Tomado de Chan, 2006.

La selección de un AINE obviamente está influida por las características del paciente o la concurrencia de un determinado proceso fisiológico o patológico: niños, embarazadas, ancianos, pacientes con hepatopatías, nefropatías, etc. Como en cualquier caso, pero en estos en especial, debe valorarse cuidadosamente la relación entre eficacia y riesgo. En el momento actual, la selección de un AINE debería tener en cuenta no solo, como clásicamente, su toxicidad gastrointestinal, sino incorporar en la decisión el posible riesgo cardiovascular (tabla 23-7). La selección de un AINE para uso pediátrico está considerablemente restringida, y solo deberían utilizarse aquellos cuya eficacia y seguridad hayan sido establecidas en este segmento de la población. En general, no se recomienda el uso de AINE en embarazadas, aunque, si es inevitable, las dosis bajas de AAS tal vez sean la opción más segura, siempre que se retire el tratamiento al menos 7-10 días antes del parto. La selección y el uso correcto de los AINE en las otras situaciones mencionadas están ligados, inevitablemente, a un correcto conocimiento de sus acciones farmacológicas y, en muchos casos, de su farmacocinética. En este sentido, es más recomendable conocer en profundidad unos pocos fármacos que poseer un conocimiento superficial de la totalidad.

II. Fármacos antiartríticos

El tratamiento de las artropatías inflamatorias de origen autoinmune ha evolucionado de forma importante en los últimos años. El cambio ha venido de la mano de un mejor conocimiento de su patogénesis y, especialmente, de la introducción en terapéutica de compuestos de origen biológico de singular eficacia. El ejemplo más característico es el de la *artritis reumatoide*, enfermedad crónica de origen autoinmune y de causa desconocida, cuya historia natural conduce a una incapacidad

funcional progresiva, complicaciones sistémicas, muerte prematura y elevados costos socioeconómicos. Su curación solo vendrá de la mano de nuestra capacidad para recuperar la tolerancia inmunológica. Mientras, el tratamiento actual se dirige a controlar el dolor y la inflamación, disminuir la rigidez matutina y detener el curso de la destrucción articular, con el objetivo final de conseguir la remisión clínica.

Desde un punto de vista histológico, el proceso se caracteriza por una pronunciada actividad angiogénica, hiperplasia sinovial e infiltración de linfocitos T y B y macrófagos, que acceden al *sinovium* al interactuar con moléculas de adhesión que se expresan en el endotelio activado. Los sinoviocitos proliferan, creando un tejido de granulación, el *pannus*, que invade y progresivamente destruye el cartílago articular y el hueso subyacente. En su aparición se considera esencial la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. Aunque los autoantígenos desencadenantes de la respuesta inmune son esencialmente desconocidos, cada vez existen más evidencias de la implicación de proteínas propias citrulinadas (p. ej., α-enolasa, queratina, fibrinógeno, fibronectina, colágeno y vimentina). La citrulinación es un proceso enzimático de desaminación que convierte residuos de arginina en citrulina. Esto origina modificaciones en el plegamiento de las proteínas afectadas y la exposición de neoepítopos, reconocidos como no propios, frente a los cuales se generan anticuerpos. La presentación a las células T de los péptidos artritogénicos, por células dendríticas, macrófagos y/o células B, origina su estimulación y expansión clonal. Además, la estimulación plena de las células T requiere una segunda señal estimuladora, que proviene de la interacción entre las proteínas CD80/CD86, expresadas por las células presentadoras de antígenos, y su receptor, CD28, en las células T. Las células T cooperadoras sinoviales segregan citocinas, como la IL-2 o el interferón γ, y activan macrófagos, fibroblastos, células B y osteoclastos. En los últimos tiempos, por su capacidad de segregar inmunoglobulinas, citocinas y presentar antígenos de diferenciación, como el CD20, las células B han pasado a ser también una diana terapéutica digna de explorar. Dentro de la compleja red de interacciones entre células y mediadores destacan dos citocinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α y la interleucina-1 (IL-1), que parecen actuar de forma sinérgica en el proceso de inflamación sinovial y destrucción articular. Los dos tipos de receptores para el TNF-α, el TNFR1 y el TNFR2, se encuentran tanto anclados a las membranas celulares de células diana como en forma soluble en el líquido sinovial y suero. La activación de los primeros sería responsable de las acciones biológicas del TNF-α, mientras que los segundos formarían parte de un sistema de control que modularía su acción inflamatoria. De forma similar, los dos tipos de receptores para la IL-1, el IL-IR1 y el IL-IR2, aparecen en forma soluble en el líquido sinovial y pueden fijarse a la IL-1, interfiriendo competitivamente con su fijación a los receptores presentes en la membrana de sus células diana. Además, un antagonista competitivo del receptor IL-IR1, el IL-1RA, se encuentra presente en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, donde compite con la IL-1 por la fijación a su receptor.

La valoración de la actividad de la enfermedad y de la eficacia de los diferentes tratamientos se efectúa a través de índices combinados que dan una idea de conjunto de la actividad clínica de la enfermedad. El más utilizado actualmente en Europa es el DAS28 *(Disease Activity Score 28)*, que, sobre un total de 28 articulaciones, tiene en cuenta el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y, además, la velocidad de sedimentación globular y la evaluación global por el paciente de la actividad de la enfermedad en una escala de 0 a 100.

El tratamiento farmacológico de las artropatías inflamatorias periféricas contempla la utilización de fármacos pertenecientes a los siguientes grupos:

a) *AINE.* Proporcionan un alivio sintomático: alivian el dolor y reducen la rigidez matutina, pero no alteran el desarrollo de la enfermedad ni previenen la lesión estructural. Se recomienda la utilización de AINE al inicio de la enfermedad, cuando se introduce un nuevo fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) y, puntualmente, cuando persisten síntomas incontrolados aislados a pesar de existir buena respuesta objetiva a un FAME. Aunque la práctica clínica ha favorecido el uso de ciertos AINE en la artritis reumatoide (p. ej., indometacina, diclofenaco, naproxeno), no existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a eficacia, basándose su elección en otros factores: pauta de dosificación, tolerancia, coste, concurrencia de otros tratamientos o enfermedades y respuesta individual del paciente. En función de las dosis utilizadas y el uso prolongado, son de aplicación las medidas dirigidas a minimizar su toxicidad gastrointestinal. Los coxibs, que despertaron grandes esperanzas por poseer un mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINE clásicos y carecer de efecto antiagregante plaquetario, no han ocupado el «nicho» terapéutico de estos, debido a su riesgo cardiovascular.

b) *Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad* (FAME). Actualmente se aplica este concepto tanto a los fármacos obtenidos por síntesis química, *«FAME clásicos»*, como a los producidos en cultivos celulares o bacterianos por aplicación de tecnologías de ADN recombinante, *«FAME biológicos»*. Actualmente se utilizan de forma más temprana y agresiva, tanto en monoterapia como en combinación.

- **i)** Dentro de esta categoría terapéutica, y en primera línea de tratamiento, se encuentran fármacos clásicos, pequeñas moléculas provenientes de la síntesis química, como **metotrexato, leflunomida, sulfasalazina** e **hidroxicloroquina.**
- **ii)** En segunda línea de tratamiento se sitúan los agentes biológicos. Son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión, dirigidas a bloquear determinadas moléculas (p. ej., TNF-α, IL-6), inducir muerte celular por unión al CD20 o interferir en la interacción CD28-CD80/CD86, que tienen un papel relevante en la respuesta inmune. Su eficacia es incuestionable, pero su elevadísimo coste, junto con la preocupación por sus potenciales efectos secundarios a largo plazo, los sitúan, por el momento, como segunda línea de tratamiento de la AR. Dentro de este grupo se encuentran: **infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept, abatacept, rituximab, tocilizumab** y **anakinra.**

c) *Glucocorticoides.* En orden creciente de controversia, en la actualidad se acepta el uso de corticoides en: *i)* el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares muy graves (vasculitis reumatoide o neumonitis reumatoide aguda), a dosis elevadas (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente); *ii)* a modo de tratamiento «puente», para el control de la sinovitis, mientras se consolida el efecto de los FAME, a dosis bajas o moderadas, y *iii)* en administración crónica, a dosis bajas (<7,5 mg/día de prednisona), para controlar la sinovitis y retardar la erosión ósea, en el contexto de un tratamiento con FAME. Además, son muy eficaces para el control de la inflamación sinovial, en pacientes con artritis reumatoide activa, tras inyección local en las articulaciones inflamadas. En este caso, debe descartarse la existencia de infección y distanciar las sucesivas aplicaciones, a una misma articulación, al menos 3 meses.

A. Fármacos de primera línea

Son de elección en el tratamiento inicial **metotrexato** y **leflunomida**; **sulfasalazina ehidroxicloroquina** son a veces recomendadas en formas moderadas de la enfermedad o en combinación con el metotrexato.

1. Metotrexato

Es un inhibidor de la reducción del ácido fólico a tetrahidrofólico, utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas (v. cap. 59, apartado II, A). Actualmente es la piedra angular sobre la que se apoya el tratamiento inicial de la artritis reumatoide de los

pacientes no tratados previamente con otro FAME, tanto en monoterapia como en combinación con sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, o agentes biológicos.

A las dosis utilizadas en el tratamiento de la AR, menores que las usadas en la quimioterapia del cáncer, su acción parece ser fundamentalmente antiinflamatoria y, en menor medida, inmunosupresora. Su mecanismo de acción más probable en la AR es la estimulación de la liberación de adenosina, que suprime las funciones inflamatorias de neutrófilos, macrófagos/monocitos, células dendríticas y linfocitos en la inflamación articular.

Sus efectos sobre la progresión de la erosión ósea son algo más debatidos, aunque, en general, se observa un mejor efecto en aquellos pacientes cuya enfermedad es menos avanzada. Produce un beneficio muy predecible, con elevadas tasas de persistencia en el tratamiento (el 50 y 35% a los 5 y 10 años, respectivamente), con dosis bajas semanales.

El metotrexato es uno de los fármacos más seguros en el tratamiento de la artritis reumatoide. Las reacciones adversas más frecuentes son, en general, menores y manejables sin suspensión del tratamiento. Algunas, como la alopecia, la estomatitis o la intolerancia gastrointestinal, pueden prevenirse o reducirse sin merma de eficacia con la administración concomitante de *ácido fólico* (5-10 mg/semana) o ácido folínico (5 mg/semana). Menos frecuentes son las leucopenias moderadas, que responden a la retirada del fármaco, o la mielosupresión, especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal. Aunque es relativamente común la elevación moderada de las transaminasas, es muy infrecuente la hepatotoxicidad grave que puede derivar en fibrosis y cirrosis. La reacción adversa más grave durante el tratamiento con metotrexato es la neumonitis, que tiende a aparecer preferentemente en los primeros meses de tratamiento. Aunque su incidencia es baja (0,5%/año), su mortalidad se sitúa en el 17%. Una cuidadosa monitorización de parámetros hematológicos, enzimas hepáticas y función pulmonar y renal ayuda notablemente a mantener las reacciones adversas graves al mínimo.

En la artritis reumatoide se recomienda comenzar con una dosis oral de 10-15 mg/semana, aumentándola gradualmente 5 mg/semana cada mes, según respuesta, sin exceder los 25 mg/semana. La respuesta terapéutica comienza, normalmente, a las 3-6 semanas, y puede aumentar durante otras 12 semanas. Debido a problemas de biodisponibilidad oral, antes de añadir otro FAME de primera línea, debería considerarse el cambio a la vía subcutánea en aquellos pacientes que no alcancen una respuesta adecuada con la dosis máxima. También se utiliza, con eficacia parcial, en la *polimiositis* y en la *dermatomiositis*.

2. Leflunomida

Es un derivado isoxazólico cuyo metabolito activo, la teriflunomida, posee actividad inmunosupresora (v. cap. 24, apartado II, C, 2). Inhibe reversiblemente la dihidroorotato deshidrogenasa y consecuentemente la síntesis de pirimidinas, impidiendo la expansión clonal de los linfocitos T activados. A diferencia de otros inmunosupresores no produce depresión significativa de la médula ósea ni desarrolla infecciones oportunistas.

Su eficacia en la artritis reumatoide es similar a la del metotrexato, pudiendo combinarse ambos con aumento de eficacia, aunque el efecto hepatotóxico que comparten suscita alguna preocupación.

Tras la administración oral (biodisponibilidad del 82-95%), se metaboliza totalmente a su metabolito activo. Sus concentraciones plasmáticas siguen una cinética lineal, con V_D de 11 L y una $t_{1/2}$ plasmática de 14 días. El metabolito activo se fija intensamente a proteínas plasmáticas (>99,3%), principalmente a la albúmina, y se elimina lentamente por vía biliar y renal.

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, náuseas y vómitos (33%), aumento reversible de las aminotransferasas (6%), alopecia reversible (8-10%) y reacciones alérgicas dependientes de la dosis (erupciones cutáneas y prurito; 24%). Muy raramente, leucopenia, pancitopenia (<1%) o hepatotoxicidad. La incidencia de enfermedades linfoproliferativas no es superior a la observada con metotrexato o sulfasalazina. Es teratogénica en animales, por lo que debe evitarse el embarazo durante su uso.

En la artritis reumatoide se comienza directamente con 20 mg/día, una dosis segura y bien tolerada, manteniendo su efecto clínico durante, al menos, 2 años. Se propone su uso desde el inicio en monoterapia o en formas moderadas o graves de la enfermedad junto con metotrexato, en pacientes que no responden adecuadamente a este o a la terapia triple, con metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina. La combinación con un agente biológico (etanercept, infliximab, etc.) es cada vez más utilizada en pacientes que no responden a FAME clásicos.

También se ha demostrado efectiva en el tratamiento de la *granulomatosis de Wegener* y se está evaluando su eficacia en el tratamiento del *lupus eritematoso* sistémico y la *uveítis*.

3. Sulfasalazina

Es una combinación de un salicilato, el ácido 5-aminosalicílico, y una sulfamida, la sulfapiridina. La sulfasalazina tiene un papel definido en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 44, apartado IV, A) y, en función de su seguridad, conveniencia y coste, puede utilizarse para el tratamiento inicial de formas leves de la artritis reumatoide y como uno de los componentes de la terapia triple junto con el metotrexato y la hidroxicloroquina.

Su mecanismo de acción antirreumática es esencialmente desconocido, aunque, como el metotrexato, puede inhibir la síntesis de purinas. Además, inhibe la acción del factor nuclear kappa B. Posee actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. Reduce los síntomas clínicos de la AR y disminuye la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva. Su capacidad de prevenir la erosión ósea es muy discutible. Sus características farmacocinéticas y reacciones adversas se estudian en el capítulo 44.

En la *artritis reumatoide* se inicia la dosis de 0,5 g/día y se incrementa paulatinamente hasta 2-3 g/día, en dos o tres tomas. Los efectos terapéuticos, así como la necesidad de un cambio en el tratamiento, deberían ser aparentes en 1-2 meses.

4. Hidroxicloroquina

Es un derivado 4-aminoquinolínico, específicamente antimalárico, introducido en la terapia de la artritis reumatoide en adultos y del lupus eritematoso después de que se comprobara en estas enfermedades la utilidad de la mepacrina, otro antimalárico más tóxico. Combina una modesta eficacia sintomática con una alta seguridad, y es de utilidad en cuadros leves de la enfermedad y como uno de los componentes de la terapia triple, junto con el metotrexato y la sulfasalazina.

Su eficacia en la artritis reumatoide puede apreciarse en 4-12 semanas; disminuye la velocidad de sedimentación y el factor reumatoide, mejora la fuerza prensil de la mano, pero no parece que retrase el avance de las lesiones erosivas del hueso. Su acción antirreumatoidea parece residir en la inhibición de la activación del *toll-like* receptor 9 en células dendríticas y su capacidad presentadora de antígeno, reduciendo el proceso inflamatorio. Comparada con otros FAME, la hidroxicloroquina es la menos tóxica y la que menor coste acarrea en su monitorización, y se tolera bien en dosis de 200-400 mg/día durante muchos años. Su toxicidad ocular (desde infiltración corneal, reversible al suspender el tratamiento, hasta retinopatía que puede hacerse irreversible y provocar ceguera) obliga a un examen oftalmológico cada 12 meses. También pueden aparecer reacciones dérmicas de gravedad diversa (erupciones, prurito, alopecia y blanqueamiento del cabello), hematológicas (discrasias sanguíneas y hemólisis en individuos con deficiencia en G-6-PD), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales) y neuromusculares (debilidad muscular y ausencia o disminución de reflejos tendinosos profundos). Su uso está contraindicado en pacientes con psoriasis, alcohólicos, si existe enfermedad hepática, deficiencia de G-6-PD y durante el embarazo. En la artritis reumatoide, en adultos, se emplea inicialmente una dosis única de 400 mg/día, tomada con una comida o un vaso de leche. Cuando se obtiene una buena respuesta, se reduce la dosis el 50% y se continúa con una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. Si no se obtiene una mejoría objetiva a los 6 meses, debe suspenderse el tratamiento.

En el *lupus eritematoso*, en adultos, se recomienda una dosis inicial de hidroxicloroquina de 400 mg, una o dos veces al día, seguida durante un tratamiento prolongado por dosis de 200-400 mg/día.

B. Fármacos de segunda línea: terapias biológicas

Constituyen la estrategia más eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide, incluso en términos de detención del proceso erosivo óseo. Su toxicidad, a corto y medio plazo, es baja. Se ubican en

segunda línea en el tratamiento actual de esta enfermedad, para aquellos casos que no responden de forma adecuada a los fármacos de primera línea, especialmente metotrexato y leflunomida, cuya acción complementan. Aunque se valora su uso como primera línea de tratamiento en pacientes en los que se anticipe un curso agresivo de la enfermedad, este dependerá del mejor conocimiento de sus efectos adversos a largo plazo, especialmente los referidos al sistema inmunitario, y de una reducción de su elevado coste.

En etapas previas a la aparición de las terapias biológicas se utilizaban, como segunda línea de tratamiento, fármacos inmunosupresores y citotóxicos (como ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida), y otros antirreumáticos (D-penicilamina). Su desventajosa relación entre eficacia y toxicidad, el mejor conocimiento de la participación del sistema inmunitario en la enfermedad y la aparición de nuevas estrategias terapéuticas los han desplazado definitivamente del arsenal terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Teniendo en cuenta la diana hacia la que se dirigen los agentes biológicos los podemos dividir como anti-TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol) o no anti-TNF-α (abatacept, rituximab y tocilizumab). Todos ellos son ampliamente explicados en el capítulo 24, apartado III.

1. Características y mecanismo de acción de los agentes biológicos utilizados en el tratamiento de la AR

En la figura 23-4 se muestra un esquema del mecanismo de acción de estos compuestos (v. también cap. 24, apartado III).

El **etanercept** es una proteína de fusión de dos dominios extracelulares del receptor TNFR2 y el fragmento constante (Fc) de la inmunoglobulina IgG_1 humana. Cada molécula de etanercept fija dos moléculas solubles de TNF-α, interfiriendo en la interacción de este con sus receptores en la membrana celular.

El **infliximab,** el primer tratamiento anti-TNF utilizado en el hombre, es un anticuerpo monoclonal quimérico ratón-humano compuesto por una región variable murina y una región constante humana. Es una proteína 25% murina y 75% humana, lo que presenta algunos problemas de inmunogenicidad que intentan solventarse con el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α humanizados, como el adalimumab y el golimumab. Actúa fijándose a las formas solubles y de membrana del TNF-α.

El **adalimumab** y el **golimumab** son anticuerpos monoclonales IgG_1 anti-TNF-α humanizados. Bloquean específicamente la interacción del TNF-α a sus receptores TNFR1 y TNFR2.

El **certolizumab pegol** es el fragmento Fab de un anticuerpo anti-TNF-α humanizado conjugado con dos moléculas de polietilenglicol. Es el único anticuerpo producido en bacterias *(E. coli)*.

El **abatacept** es una proteína de fusión recombinante plenamente humana, que contiene el dominio extracelular del CTLA4 *(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)* y parte de la fracción constante de la IgG_1 humana. Bloquea la coestimulación de células T durante el reconocimiento del antígeno, a través de la inhibición de la interacción CD28-CD80/CD86.

El **rituximab** es un anticuerpo quimérico ratón/humano que se fija al CD20, marcador de membrana de células B. Ha demostrado su eficacia en el control clínico y en la prevención del daño estructural, y ha puesto de manifiesto el importante papel de las células B en la patogenia de la artritis reumatoide.

El **tocilizumab** es un anticuerpo humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6, citocina inflamatoria producida por macrófagos, células B y T y fibroblastos, y que actúa sobre sus receptores en osteoclastos, células B y T, células madre hematopoyéticas y hepatocitos.

El **anakinra** es una forma recombinante, no glucosilada, del antagonista humano del receptor de interleucina-1 (IL-1R). Se fija a los receptores soluble y de superficie de la IL-1, antagonizándola competitivamente e inhibiendo el inicio de la cascada de señalización que se produce en respuesta al estímulo inflamatorio e inmunológico. En la artritis reumatoide no ha demostrado un efecto comparable a otros compuestos biológicos y no figura entre las recomendaciones del American College of Rheumatology de 2012.

2. Farmacocinética de los agentes biológicos

Los agentes biológicos se administran por vía parenteral, normalmente i.v. o s.c. Su distribución por difusión a tejidos periféricos está limitada por su elevado peso molecular (100-150 Kd) y su naturaleza hidrofílica, que conducen a volúmenes de distribución cercanos al plasma. Poseen semividas de días (3 días el etanercept hasta 14 días el adalimumab o el tocilizumab), como corresponde al isotipo de inmunoglobulina al que pertenecen (IgG) o a los procesos para dotarlos de una prolongada respuesta farmacológica (*«pegilación»:* conjugación con polietilenglicol). Su metabolismo tiene lugar en diversos tejidos (p. ej., piel, músculo, hígado) y en el plasma. Su eliminación se realiza por proteólisis hepática y en el sistema retículo endotelial, e internalización por células diana o endocitosis.

3. Principales efectos adversos de los agentes biológicos y recomendaciones especiales

Los efectos secundarios más inmediatos y frecuentes de los agentes biológicos que se administran por vía subcutánea consisten en reacciones cutáneas ligeras o moderadas (p. ej., eritema, prurito, dolor, inflamación) en el sitio de inyección que se resuelven en unas semanas. En aquellos que se administran por vía i.v., las reacciones a la infusión pueden afectar hasta un 20% de los pacientes, que, aunque en ocasiones pueden ser graves, suelen ser moderadas y manejables con medidas preventivas (p. ej., paracetamol, broncodilatadores, antihistamínicos).

Por la propia naturaleza de su mecanismo de acción, todos los anti-TNF aumentan el riesgo de infecciones bacterianas y víricas, especialmente en los primeros meses de terapia. Los órganos más frecuentemente afectados son el sistema respiratorio (neumonías), piel y tejidos blandos, y el tracto urinario. Por otro lado, y en concordancia con el papel protector esencial que juega el TNF-α en el desarrollo y mantenimiento del granuloma, como respuesta del huésped a la infección por *M. tuberculosis,* los anti-TNF aumentan la incidencia de tuberculosis, en su mayoría como reactivación de una infección latente, por lo que se recomienda el cribado y tratamiento de una infección tuberculosa latente o activa antes de iniciar o reasumir una terapia con agentes biológicos. El aumento del riesgo de infecciones por bacterias intracelulares en pacientes tratados con anti-TNF se extiende también a *Listeria, Salmonella, Legionella y Nocardia,* así como a infecciones herpéticas y oportunistas.

Se recomienda realizar todas las vacunaciones con gérmenes inactivados (neumocócica, gripe, hepatitis B) o recombinantes (papiloma virus) antes o durante el tratamiento con agentes tanto biológicos como no biológicos. No se recomienda la vacunación contra el herpes zóster (varicela zóster), en presencia de un tratamiento biológico, aunque sí antes de iniciarlo. Cualquier anti-TNF está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV según la clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association) o con fracción de eyección inferior al 50%. En la tabla 23-8 se muestran las recomendaciones de cribado previo al uso de los agentes biológicos.

Uno de los aspectos más debatidos con relación a los riesgos a largo plazo del uso de los anti-TNF ha sido su posible efecto carcinogénico. No disponemos de una respuesta definitiva, pero las recomendaciones actuales proponen que en tumores sólidos o de piel, no melanocíticos, tratados con más de 5 años de antelación,

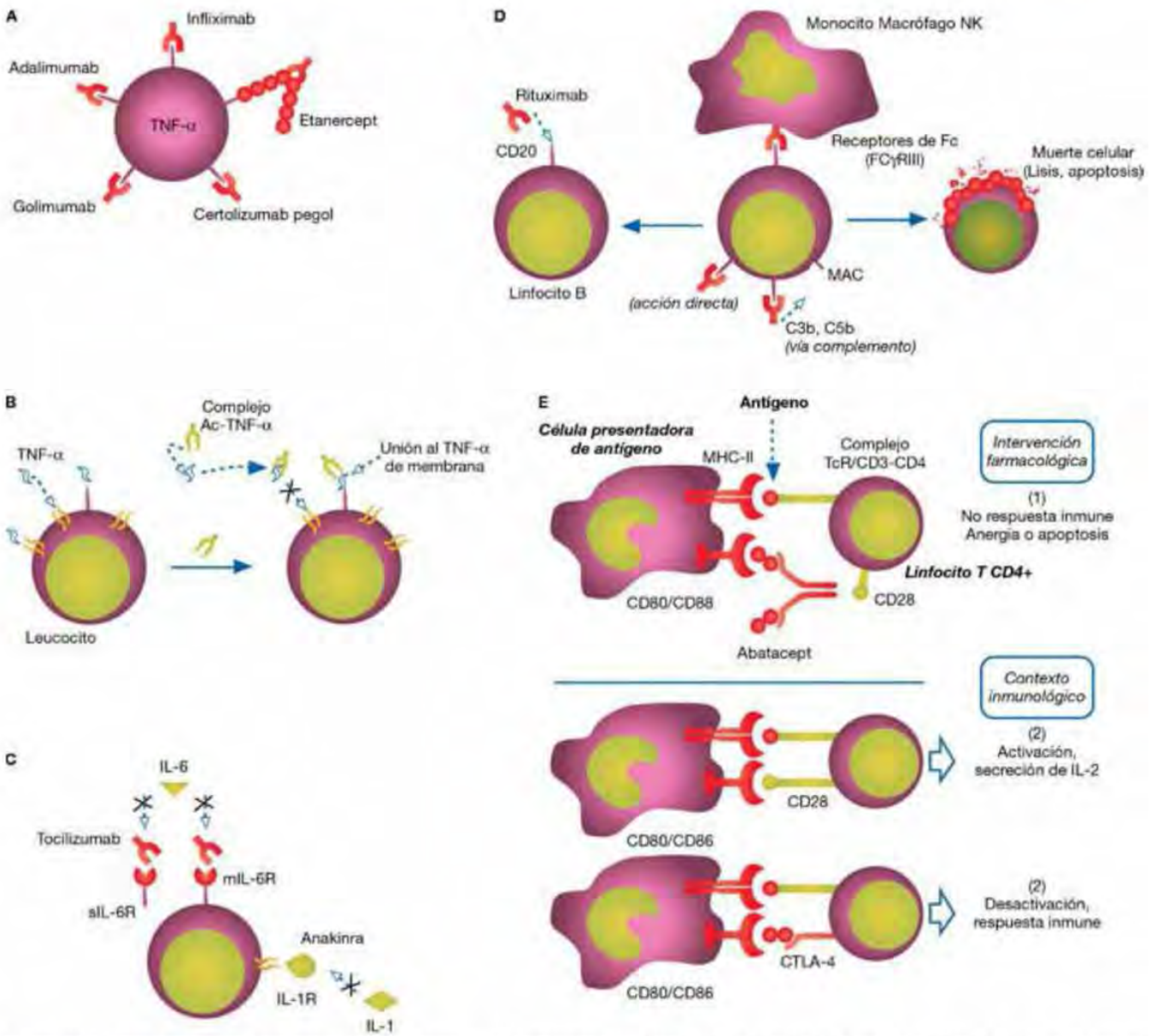


Figura 23-4 Representación esquemática de los sitios de acción de las terapias biológicas. **A.** Fármacos anti- TNF-α: anticuerpos (infliximab, adalimumab y golimumab), proteína de fusión (etanercept) y el fragmento Fab pegilado (certolizumab pegol). **B.** Los anti-TNF-α antagonizan al TNF-α fijándose a su forma soluble o de membrana. **C.** El tocilizumab bloquea las formas soluble y de membrana (sIL-6R y mIL-6R) del receptor para la IL-6; el anakinra bloquea el receptor (IL-1R) para la IL-1. **D.** El anticuerpo quimérico (rituximab) se fija al antígeno CD20, expresado por linfocitos B, conduciendo a la muerte celular dependiente de anticuerpo: de forma directa (apoptosis) o mediada por células o complemento (lisis celular). **E.** El abatacept bloquea la coestimulación de los linfocitos T CD4⁺ por las células presentadoras de antígenos a través de la inhibición de la interacción CD28-CD80/CD86 (1). En un contexto inmunológico de reconocimiento de antígeno, la interacción CD28-CD80/86 activa los linfocitos T CD4⁺ auxiliares produciendo la secreción de IL-2 y la expansión clonal (2). El abatacept actúa emulando la desactivación de la respuesta inmune regulada por CTLA-4 (3). CD3, CD4, CD20, CD80, CD86: antígenos de superficie; MAC: «*Membrane Attack Complex*», complejo de proteínas que forman un poro de ataque en la membrana plasmática provocando la lisis y muerte celular; MHCII: complejo mayor de histocompatibilidad de clase II; CTLA-4: «*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*».

pueden utilizarse los agentes biológicos. En melanomas y linfomas tratados, se recomienda el uso del rituximab.

4. Aplicaciones terapéuticas

Los agentes biológicos han supuesto un auténtico avance terapéutico en el tratamiento de las artropatías de origen autoinmune. Su uso, en general, sigue al de FAME más antiguos y mejor conocidos (como el metotrexato), cuyos efectos complementan. No todos los agentes biológicos son efectivos por igual en todas las artropatías; en la tabla 23-9 se resumen los usos terapéuticos y dosificación de estos agentes. Así, los anti-TNF-α son eficaces en la mayoría de ellas, aunque un tercio de los pacientes no responde satisfactoriamente, demostrando el papel esencial de esta citocina. Sin embargo, el tocilizumab es ineficaz en la espondilitis anquilosante, lo que parece descartar a la IL-6 como diana en este caso. Una respuesta insatisfactoria a un anti-TNF no indica que otro sea ineficaz, aunque, a veces, mejora la respuesta al cambiar de diana terapéutica, introduciendo un agente biológico no anti-TNF.

Este es un campo donde será muy importante, junto con un mejor conocimiento de la participación del sistema inmune en cada caso, la introducción de una medicina personalizada teniendo en cuenta las características demográficas y clínicas, así como el uso de biomarcadores que ayuden a seleccionar el fármaco más apropiado para cada paciente.

Tabla 23-8 Recomendaciones de cribado previo al uso de un agente biológico

Cribado	Anti-TNF-α	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Recuento sanguíneo completo	—	—	—	+ (neutropenia trombocitopenia)
Enfermedad cardiovascular	+ (ICC)	—	—	—
Diverticulitis	—	—	—	+ (riesgo perforación GI)
Niveles de inmunoglobulinas	—	—	+ (hipogammaglobulinemia)	—
Función hepática	—	—	—	+ (↑ transaminasas)
Tuberculosis	+ (reactivación)	+ (reactivación)	—	+ (reactivación)
Hepatitis B	+ (reactivación)	—	+ (reactivación)	+ (reactivación)
Varicela zóster	+ (reactivación)	—	—	—
Enfermedades desmielinizantes	+ (exacerbación)	—	—	+ (exacerbación)

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. +: se recomienda el cribado.
Entre paréntesis el motivo que justifica el cribado previo.
Tomado de Singh JA et al. 2012; Woodrick y Ruderman, 2011

Tabla 23-9 Usos terapéuticos y dosificación de los agentes biológicos utilizados en las enfermedades reumáticas

Nombre genérico	Usos terapéuticos	Dosificación
Etanercept	AR, AIJ, APS, EA	25-50 mg/semana en inyección s.c.
Infliximab	AR, APS, EA	3-5 mg/kg perfusión i.v., 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas
Adalimumab	AR, AIJ, APS, EA	40 mg en semanas alternas en inyección s.c.
Golimumab	AR, APS, EA	50 mg cada mes en inyección s.c.
Certolizumab pegol	AR	200 mg en semanas alternas o 400 mg mensuales en inyección s.c.
Abatacept	AR, AIJ	10 mg/kg en perfusión i.v., 0, 2 y 4 semanas; luego cada 8 semanas
Rituximab	AR	2 × 1.000 mg en perfusión i.v., separadas 2 semanas, cada 6-8 meses
Tocilizumab	AR	4-8 mg/kg cada 4 semanas en perfusión i.v.

AR: artritis reumatoide; AIJ: artritis idiopática juvenil; APS: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante.

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: Un update for managed care professionals. J Manag Care Pharm 2011;17:S14-8.

Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanism of action and clinical use in fever suppression. Am J Med 2001;111:304-15.

Asif M, Siddiqui A. The efficacy and tolerability of newer biologicals in rheumatoid arthritis: best current evidence. Curr Opin Rheumatol 2007;19:308-13.

Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. Nature Clin Pract Rheumatol 2007;3:262-72.

Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of an old drug. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.

Blatteis CM. The onset of fever: new insights into its mechanisms. Progr. Brain Res 2007;162:3-14.

Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento

de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatol Clin 2009;5:3-12.

Buttgereit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am J Med 2001;110(3A): 13S-9S.

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA 2007;297:2018-24.

Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006;368:1771-81.

Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Health-Sys Pharm 2006;63:1837-51.

Chan FKL. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications-balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2006;3:563-73.

Dargan PI, Alison LJ. Management of paracetamol poisoning. Trends Pharmacol Sci 2003;24:154-7.

DeBroe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Engl J Med 1998;338:446-52.

Díaz-González F, Sánchez-Madrid F. Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory dugs. Inmunology Today 1998;19:169-72.

Feria M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. In: Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Ferraz-Amaro I, Machin S, Carmona L, González-Alvaro I, Díaz-González F. and EMECAR study group. Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. Reumatol Clin 2009;5:252-8.

Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologicals for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2006;33:2398-408.

Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. Thromb Haemost 2006;96:393-400.

Hamza M, Dionne RA. Mechanism of non-opioid analgesics beyond cyclooxigenase enzyme inhibition. Curr Mol Pharmacol 2009;1:1-14.

Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dypirone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxigenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. FASEB J. 2007;21:2343-51.

International agranulocytosis and aplasic anemia study: risks of agranulocytosis and aplasic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256: 1749-57.

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis. Meta-analysis of randomized trials. BMJ 2006;332:1302-8.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011;66:818-29.

Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. Rev Gastroenterol Disord 2003;3(Suppl 4):S30-9.

Le Löet X, Berthelot JM, Cantagrel A, et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. Ann Rheum Dis 2006;65:45-50.

Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190-200. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485596.

Marnett LJ. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:265-9.

McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. Pain 1994;59:9-43.

McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. JAMA 2006;296:E1-E11.

Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy-an autopsy study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3139-45.

Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, Kamrul H, Pepper JR, Warner TD. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. FASEB J 2006;20:2468-75.

Nathan C. Points of control in inflammation. Nature 2002;420:846-52.

Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin Pharmacokin 1994;26:107-20.

Patrono C. The PGH-synthase system and isozyme-selective inhibition. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47(Suppl 1):S1-6.

Perneby C, Hakan Wallén N, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemdahl. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. Thromb Haemost 2006;95:652-8.

Praveen Rao PN, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAIDs): Cyclooxigenase (COX) inhibition and beyond. J Pharm Pharmaceut Sci 2008;11:81s-110s.

Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacol 2009;17:275-342.

Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Analgesic use and renal function in men. JAMA 2001;286:315-21.

Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. Autoimmunity Reviews 2011;10:563-8.

Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflamation and resolution. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73:141-62.

Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research 2012;64:625-39.

Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861-74.

Sociedad Española de Reumatología 2011; http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf.

Stillman MJ, Stillman MT. Choosing nonselective NSAIDs and selective COX-2 inhibitors in the elderly. Geriatrics 2007;62:26-34.

Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. Nat Rev Drug Discov 2007;6:75-92.

Svensson CI, Zattoni M, Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. J Exp Med 2007;204:245-52.

Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. World J Gastroenterol 2012;18:2147-60.

Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2011;25:549-67.

Thomas SH. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Pharmacol Ther 1993;60:91-120.

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal and anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086.

Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104:2S-8S.

Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. JAMA 2006;296:87-93.

Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011;7:639-49.

Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, antiinflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E_2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. J Neurosci 2001;21:5847-53.

Capítulo **24**

Farmacología de la respuesta inmunitaria

M.A. de Cos y J. Merino

I. Principios generales

1. Sistema inmunitario y respuesta inmune

El sistema inmunitario (SI) es el encargado de defender al organismo contra las agresiones del microentorno. Está compuesto por distintos tipos de células, dotadas de gran autonomía, pero, al mismo tiempo, obligadas a establecer sinergias entre ellas. Su correcto funcionamiento, basado en una gran capacidad citotóxica, se sustenta en tres pilares: *a)* identificar las situaciones de peligro, para saber cuándo debe activarse; *b)* seleccionar las células más adecuadas para responder a cada agente agresor, y *c)* minimizar el daño al propio organismo, regulando la intensidad de la respuesta y evitando agredir al organismo propio. El creciente conocimiento de los mecanismos que rigen la respuesta inmunitaria (RI) facilita el desarrollo de fármacos que modulan eficazmente la activación del SI en situaciones patológicas. Resumimos de forma breve estos mecanismos, resaltando aquellos en los que se centra la acción de los fármacos inmunomoduladores.

Clásicamente, la RI se ha dividido en dos compartimentos: la RI natural o innata (RII), y la RI adquirida o adaptativa (RIA). Las células de la RII siempre se han considerado «inespecíficas», ya que se activan ante múltiples estímulos y no se expanden clonalmente. En ella se incluyen todos los leucocitos sanguíneos, a excepción de los linfocitos. Por el contrario, las células de la RIA, los linfocitos T y B, tienen un receptor que reconoce un antígeno (Ag) exclusivo de forma muy específica, y ese encuentro provoca una expansión clonal de la célula específica de ese Ag, generando memoria inmunológica. Actualmente, consideramos que RII y RIA forman un solo sistema, pero seguimos manejando ambos términos, porque nos ayuda a comprender cómo funciona el SI. Así, entendemos por RII y RIA dos planteamientos estratégicos diferentes del SI para enfrentarse a un agente agresor, y ambos son dependientes el uno del otro y están muy coordinados entre sí. Comprender este funcionamiento ha sido posible, sobre todo, tras la descripción en las células de la RII de receptores que captan señales del entorno. Estos receptores intervienen en la activación de la RII, pero, además, son decisivos para la activación de todo el sistema inmune. La organización y la naturaleza de las señales que perciben los receptores de la RII y la RIA constituyen la diferencia principal entre ambas, aunque no la única.

2. El sistema inmune innato reconoce señales de peligro

Durante la evolución de las especies, los organismos eucariotas han desarrollado mecanismos naturales de defensa frente a los microorganismos *(inmunidad natural)*. Este fenómeno se pone en marcha tras el reconocimiento de determinadas conformaciones moleculares (PAMP, *Pathogen Associated Molecular Patterns*) comunes a la mayoría de los microorganismos, pero ausentes en organismos superiores. Los PAMP más estudiados son el ARN viral, de doble o simple cadena, el ADN bacteriano, rico en secuencias CpG de nucleótidos hipometilados, los carbohidratos ricos en manosas, los lipopolisacáridos (endotoxinas), etc. Esto significa que las células de la RII pueden captar la presencia de microorganismos en el entorno por unión directa con el patógeno y activarse. Más recientemente, se ha demostrado que las células de la RII también pueden activarse al reconocer determinadas moléculas del propio organismo: ADN o ATP extracelulares, proteínas de *shock* térmico (HSP), lipoproteínas de baja densidad (LDLs) altamente oxidadas, citocinas proinflamatorias, cristales de ácido úrico, etc. La presencia en el compartimento extracelular de estas moléculas solo ocurre cuando ha habido destrucción celular, alteraciones metabólicas (hipoxia, acidosis), liberación de señales inflamatorias, etc., situaciones todas ellas que implican estrés o amenaza. Por analogía al término PAMP, las señales de peligro se engloban bajo la denominación DAMP *(Danger Associated Molecular Patterns)*. El hecho de que la RII tenga sensores para las señales de peligro, microbianas o de otro tipo, nos está indicando el papel crucial de este brazo de la RI en la activación del propio sistema. Los receptores de la RII que reconocen PAMP y/o DAMP se denominan genéricamente PRR *(Pattern Recognition Receptors)*.

Se han descrito varias familias de PRR, destacando entre ellas los receptores TLR *(Toll-like receptors)*, que se encuentran en membranas, citoplasmática y de algunas organelas, de las células de la RII. La importancia de estas moléculas, semejantes a los receptores Toll descritos en *Drosophila*, radica en que su estimulación por PAMP o DAMP activa rutas de señalización esenciales para la activación de la propia RII y para su conexión con la RIA. El objetivo de estas señales es la activación de factores de transcripción, como *NFκB*, que pone en marcha la producción de citocinas proinflamatorias, de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) y de moléculas coestimuladoras, todas ellas esenciales para que las células T puedan activarse (v. más adelante). Otra familia de receptores de membrana son las lectinas dependientes de calcio o LCR *(lectin C receptors)*. Considerados receptores para facilitar la fagocitosis *(scavenger receptors)*, se ha demostrado que la unión a sus ligandos también proporciona a las células de la RII señales coestimuladoras que influyen en su «educación funcional».

Además de los receptores de membranas, las células de la RII poseen moléculas citosólicas solubles que detectan PAMP o DAMP y activan rutas de señalización. Entre los PRR citosólicos destacan los *NLR (NOD-like receptors)*, cuya activación puede provocar también la activación de *NFκB*, permitiendo la conexión con la RIA, o la formación de «plataformas» moleculares denominadas *inflamasomas*, que completan la activación de citocinas proinflamatorias, como IL-1β o IL-18.

La capacidad de las células de la RII de detectar dianas moleculares se completa con la existencia de receptores en su membrana para dos tipos de

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

opsoninas: *a)* los factores del complemento, un sistema humoral también característico de la RII, y *b)* el fragmento Fc de las inmunoglobulinas de tipo IgG, IgA e IgE. Estos últimos son una muestra más de la complicidad que existe entre los dos brazos de la RI.

La estructura de todas estas moléculas se ha ido desarrollando a lo largo de la evolución de las especies: la adquisición o mejora de un receptor establecía una ventaja evolutiva. Todas ellas están codificadas en la línea germinal y se expresan desde la gestación, con independencia de contactos previos con agentes microbianos. Posiblemente quedan receptores por describir, pero los expertos calculan que su grado de diversidad no supera las decenas o escasas centenas. Al haberse seleccionado frente a estructuras moleculares muy diferentes a las propias, estos receptores no tienen carácter «autorreactivo».

3. El sistema inmune adquirido es complementario: reconoce también «lo imprevisto» y mejora el rendimiento de la RII

Las células y moléculas de la RII realizan la mayor parte del trabajo en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la actuación aislada de este sistema, como ocurre en animales invertebrados o en plantas, no es óptima. La RIA es una ventaja evolutiva que los vertebrados han adquirido como una estrategia «complementaria» que mejora notablemente el rendimiento global de la RI. Los siguientes hechos corroboran esta afirmación:

a) La evolución ha dotado a los seres vivos de receptores para sentir peligro, como se ha expuesto. Sin embargo, los microorganismos emplean un mecanismo de escape a estos sensores: la mutación genética. Ciclos replicativos de escasas horas junto con mecanismos de transmisión horizontal de genes de resistencia suponen una barrera infranqueable para los organismos superiores si tienen que utilizar el mecanismo de adaptación evolutiva que ha dado lugar a los PRR. Para neutralizar esta capacidad mutagénica, la RIA genera receptores para el antígeno (Ag) en las células T y B enormemente variables. Así, posee un repertorio capaz de reconocer cualquier Ag de la naturaleza, «adelantándose» a cualquier posible mutación de un patógeno.
b) Esta enorme variabilidad tiene un punto débil: la frecuencia de linfocitos específicos para un Ag que nunca ha estado en contacto con el SI es muy baja, lo que podría comprometer la eficiencia de la RIA. Sin embargo, a diferencia de las células de la RII, cuando los linfocitos reconocen un Ag se expanden clonalmente, incrementando la eficacia de la respuesta inmune frente a ese Ag *(memoria inmunológica)*. Esta propiedad tiene aplicación clínica: las *vacunas*.
c) La activación de la RIA potencia los mecanismos efectores de la RII a través de varios mecanismos: *i)* las inmunoglobulinas (Ig) producidas por los linfocitos B facilitan la captación de dianas por los fagocitos, las células citotóxicas o el sistema complemento; *ii)* las citocinas producidas por los linfocitos (sobre todo los T-CD4$^+$) potencian la activación de las células de la RII, así como su producción en la médula ósea, y *iii)* además, como se detalla más adelante, estas citocinas de la RIA seleccionan la mejor estrategia de la RI en función del tipo de patógeno (bacteria intra- o extracelular, hongo, virus, helminto) con el que se enfrentan, reclutando aquellos elementos idóneos para cada situación.

Los elementos típicos de la respuesta inmune adquirida son los linfocitos T, los linfocitos B y las moléculas solubles producidas por estos últimos, las inmunoglobulinas (Ig). Se estima que el grado de variabilidad molecular entre los receptores antigénicos de cada tipo de linfocitos es de un orden de magnitud de 10^{14}, lo que les faculta para reconocer cualquier Ag de la naturaleza. Estos receptores no se heredan, como los PRR, sino que son el resultado de recombinaciones de los genes que los codifican, que tienen lugar aleatoriamente en cada linfocito durante su maduración en los órganos linfoides primarios. Esta recombinación permite alcanzar un enorme grado de diversidad molecular con un número relativamente muy reducido de genes. Los procesos de diferenciación de los linfocitos T y B tienen un gran paralelismo a lo largo de su desarrollo. Sin embargo, entre ellos existen notables diferencias en la forma de reconocer el Ag y, por supuesto, en su función en la RI.

a) *Linfocitos B.* Son las únicas células del organismo que producen Ig o anticuerpos (Ac). Cada linfocito B produce una Ig diferente a la del resto de linfocitos B, que le sirve como receptor antigénico. Las Ig reconocen Ag en su estado natural (Ag «nativos») y solamente se secretan en forma de Ac soluble cuando el linfocito B llega al estadio final de su maduración (célula plasmática). Antes de llegar a esto, la célula B que reconoce un Ag se expande clonalmente, formando una estructura peculiar: *el centro germinal*. Allí perfecciona su afinidad por el Ag y selecciona la subclase de Ig más adecuada para el tipo de respuesta inmune en que está participando. Todo este proceso está controlado por las células T-CD4$^+$ mediante la secreción de citocinas y la expresión de moléculas coestimuladoras en su membrana, de tal forma que una célula B que no recibe esa ayuda de las células T no se activa a pesar de reconocer un Ag.
b) *Linfocitos T.* Son las únicas células que se maduran en el timo, donde adquieren su receptor antigénico (TCR, *T cell receptor*). También se distinguen de otras células de la RI por la forma de reconocer al antígeno: solo reconocen pequeños péptidos, procesados por la célula presentadora y mostrados en su membrana unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Distinguimos dos tipos de linfocitos T basándonos en las dos moléculas que acompañan al TCR y funcionan como correceptores: el CD4 o el CD8.
   i) Las células T-CD8$^+$ reconocen péptidos procedentes de proteínas sintetizadas por la propia célula presentadora (Ag endógenos) y presentados por moléculas MHC de tipo I. Son células eminentemente efectoras que participan en los fenómenos de citotoxicidad (v. el siguiente apartado).
   ii) Los linfocitos T-CD4$^+$ reconocen péptidos procedentes de la degradación de proteínas fagocitadas (Ag exógenos), que les son presentados en moléculas MHC de tipo II. Estos linfocitos, también denominados facilitadores (*helper* [T_H]), son los principales productores de las citocinas que controlan la activación del resto de componentes de la RI. Como se expone más adelante, se encargan de coordinar el patrón de activación de la RI junto con las células dendríticas.

Tanto en el caso de los linfocitos B como en los dos tipos de linfocitos T, el grado tan alto de diversidad en sus receptores antigénicos, además de su baja eficiencia en un primer contacto con el Ag, tiene otro gran inconveniente: una elevada frecuencia de ellos va a poder reconocer Ag propios (células autorreactivas). Esto va a obligar al SI a disponer de sofisticados mecanismos de control que eviten los potenciales efectos nocivos de estas células.

4. La respuesta inmune dispone de mecanismos efectores muy potentes

La activación de las células de la RI pone en marcha dos sistemas efectores básicos que le permiten eliminar potenciales agentes agresores: la fagocitosis y la citotoxicidad.

4.1. Fagocitosis

Es el mecanismo aparentemente más simple y eficaz de eliminación de agentes peligrosos. La mayoría de células de la RI tiene capacidad fagocítica, pero los auténticos *«fagocitos profesionales»* son las células de estirpe macrofágica (monocitos, macrófagos, células de Kupffer, etc.) y, sobre todo, los polimorfonucleares neutrófilos *(granulocitos)*. Ambos tipos de células disponen de un poderoso sistema oxidativo (burst *respiratorio*), altamente tóxico para los microbios e incluso para las propias células del organismo, y de una amplia variedad de enzimas proteolíticas que degradan el material fagocitado. La ausencia de estos tipos celulares es absolutamente incompatible con la vida, al dejar al individuo deficiente a merced de las bacterias piógenas.

4.2. Citotoxicidad

Es la toxicidad mediada por células, es el mecanismo alternativo de defensa cuando la fagocitosis no soluciona el problema: células tumorales, respuesta a virus, infecciones por patógenos intracelulares o de gran tamaño. Esta función la realizan distintos tipos celulares:

a) *Polimorfonucleares eosinófilos y basófilos.* Participan activamente en la defensa contra helmintos y protozoos, para lo cual se valen de un receptor para la inmunoglobulina IgE, que reconoce al patógeno. Estas células producen sustancias con una elevada actividad citotóxica (neurotoxina, proteína catiónica, histamina, etc.) capaces de bloquear o matar microorganismos mucho mayores que ellas. Los mastocitos o células cebadas realizan también esta función y, además, participan en la activación de la reacción inflamatoria. Todos ellos desempeñan un papel central en la patogenia de las reacciones alérgicas.
b) *Células citotóxicas naturales* (NK). Son especialmente activas frente a células tumorales y células infectadas por virus. Son de linaje linfoide, pero no poseen un receptor antigénico variable como los linfocitos. Reconocen a sus dianas mediante receptores no polimórficos o usando receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas, proceso este último conocido como ADCC *(antibody-dependent cell cytotoxicity).* Las células NK matan a sus dianas activando programas de apoptosis.
c) *Linfocitos T-CD8⁺ o citotóxicos (T_{CTL}).* Cuando un linfocito T_{CTL} reconoce un complejo Ag-MHC, mata a la célula que lo presenta de forma similar a la célula NK: secretando factores citotóxicos (perforinas y granzimas) o interaccionando con proteínas de membrana de la célula diana capaces de activar rutas de apoptosis (Fas, TNFR1, etc.). Las células CD8⁺ atacan, sobre todo, a células infectadas por virus y tienen un papel relevante en la respuesta frente al trasplante alogénico.
d) *Linfocitos T-CD4⁺ o T_H.* Aunque su función principal en la RI es la activación de otros tipos celulares de la RI, los linfocitos T_H pueden matar a otras células secretando granzimas o expresando ligandos proapoptósicos, como FAS-L y TRAIL, que activan programas de apoptosis. No obstante, su capacidad citotóxica es mucho menor que la de los T_{CTL}.
e) El *sistema complemento,* cuya función esencial es opsonizar partículas para que sean retiradas por los fagocitos, también es capaz de dañar membranas y provocar necrosis celular.

5. Las células dendríticas y los linfocitos T-CD4⁺ coordinan juntos la estrategia de la RI

Las células dendríticas (DC) derivan del mismo precursor mieloide de la médula ósea que los granulocitos y macrófagos, aunque su capacidad fagocítica es mucho menor. No obstante, es una célula clave en la RI por la relación de complicidad que establece con el linfocito T-CD4⁺. La interacción entre estos dos tipos celulares es responsable de los dos fenómenos más complejos en la activación de la RI: *a)* la activación de los linfocitos T-CD4⁺; y *b)* el diseño de patrón de respuesta de la RI. Analizamos ambos.

a) *La interacción DC/T-CD4⁺ marca la conexión de la RII con la RIA* (fig. 24-1). La activación de la célula T-CD4⁺ es crucial para que se inicie la RIA. Para ello necesita que otra célula le presente el Ag junto con moléculas de MHC de clase II y, además, exprese las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2. Aunque todo ello pueden llevarlo a cabo los linfocitos B y los macrófagos, son las DC las que lo hacen con mayor eficiencia (v. fig. 24-1).
La activación del linfocito T-CD4⁺ conlleva una complejidad mucho mayor que la activación de las células de la RII. Esta complejidad encierra un eficaz mecanismo de seguridad, impuesto por el carácter autorreactivo de muchos linfocitos. Así, para que un linfocito T se active, se requieren *tres tipos de señales,* las cuales tienen lugar en la *sinapsis inmunológica,* zona de contacto entre las membranas del linfocito T y de la APC. Dado el paralelismo que existe con la activación del linfocito B (en este caso, al contactar con el linfocito T-CD4⁺), en cada apartado se comentan las peculiaridades de estas tres señales en el linfocito B, el otro tipo celular con tendencia a la autorreactividad.

La primera señal (el Ag). En las células T, es la interacción entre el TCR y el complejo Ag-MHC, y es la única de las tres señales que implica un reconocimiento específico. En los linfocitos B, la primera señal es el encuentro de la Ig de membrana (su receptor) con el Ag en forma nativa.

La segunda señal (la coestimulación). Es imprescindible para que el linfocito se active. Consiste en la interacción de CD28, expresada en todas la células T-CD4⁺, con B7-1 y/o B7-2 expresadas en las APC. Las APC solo expresan las moléculas coestimuladoras si han sido previamente activadas, y en esta activación son claves los PRR antes comentados. En ausencia de coestímulo, la célula T entra en un estado de estupor denominado *anergia* y es incapaz de transformarse en célula efectora. Por todo ello, la necesidad de esta señal evita la activación de las células T autorreactivas en condiciones normales (ausencia de señales de alarma). En las células B, esta segunda señal la proporciona la molécula CD40 al interaccionar con CD40L de la célula T. En este caso, el mecanismo de seguridad consiste en que CD40L solo se expresa en células T previamente activadas. La falta de esta segunda señal tiene la misma consecuencia en la célula B: la anergia.

La tercera señal (las citocinas). Además de poner en marcha la proliferación de los linfocitos (expansión clonal), dirigen la diferenciación funcional de las células T CD4⁺ en cualquiera de sus fenotipos efectores (TH_1, TH_2 o TH_{17}). Así mismo, determina la subclase de inmunoglobulinas que sintetizan los linfocitos B activados.

b) *La DC y el linfocito T-CD4⁺ coordinan la estrategia de la RI.* No todos los agentes patógenos son igual de agresivos/virulentos y, por lo tanto, la intensidad de la RI no debe ser siempre la misma. Así mismo, la contundencia con la que la RI reacciona frente a un patógeno no tiene las mismas consecuencias para el organismo si se desarrolla en un tejido con alta capacidad de regeneración que en otro con menor capacidad, como el sistema nervioso. Decidir qué células participan en una RI determinada, habida cuenta de su potencial biológico destructivo, va a ser crucial para determinar: *i)* cuáles son las células más adecuadas para un patógeno concreto; *ii)* qué potencial biológico debe desarrollar el sistema inmune, y *iii)* qué influencia tiene el tejido en el que se activa la RI. La coordinación de todas estas funciones va a depender fundamentalmente de los linfocitos T-CD4⁺, que, al activarse, van a interpretar un elevado número de señales procedentes, sobre todo, de la célula que le está presentando el Ag. Estas señales van a decidir el patrón de activación de las células T-CD4⁺ y, como consecuencia, el modelo de activación de la RI (fig. 24-2).

Se han descrito varios tipos funcionales de linfocitos T-CD4⁺ procedentes del linfocito T-CD4⁺ *naïve* (TH_0), aunque solo cuatro de ellos son aceptados por toda la comunidad científica (v. fig. 24-2). Tres de estos tipos son células efectoras o ejecutoras, mientras que el cuarto se considera un fenotipo regulador (supresor) de la RI. Su diferenciación depende de las dos últimas señales previamente mencionadas y se traduce, a su vez, en la producción de diferentes combinaciones de citocinas. No obstante, los linfocitos T-CD4⁺ son células con un notable grado de plasticidad, de tal manera que un fenotipo funcional puede variar si cambian las circunstancias alrededor de la interacción entre las APC y las T-CD4⁺. Veamos las características más relevantes de estos fenotipos de células T-CD4⁺:

a) *Linfocitos TH_1:* se inducen en presencia de interferón γ (IFN-γ), producido inicialmente por células NK, y de IL-12, producida por los macrófagos o las DC. Estas circunstancias concurren, sobre todo, en infecciones por virus o bacterias intracelulares. El factor de transcripción característico de los linfocitos TH_1 es *T-bet,* y las citocinas que definen a este fenotipo son IFN-γ, TNF-α e IL-2, aunque esta última no es exclusiva de las TH_1. Las células TH_1 potencian la actividad microbicida de los macrófagos en infecciones por patógenos intracelulares, y de las células NK y T_{CTL} en la respuesta antiviral y antitumoral.

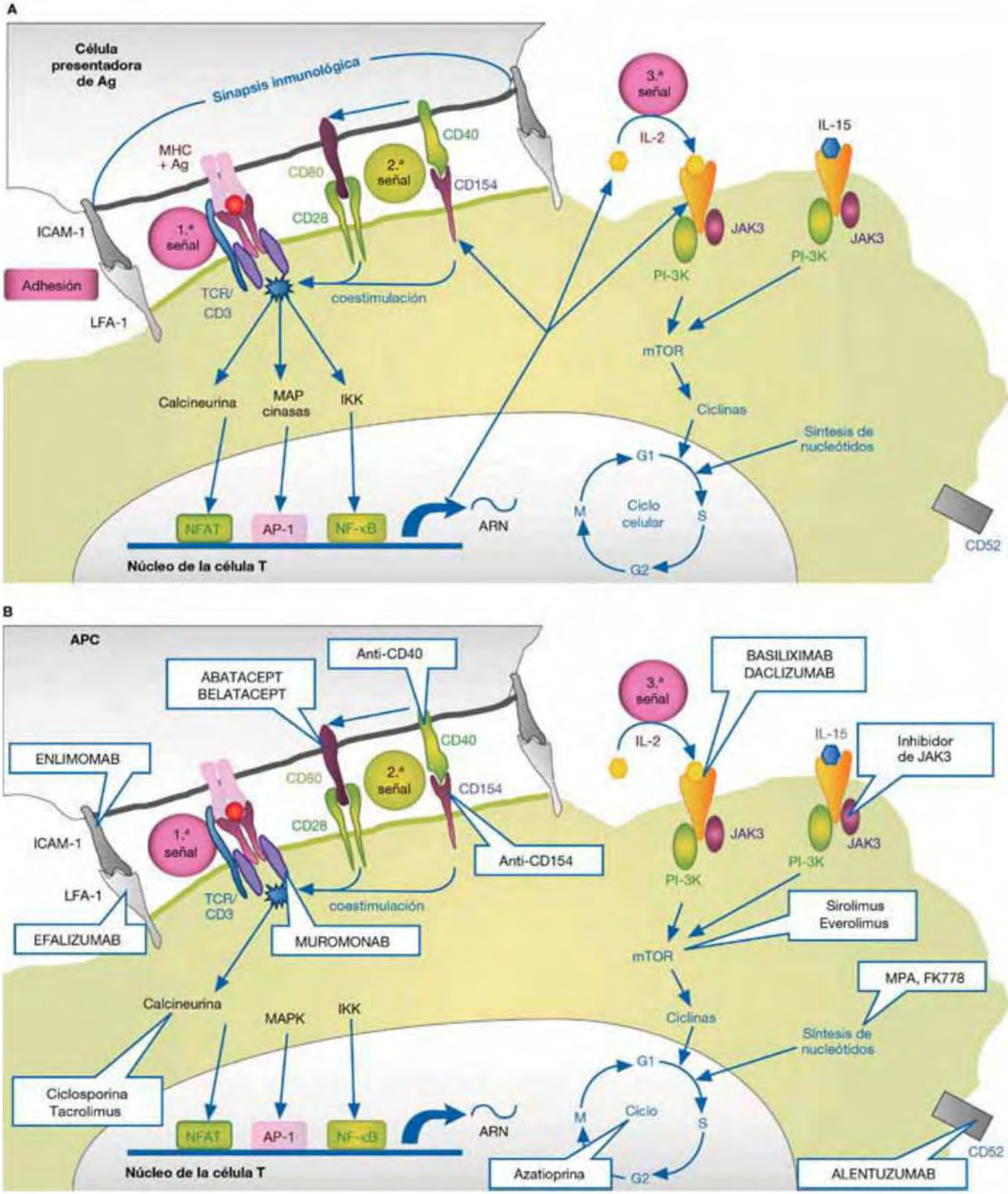


Figura 24-1 Activación del linfocito T-CD4⁺ en su interacción con la célula presentadora del antígeno, mediante la influencia de tres señales que tienen lugar en la sinapsis inmunológica. **A.** Sucesión de señales y proteínas implicadas. **B.** Sitio y mecanismo de acción de los principales inmunosupresores. Para abreviaturas y explicación véase el texto. *(Basado en Halloran, 2004.)*

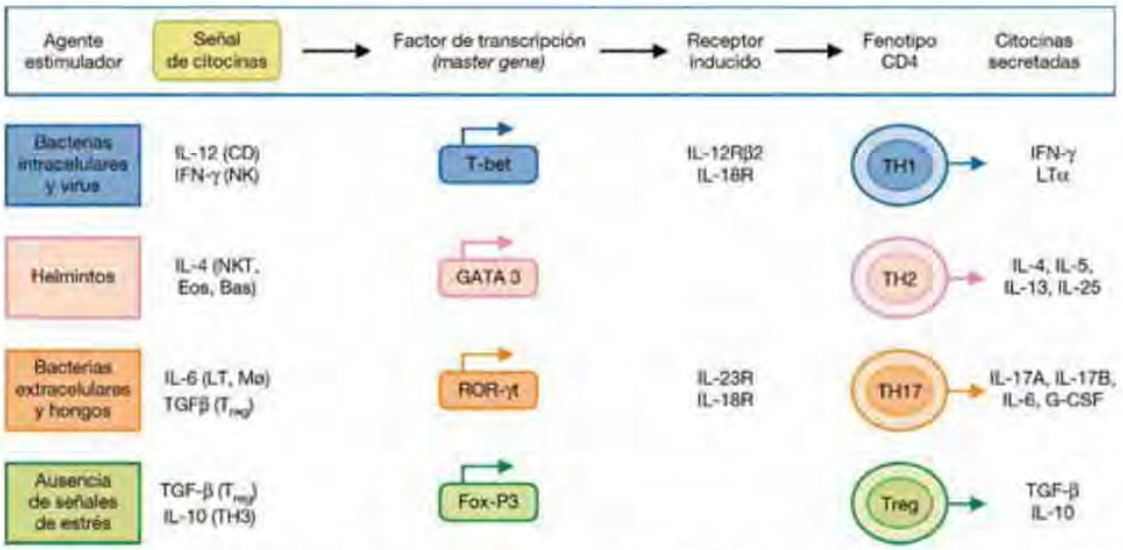


Figura 24-2 El patrón de activación de la respuesta inmunitaria innata (modulado por el tipo de patógeno) define el fenotipo de los linfocitos T CD4⁺ tras encuentro con el antígeno.

b) *Linfocitos TH_2:* se producen cuando en el medio predomina la IL-4, cuya fuente pueden ser mastocitos, eosinófilos, basófilos o un subtipo de células T con marcadores de células NK (las células NKT). El factor de transcripción característico de las células TH_2 es *GATA-3*, y el patrón de citocinas característico es IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Este patrón de citocinas perfila a las células TH_2 como las encargadas de estimular a los eosinófilos y las células B para la producción de anticuerpos de las subclases IgG1 e IgE. Por ello, tienen un papel central en la respuesta frente a grandes parásitos y en las reacciones alérgicas.

c) *Linfocitos TH_{17}:* se denominan así porque la citocina que les caracteriza es IL-17, inductora de la producción de TNF-α por los fibroblastos. Las TH_{17} comparten inicialmente el proceso de inducción con las células T_{reg}, al ser ambas dependientes de TGF-β. Sin embargo, la citocina proinflamatoria IL-6 tiene un papel esencial en la diferenciación final a TH_{17} y, posteriormente, IL-23 e IL-21 en su mantenimiento. El factor de transcripción característico de las TH_{17} es *RORγt*, y su patrón de citocinas incluye IL-6, G-CSF, varias isoformas de IL-17 y la propia IL-21. Esta célula dirige la respuesta inmune en infecciones por bacterias extracelulares y hongos.

d) *Células T reguladoras* (T_{reg}) *o supresoras:* inhiben células efectoras, incluyendo nuevos linfocitos T-CD4⁺, de forma selectiva (en función del Ag) y cumplen una misión relevante en la prevención de fenómenos autoinmunes. Una célula T-CD4⁺ adquiere el fenotipo de T_{reg} cuando reconoce al Ag en circunstancias particulares: *a)* en fases inmaduras durante su desarrollo en el timo. A estos linfocitos se les denomina células T_{reg} *«naturales»* y se caracterizan por la expresión en membrana de CD25, mientras que las células *naïve* potencialmente efectoras son CD25⁻; *b)* también pueden generarse células reguladoras en la periferia a partir de células T CD25⁻ maduras, cuando estas reconocen el Ag en ausencia de señales coestimuladoras. Son las denominadas células T_{reg} *«adquiridas»*. En ambos casos, la única molécula que permite distinguir a las T_{reg} de las células efectoras es la expresión intracelular del factor de transcripción *Fox-P3*.

6. Las células de la RI están dotadas de una gran movilidad

Otra propiedad que diferencia a las células de la RI del resto de células del organismo es su extraordinaria movilidad, inherente a su función de vigilancia del entorno. Los fagocitos normalmente circulan en la sangre y desde allí se extravasan al foco inflamatorio. La activación de los linfocitos es más compleja, debiendo concentrarse previamente en los órganos linfoides secundarios, donde la interacción entre linfocitos específicos para un mismo antígeno y APC es más fácil. Sin embargo, una vez se activan, también acuden al foco inflamatorio. Gran parte del éxito de la respuesta inmune se basa en la rápida concentración de células activadas en la puerta de entrada de un patógeno. Las vías de movilización «rápida» de estas células son la circulación sanguínea y la linfática, aunque también son capaces de desplazarse por la trama intersticial de los diferentes tejidos. El conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan estos movimientos migratorios también ha facilitado el desarrollo de fármacos útiles en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias.

Los movimientos migratorios en la RI están guiados por dos tipos de moléculas: las *quimiocinas*, que ejercen el efecto de reclamo, y las *moléculas de adhesión intercelular*, que posibilitan la automoción de las células en los diferentes tejidos.

a) *Las quimiocinas.* Son pequeñas moléculas que interaccionan con receptores de membrana acoplados a proteínas G. El estímulo de estos receptores reorganiza el citoesqueleto y la célula se mueve hacia el sitio de producción de la quimiocina. Además, la mayoría de las citocinas influyen en la activación de la propia célula, contribuyendo, por ejemplo, en la elección del fenotipo de la célula CD4⁺ activada. Hay quimiocinas que operan cuando la respuesta inmune no está activada, guiando a las células hacia los órganos linfoides, en donde deben esperar la posible llegada de un antígeno. Sin embargo, la mayoría de las quimiocinas se producen en el contexto de un proceso inflamatorio. Las quimiocinas tienen un efecto selectivo sobre distintos tipos de leucocitos, atrayendo así a la población celular más adecuada en cada momento. Además del efecto quimiotáctico, pueden estimular o inhibir la formación de vasos sanguíneos y modular la diseminación metastásica de tumores o la cicatrización de las heridas. Por todo ello, están siendo valoradas como posibles dianas terapéuticas en diversos procesos.

b) *Las moléculas de adhesión.* Son auténticos *elementos de enganche* de las células inmunocompetentes, que estas utilizan básicamente en tres situaciones: *i)* para adherirse al endotelio de los vasos sanguíneos y poder extravasarse en sitios precisos; *ii)* para fijarse a los componentes del tejido intersticial y poder moverse con facilidad por los tejidos, y *iii)* para estabilizar la sinapsis inmunológica, facilitar tanto los procesos de activación celular como de citotoxicidad. Algunas moléculas de adhesión, como LFA-1, VLA-4 o ICAM-1, están siendo utilizadas como dianas en tratamientos con anticuerpos monoclonales o receptores solubles.

7. Intervención farmacológica sobre el sistema inmunitario

La actuación aberrante del sistema inmunitario participa en la patogenia de numerosas enfermedades. Por un lado, defectos en la regulación de la RI provocan enfermedades inflamatorias

Tabla 24-1 Clasificación de los fármacos inmunosupresores según su principal mecanismo de acción

Inhibición de la activación de los linfocitos a nivel de receptores de membrana
Bloqueantes de las señales de coestimulación: *Proteínas de fusión: belatacept, abatacept* Citorreductores: *Anticuerpos policlonales: timoglobulina* *Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, rituximab, ofatumumab* No citorreductores: *Anticuerpos monoclonales: basiliximab*
Inhibición de la transmisión de las señales de activación
Glucocorticoides: metilprednisolona, prednisona Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus Inhibidores de la proteincinasa C: sotrastaurin
Inhibición de las señales de proliferación
Inhibidores de mTOR: sirolimus, everolimus Inhibidores de JAK3: tofacitinib
Inhibición de la síntesis de nucleótidos
Ácido micofenólico Azatioprina Ciclofosfamida Leflunomida Metotrexato
Inhibición de la migración de los linfocitos
Fingolimod

(autoinmunes) y reacciones alérgicas. En estos casos, la intervención terapéutica irá encaminada a deprimir la activación de la RI, aunque esta inhibición deberá llevarse a cabo de la forma más selectiva posible, con el objetivo de no facilitar el desarrollo de infecciones. Otra situación clínica en la que se precisa suprimir la respuesta inmunitaria, en este caso legítima, es el trasplante de un órgano o tejido. El sistema inmunitario los reconoce como extraños y procura eliminarlos. Todas estas circunstancias han estimulado la producción de fármacos que suprimen o, al menos, deprimen la reacción inmunitaria: *fármacos inmunosupresores.* En la tabla 24-1 se propone una clasificación de fármacos inmunosupresores basada en una secuencia lógica de acción molecular que explica su principal mecanismo de acción.

Otras veces, por el contrario, el organismo carece de recursos inmunitarios en cantidad o en variedad suficientes para contrarrestar la penetración de agentes externos (virus, bacterias, etc.) o la generación de células tumorales en su propio organismo. Entonces nos encontramos ante una inmunodeficiencia y precisaremos el empleo de agentes que sean capaces de incrementar la respuesta inmunitaria: *fármacos inmunoestimulantes.*

Por coherencia didáctica, este capítulo describe el conjunto de fármacos que influyen sobre la inmunidad. Algunos, sin embargo, se comentarán de nuevo en capítulos relacionados con enfermedades con un alto componente inmunitario en las que se utilizan de manera específica; por ejemplo, artritis reumatoide (v. cap. 23), asma (v. cap. 41), colitis ulcerosa (v. cap. 44) o enfermedades cancerosas (v. cap. 59).

II. Fármacos inmunosupresores: moléculas pequeñas

Dado el papel central de las células T, en particular la activación de la célula $CD4^+$, en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de las técnicas de inmunosupresión están dirigidas a modular su función (v. tabla 24-1). Hasta la década de los ochenta del siglo XX, la inmunosupresión se basaba en fármacos citotóxicos y antimitóticos, cuyos efectos eran bastante inespecíficos. La introducción de la ciclosporina representó un cambio sustancial, porque se hacía posible controlar puntos clave en la respuesta inmunitaria sin provocar toxicidad celular generalizada. Con ello, se amplió el campo de los trasplantes a órganos como el corazón, el hígado o el pulmón, cuya función no es posible sustituir. Además, permitió ampliar las posibilidades terapéuticas en las enfermedades autoinmunes. Paralelamente, creció la investigación de nuevos fármacos capaces de modificar, de manera más específica, la respuesta inmunológica. Entre ellos se encuentran: *a)* derivados citostáticos más selectivos (micofenolato, mofetilo, leflunomida, mizoribina, brequinar); *b)* moléculas que inhiben la transmisión de las señales de activación, mediante inhibición de la calcineurina (ciclosporina, voclosporina, tacrolimus) o de la proteincinasa C (sotrastaurin); *c)* moléculas que inhiben las señales de proliferación, a nivel de mTOR (sirolimus, everolimus) o de JAK3 (tofacitinib); *d)* otras que secuestran los linfocitos en las estructuras linfoides secundarias (fingolimod), y *e)* anticuerpos que interfieren distintas señales en la sinapsis inmunológica (timoglobulina, anticuerpos anti-TCR, anti-IL-2R, belatacept) o bloquean moléculas de adhesión (alefacept, efalizumab). La investigación sigue buscando pautas inmunosupresoras que eviten el rechazo agudo y la disfunción crónica del injerto con menor toxicidad a largo plazo; y definir dianas y estrategias, farmacológicas o celulares, que permitan desarrollar tolerancia al estímulo alogénico, para evitar o minimizar el tratamiento inmunosupresor.

A. Fármacos que inhiben la transmisión de las señales de activación

1. Fármacos inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A y tacrolimus

La *ciclosporina A* y el *tacrolimus,* al igual que los inhibidores de mTOR (ImTOR), son fármacos que se fijan selectivamente a las *inmunofilinas* del citoplasma, moléculas con actividad rotamasa que participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. La ciclosporina A se une a la *ciclofilina,* y el tacrolimus y los ImTOR a la *FKBP12 (FK Binding Protein 12).* La unión del fármaco con su inmunofilina crea una nueva superficie que facilita la interacción del fármaco con la molécula diana: *calcineurina* para ciclosporina A y tacrolimus, *mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)* para sirolimus y everolimus.

Voclosporina, molécula análoga a ciclosporina, en fase III de investigación clínica, se une a ciclofilina con afinidad tres a cuatro veces superior a ciclosporina. Una nueva molécula con actividad inmunosupresora, **sanglifehrin A**, se une a ciclofilina con afinidad 10 veces superior a la afinidad de la ciclosporina y, sin embargo, no inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina.

1.1. Origen y características químicas

La ciclosporina es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum gams.* Está formado por 11 aminoácidos en disposición cíclica, varios de ellos N-metilados (fig. 24-3); la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoáci-

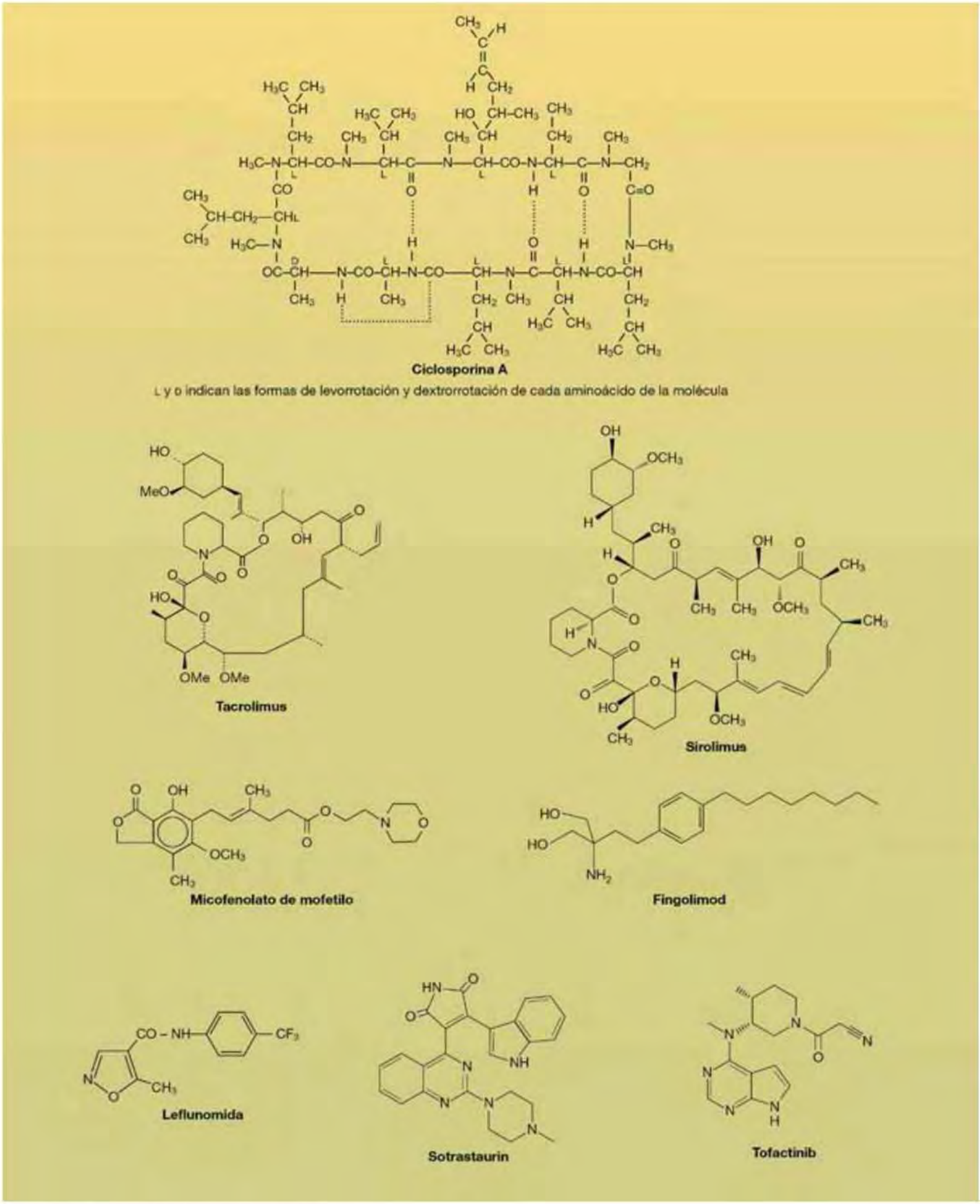


Figura 24-3 Estructura de fármacos inmunosupresores.

dos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunosupresora; uno de los aminoácidos (C9) era desconocido hasta el aislamiento de la ciclosporina. Es insoluble en agua, pero soluble en solventes orgánicos y en lípidos. El tacrolimus es un macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, prácticamente insoluble en agua. A pesar de la diferencia estructural (v. fig. 24-3), su mecanismo de acción es similar.

1.2. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Ambos fármacos inhiben la actividad de la calcineurina, y ello explica la acción inmunosupresora y algunos de sus efectos tóxicos. La unión del fármaco a la inmunofilina correspondiente da lugar al complejo ciclosporina-ciclofilina o tacrolimus-FKBP12, que se une a la molécula de calcineurina e inhibe su actividad fosfatasa (v. fig. 24-1). La calcineurina desfosforila una serie de factores que necesitan ser desfosforilados para poder acceder al núcleo. Así, su inhibición interfiere la translocación al núcleo de factores implicados en la transcripción génica de citocinas, entre ellos, la fracción citosólica del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT_c), clave para transmitir la activación del linfocito T, y otros factores como NFκB, MEF2 y ELK1. De esta manera se suprime la transcripción génica de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-γ, GM-CSF, TNF-α y ciertos protooncogenes, como *c-myc* y *c-rel*. Como consecuencia, los linfocitos, a pesar de recibir la señal de activación en respuesta al aloantígeno, quedan bloqueados en el paso de la fase G0 a la fase G1 del ciclo celular.

Por otra parte, la inhibición de la calcineurina por ciclosporina o tacrolimus bloquea la activación de otras enzimas, como fosfatasa I, proteincinasa dependiente de AMPc y sintasa del óxido nítrico, alterando así los procesos de desgranulación y apoptosis de los leucocitos. Estos fármacos también ejercen acciones sobre las células dendríticas, células que cada vez son más estudiadas como posible diana de los fármacos inmunosupresores (tabla 24-2). Alteran la capacidad migratoria de estas células, al parecer por inhibición de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2), con la consiguiente disminución en la producción de PGE_2, que es una importante inductora de la migración, y por inhibición de la actividad de proteínas transportadoras MDR1y MRP1. Los efectos sobre la maduración son controvertidos y, en todo caso, moderados, inhiben la producción de TNF, IL-12p70 e IFN-α. En pacientes con trasplante renal y tratados con ciclosporina tras linfopenia inducida con alemtuzumab (anti-CD52), se aprecia durante la fase de reconstrucción inmunitaria la génesis de linfocitos T anérgicos para los aloantígenos. Este efecto indica que la ciclosporina interfiere en la comunicación APC-T, alterando la señal de coestimulación, o bien es capaz de bloquear la activación de la célula dendrítica, antes explicada (v. apartado I, 5).

Lo que se observa como consecuencia de las acciones moleculares de ciclosporina y tacrolimus es la inhibición de la respuesta inmune celular: inhiben la proliferación de linfocitos T $CD4^+$ inducida por mitógenos o por antígenos alogénicos, la reacción mixta de linfocitos y la generación de células T citotóxicas (v. fig. 24-2). Así se comprende que estos fármacos amortigüen o supriman respuestas citotóxicas directamente mediadas por células, como rechazo de injertos, reacciones de injerto contra huésped y algunas enfermedades autoinmunes. El tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina para inhibir la producción de IL-2 e IFN-γ y la activación de las células T, lo que explica las diferencias de dosis de ambos fármacos (v. apartado II, A, 1.5).

En menor medida pueden inhibir la inmunidad humoral, al inhibir la activación de linfocitos TH_2 o, directamente, la activación dependiente de calcio de los linfocitos B. Estos dos fármacos pueden diferir en sus efectos sobre la inmunidad humoral y el patrón de expresión de citocinas de las células TH_2. Por otra parte, la sensibilidad de los linfocitos a la acción de estos fármacos puede variar de unos pacientes a otros.

El acceso a la molécula de calcineurina requiere la unión de estos fármacos con la inmunofilina correspondiente como paso previo. La disponibilidad y concentración local de inmunofilinas puede variar de unos tejidos a otros e incluso entre distintos compartimentos intracelulares. Estas diferencias podrían estar relacionadas con otros efectos no inmunológicos que los inhibidores de la calcineurina tienen sobre diferentes tejidos.

Parece que las reacciones adversas de carácter renal, hepático, metabólico y cardiovascular están relacionadas con la acción inmunosupresora, aunque todavía no se conocen bien los mecanismos moleculares.

Ambos fármacos desarrollan nefrotoxicidad, que se relaciona con el efecto inmunosupresor y podría depender de la inhibición de la calcineurina. Al administrar ciclosporina para producir daño renal, en ratas, se estimulan componentes de la inmunidad innata: aumento de la expresión de TLR2, TLR4, TNF-α, y aumento del número de células dendríticas maduras. Estos cambios, que se

Tabla 24-2 Efectos de los fármacos inmunosupresores sobre las propiedades de las células dendríticas (DC)

Fármaco	Diferenciación		Captación de Ag		Fenotipo		Citocinas					Muerte celular
	LC	IntDC	MP	MRE	CS	MHC-II	IL-10	IL-12	IL-18	TNF	IFN-α	
Ciclosporina A			0	–/0	0/–	0/–	0/+	0/–	0	–	–	0
Corticoides	+	–	+	+	–	–/0	+	–		–	–	+
Micofenolato		0			–	–						0
Sangliferina A		0	–	–	0	0		–	–			0
Sirolimus			–	–	–/0	–/0	–	–/0	–			+/–
Tacrolimus			0	0	0	0	0	0/–		–		0
Malononi-trilamidas	–	–			–							

CS: expresión de moléculas coestimuladoras; IFN-α: interferón alfa; IL-10: interleucina 10; IL-12: interleucina 12; IL-18: interleucina 18; IntDC: células dendríticas mieloides o intersticiales; LC: células de Langerhans; MHC-II: moléculas tipo II del sistema mayor de histocompatibilidad; MP: macropinocitosis; MRE: endocitosis mediada por receptor de manosa; TNF: factor de necrosis tumoral.
Tomado de Hackstein y Thomson, 2004.

ven potenciados al asociar angiotensina II e inhibidos en presencia de losartán, pueden indicar una participación de la inmunidad innata en el desarrollo del daño renal por ciclosporina. El tacrolimus, pero no la ciclosporina, estimula la regeneración del tejido hepático en animales con hepatectomía parcial, efecto que se bloquea administrando IL-1α e IL-2, por lo que se considera relacionado con el mecanismo de acción. Este efecto no se observa en la nefrectomía parcial o en la resección intestinal. Ambos alteran el metabolismo de la glucosa y pueden producir diabetes mellitus, aunque es más frecuente con tacrolimus, al que se atribuye un efecto tóxico sobre el páncreas endocrino relacionado con la localización selectiva de FKBP12 y calcineurina en los islotes con respecto al tejido acinar. La arteriopatía coronaria asociada con el trasplante cardíaco comienza con una disfunción endotelial que se atribuye a la liberación transcardíaca de IL-6, aumento de las moléculas inhibidoras de la sintasa del óxido nítrico (iNOS) y disminución de la sintasa del óxido nítrico de origen endotelial (NOSe). El daño endotelial estimula la formación de anticuerpos antiendotelio, relacionados con la coronariopatía asociada con el trasplante.

1.3. Características farmacocinéticas

Se resumen en la tabla 24-3. Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral o intravenosa. Los preparados intravenosos contienen aceite de ricino polietoxilado, que, por esta vía, puede originar reacciones anafilactoides. La absorción oral de ciclosporina se produce en el tramo proximal del intestino delgado y el tacrolimus se absorbe a todo lo largo del tracto gastrointestinal. La absorción es incompleta y presenta una gran variabilidad interindividual, sobre todo porque experimentan metabolismo presistémico por el CYP3A4/CYP3A5 en la mucosa intestinal y porque son sustratos de la glucoproteína P de membrana que, a nivel intestinal, origina un aclaramiento, variable para los distintos individuos, que contribuye a explicar la variabilidad interindividual en la cinética de absorción de estos fármacos.

La fórmula oral de la ciclosporina es una microemulsión de ciclosporina dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrofílico), mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de ricino polietoxilado, que actúa como surfactante, y DL-tocoferol, que actúa como antioxidante. Una vez ingerida, forma micromicelas que pueden ser absorbidas aunque no haya secreción biliar. La absorción de tacrolimus es independiente de la secreción biliar. La presencia de alimentos puede disminuir tanto la velocidad como la cantidad absorbida, sobre todo con comidas copiosas, ricas en grasas o hidratos de carbono; y, en mayor medida, en pacientes diabéticos; en general, se recomienda que se tomen 1 h antes o 2 h después de la comida. Los pacientes con sonda nasogástrica pueden recibir el contenido de las cápsulas o la solución por esta vía, alcanzándose concentraciones adecuadas en sangre. Para el tacrolimus se ha desarrollado una formulación de liberación sostenida que permite administrar la dosis diaria en una única toma cada 24 h, y se está investigando la eficacia de la vía sublingual como alternativa a la vía intravenosa en situaciones de mala absorción, como la de los pacientes con fibrosis quística y trasplante de pulmón.

Existen presentaciones genéricas de ciclosporina y de tacrolimus. Debido al estrecho margen de concentraciones en el que se manejan estos fármacos y a la variabilidad intraindividual, los cambios de formulación deben hacerse bajo control médico y de las concentraciones sanguíneas. Los polimorfismos de CYP3A4 y CYP3A5 influyen sobre la biodisponibilidad oral: los individuos con, al menos, un alelo funcional CYP3A5*1 o CYP3A4*1B muestran un aclaramiento oral mayor y requieren más dosis que los que portan el genotipo CYP3A5*3 o CYP3A4*1.

En la sangre se distribuyen rápidamente entre las células sanguíneas (60-90%) y el plasma, con una relación de concentraciones sangre/plasma de 20:1; en plasma, solo el 1-2% está en forma libre y el 98-99% unido a proteínas. La ciclosporina se une fundamentalmente a lipoproteínas y el tacrolimus a albúmina y α_1-glucoproteína. Gracias a su liposolubilidad se distribuyen ampliamente por el organismo y se concentran en algunos tejidos: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo, pulmón, páncreas y médula ósea. Atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria.

Se metabolizan casi por completo en el hígado mediante oxidación por CYP3A4 y, en menor grado, en el riñón y la mucosa gastrointestinal. Los metabolitos más importantes de la ciclosporina son AM1 (70%), AM4N (21%) y AM9 (7,5%); del tacrolimus, el que predomina es el 13-*O*-desmetil-tacrolimus. Se excretan en su mayor parte por vía biliar, el 99% en forma de metabolitos. Por la orina se elimina el 2-6% de la dosis, pero solo el 1-0,1% en la forma original. En la disfunción hepática será necesario ajustar la dosis y el intervalo de administración. Se excretan en la leche, y se estima que un lactante puede recibir del orden de 100 μg/kg/día de ciclosporina o 0,06 μg/kg/día de tacrolimus.

Monitorización: debido a la variabilidad intra- e interindividual de la farmacocinética de estos fármacos y a su estrecho intervalo terapéutico, se recomienda la monitorización de sus concentraciones.

Para la ciclosporina, las concentraciones deseables en el nivel valle (C_0) fluctúan entre 50 y 350 μg/L, dependiendo del tipo de trasplante, de la fase postrasplante, de la pauta inmunosupresora y de la técnica analítica que se utilice (v. tabla 24-3). El valor predictivo de la concentración valle sobre la evolución clínica (rechazo y toxicidad) es insuficiente, por lo que el ajuste de la dosis debe basarse, además, en la valoración de otros parámetros clínicos. Se ha comprobado que el AUC_{0-t} tiene valor para predecir el riesgo de rechazo en el período inmediato postrasplante, y que el nivel a las 2 h de la dosis (C_2) refleja adecuadamente el AUC_{0-t}, siendo necesario alcanzar valores de 1.000-1.500 μg/L para prevenir el rechazo en esta fase. Se deberá aumentar la dosis, utilizar la vía intravenosa o valorar otras pautas en los pacientes que no alcancen dichos valores de C_2 a los 3-5 días postrasplante. Paralelamente, se han desarrollado métodos de evaluación de carácter farmacodinámico (actividad de la calcineurina) y pruebas de evaluación del grado de inmunosupresión (concentración de ATP en linfocitos $TCD4^+$, citocinas intracelulares o solubles, fenotipo de linfocitos T por citometría de flujo, etc.) para complementar la monitorización y llegar a individualizar la dosis con mayores garantías de eficacia y seguridad a corto y a largo plazo.

En el caso del tacrolimus, la correlación de la concentración predosis (C_0) con el AUC se considera aceptable y se utiliza este nivel como referencia para el ajuste de la dosis. Se deberá mantener entre 10 y 15 μg/L inicialmente, y más adelante se reducirá a 5-10 μg/L. Estos intervalos de concentración pueden reducirse en determinadas pautas inmunosupresoras que realizan inducción con anticuerpos anti-CD25 y asocian micofenolato para la inmunosupresión de mantenimiento.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Aunque carecen de acción mielodepresora y no frenan el crecimiento óseo en los niños como lo hacen los esteroides corticales, poseen otros efectos secundarios que pueden ser graves. Destaca la nefrotoxicidad que guarda relación con la dosis y contraindica la asociación de los dos fármacos. Se caracteriza por una insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, con incremento de creatinina, que afecta al 25-37% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático, y puede cronificarse hasta en el 15% de los casos.

La nefrotoxicidad se considera que está relacionada con la inhibición de la calcineurina y puede ser funcional o estructural. La funcional se manifiesta con hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipertensión y disfunción renal asociada con vasoconstricción y disminución del filtrado glomerular, pero sin cambios significativos en la biopsia del tejido renal; está mediada por la endotelina, el desequilibrio entre las prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, la inhibición de la sintasa de óxido nítrico, el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina. La estructural puede ser aguda (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) o crónica (arteriolopatía, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con atrofia tubular). La fibrosis intersticial se asocia con aumento de la expresión de TGF-β_1, quimocinas y osteopontina, y aceleración del proceso de apoptosis.

La isquemia, la hipertensión grave y la administración de aminoglucósidos, anfotericina B, melfalán y trimetoprima favorecen la aparición de nefrotoxicidad. Para evitarla o reducirla se suele tratar con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o

Tabla 24-3 Datos farmacocinéticos de los inmunosupresores de uso más frecuente

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	$T_{máx}$ (h)	V_D (L/kg)	Índice sangre/plasma	Semivida de eliminación (h)	Metabolismo	Niveles de sangre	
							C_0	C_2
Ciclosporina	20-60	1,5-2	3-5	2-10	8-27	CYP3A4 (99%)	50-350 µg/L	0,5-2 mg/L
Tacrolimus	20-25	1,5-3	18,5	10-35	12-20	CYP3A4 (99%)	3-15 µg/L	—
Sirolimus	11-20	0,5-3	5,6-16,7	36	60	CYP3A4 (>90%)	2-20 µg/L	—
Everolimus	16	0,5-1,8	—	Elevado	25	CYP3A4 (>90%)	3-12 µg/L	—
Ácido micofenólico[b]								
MMF	80-90	0,5-1,5	0,8-1,6	—	11	Glucuronidación	1-3,5 mg/L (en suero o plasma)	—
MPS	72%	2-2,5	0,8-1,6	—	8-16			

[a]La disfunción hepática aumenta la exposición al fármaco.
[b]La insuficiencia renal grave aumenta la fracción libre. La circulación enterohepática origina gran variabilidad.

antagonistas de su receptor (ARA-II) (v. caps. 22 y 39). Tanto los IECA como los ARA-II disminuyen los niveles de TGF-β_1 y ET1. Las estatinas y el micofenolato frenan el proceso de fibrosis, modificando el recambio de la matriz extracelular y bloqueando la infiltración tisular por macrófagos/monocitos. Si la reducción de la dosis comporta riesgo de rechazo, deberá reforzarse el tratamiento con otros inmunosupresores que no sean nefrotóxicos ni potencien la nefrotoxicidad. De hecho, la asociación con micofenolato ha reducido la incidencia tanto de insuficiencia renal como de nefropatía crónica del injerto.

Entre el 25 y el 100% de los pacientes tratados con ciclosporina, hayan recibido trasplante o no, presentan hipertensión arterial relacionada con el desequilibrio en la reactividad vascular y la vasoconstricción renal y sistémica que estos fármacos producen; además, interrumpen el ritmo circadiano de control de la presión arterial y no permiten el descenso nocturno, lo que supone un mayor riesgo para las repercusiones orgánicas. Se considera relacionada con la dosis, en general se presenta asociada a retención de sodio y líquidos en los pacientes sometidos a trasplantes, no así en voluntarios sanos, y es independiente de la existencia de nefropatía, aunque con frecuencia coexisten; es controlable con dihidropiridinas, β-bloqueantes y más tardíamente diuréticos e IECA. La incidencia es similar para ambos fármacos, pero la incidencia de casos graves es mayor con ciclosporina. En pacientes con trasplante cardíaco se han descrito casos de hipertrofia miocárdica y alteraciones coronarias con cuadros de angina que se consideran directamente asociados con el trasplante, pero no está claro el papel de los fármacos.

Pueden aparecer síntomas neurológicos: cefalea, insomnio y parestesias; durante la primera semana de tratamiento puede aparecer sensación de quemazón en manos y pies. Con tacrolimus son más frecuentes el temblor (35-56%) y las parestesias (14-40%). Con menor frecuencia aparecen cuadros más graves, como convulsiones, que pueden terminar en paro respiratorio, y responden a los anticonvulsivantes. La presencia de hipomagnesemia, hipertensión arterial, dosis altas de corticoides, nefrotoxicidad e hipocolesterolemia son factores que contribuyen al desarrollo de convulsiones. Otros cuadros neurológicos menos frecuentes son neuropatía periférica, confusión, desorientación, ataxia, afasia, mutismo, ceguera cortical, alucinaciones, psicosis, coma, mielinólisis pontina y extrapontina.

Disminuyen la secreción de insulina y aumentan la glucemia, originando diabetes mellitus, que requiere tratamiento y es más frecuente con tacrolimus (el 33% frente al 26% con ciclosporina). Se considera que la resistencia a la insulina es un mecanismo común a ambos fármacos, efecto que se potencia con los glucocorticoides y que puede desaparecer al retirar los esteroides y reducir la dosis del inmunosupresor; por otra parte, el tacrolimus se considera tóxico para las células β pancreáticas. También alteran el metabolismo de los lípidos, en menor proporción el tacrolimus, con aumento del colesterol (total y C-LDL) y los triglicéridos.

Pueden producir elevaciones ligeras de transaminasas, más frecuentes con ciclosporina, y alteraciones gastrointestinales, en general, más frecuentes con tacrolimus, especialmente diarrea. Otras alteraciones metabólicas son hiperpotasemia e hipomagnesemia.

La ciclosporina produce hipertricosis (15-20%) e hiperplasia gingival, que responde al tratamiento con roxitromicina.

Aunque no son mutágenos, se han descrito casos de tumores, particularmente linfomas y alteraciones linfoproliferativas (1-1,5%), que se atribuyen al efecto inmunosupresor, igual que el aumento del riesgo para presentar infecciones. No son teratógenos, pero su uso durante el embarazo comporta riesgos para el feto: prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer; y para la madre: hipertensión y preeclampsia, y con tacrolimus, riesgo de diabetes gestacional. Pertenecen a la *clase C* de la clasificación de la Food and Drug Administration norteamericana (FDA) (v. cap. 8).

Interacciones farmacológicas. Dada la frecuencia con que los pacientes que han recibido un trasplante requieren tratamiento concomitante, las interacciones representan un problema clínico importante, por lo que se debe intensificar la vigilancia del paciente y la monitorización de los niveles. En la tabla 24-4 se recogen las interacciones clínicamente relevantes.

Tabla 24-4 Interacciones de los fármacos inmunosupresores

Fármaco interfiriente	Fármaco interferido	Mecanismo de la interacción
Interacciones entre inmunosupresores: la suma del efecto inmunosupresor aumenta el riesgo de infecciones y el riesgo de neoplasias (no con ImTOR)		
Ciclosporina	Micofenolato (MMF y MPS)	La ciclosporina inhibe la secreción biliar de MPAG por el transportador MRP-2 y como consecuencia disminuye la circulación enterohepática y los niveles de MPA. El aumento de MPAG en plasma desplaza al MPA de su unión a las proteínas, aumentando la fracción libre de MPA
	Everolimus, sirolimus	Aumento del AUC y $C_{máx}$ por la inhibición que la ciclosporina ejerce sobre CYP3A4 y Pgp, aumentando la biodisponibilidad oral de everolimus y sirolimus. El tacrolimus apenas afecta a la farmacocinética del sirolimus o el everolimus
	Sotrastaurin	Aumento del AUC de 1,8 veces, probablemente por inhibición de la ciclosporina sobre CYP3A4
Corticoides	Micofenolato de mofetilo	A dosis altas, los corticoides inducen la actividad de la enzima UGT y así aumentan el aclaramiento de MPA. También pueden disminuir la biodisponibilidad oral de micofenolato
Metilprednisolona/ciclosporina	Ciclosporina/ metilprednisolona	Aumentan las concentraciones de ambos y hay algún caso de convulsiones. Compiten por el mismo sistema enzimático CYP3A4
Sotrastaurin	Everolimus, tacrolimus	Aumenta el AUC del everolimus 1,2 veces, y el del tacrolimus 1,8 veces
Tacrolimus, sirolimus	Ciclosporina	Aumento de las concentraciones de ciclosporina por inhibición de CYP3A4 y Pgp. La ciclosporina y el tacrolimus no se pueden asociar por aumento de la toxicidad
Interacciones con otros fármacos que reducen la exposición al inmunosupresor y aumentan el riesgo de rechazo:		
Antiácidos	Mofetil micofenolato	Disminuyen la biodisponibilidad oral de MMF y los niveles de MPA y MPAG
	Micofenolato sódico	Disminuyen el AUC y la $C_{máx}$ de MPA
Antibacterianos	Micofenolato	La destrucción de la flora bacteriana reduce el aporte de glucuronidasas, alterando la circulación enterohepática y reduciendo el AUC del MPA
Rifampicina	Micofenolato	Disminuye la exposición de MPA. Induce la actividad de la enzima UGT y del transportador MPR-2, acelera la formación de MPAG y su excreción biliar; puede que también acelere la excreción renal de MPAG
Inductores del CYP3A4	Ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	La inducción de la actividad del CYP3A4, a nivel intestinal, aumenta el aclaramiento presistémico del inmunosupresor y reduce su biodisponibilidad oral. La inducción de la actividad del CYP3A4, a nivel hepático, acelera la eliminación del inmunosupresor
Barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina *Corticoides a dosis de mantenimiento* *Efavirenz, nevirapina* *Hypericum perforatum* *Rifampicina, rifabutina*		Ambos efectos redundan en una menor exposición al fármaco con disminución del AUC y de la $C_{máx}$
Nafcilina, sulfadimidina i.v., octreótido, probucol, orlistat, ticlopidina, sulfinpirazona	Ciclosporina	Disminuyen los niveles de ciclosporina. Es posible que aceleren su metabolismo. El probucol es posible que reduzca la absorción de ciclosporina

(Continúa)

Tabla 24-4 Interacciones de los fármacos inmunosupresores *(cont.)*

Fármaco interfiriente	Fármaco interferido	Mecanismo de la interacción
Interacciones con otros fármacos que aumentan la exposición al inmunosupresor y aumentan el riesgo de toxicidad:		
Alopurinol, amiodarona, danazol, metiltestosterona, anticonceptivos orales, norfloxacino	Ciclosporina	Se han descrito casos de aumento de concentración. Se desconoce el mecanismo
Metoclopramida	Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	Aumenta la absorción del inmunosupresor en relación con su efecto procinético
Inhibidores del CYP3A4 *Antagonistas del calcio: verapamilo, nicardipino, diltiazem* *Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol* *Inhibidores de la proteasa: nelfinavir, indinavir, amprenavir, ritonavir* *Macrólidos: eritromicina, claritromicina, telitromicina* *Zumo de pomelo*	Ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Inhiben el CYP3A4 a nivel intestinal y hepático, aumentando la biodisponibilidad oral y disminuyendo la eliminación del inmunosupresor
Interacciones con otros fármacos que aumentan el riesgo de toxicidad sin modificar la farmacocinética:		
Aminoglucósidos, ciprofloxacino, vancomicina, AINE, ganciclovir, aciclovir	Ciclosporina, tacrolimus	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad
Diuréticos ahorradores de potasio	Ciclosporina, tacrolimus	Aumenta el riesgo de hiperpotasemia
Imipenem	Ciclosporina, tacrolimus	Puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad
Interacciones del inmunosupresor sobre otros fármacos con aumento del riesgo de toxicidad:		
Ciclosporina	Atorvastatina, lovastatina	Aumenta la concentración de atorvastatina y el riesgo de rabdomiólisis. El mecanismo no está definido, la ciclosporina podría inhibir la captación hepática de atorvastatina por el transportador (OATP-C) o inhibir su metabolismo por el CYP3A4. Potencialmente puede afectar a otros inhibidores de HMG-CoA reductasa
	Caspofungina, felodipino, nifedipina, repaglinida	Aumenta la concentración. Vigilar posibles efectos adversos

Los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), los antagonistas del calcio, la eritromicina y otros macrólidos, la noretisterona y los esteroides anabolizantes (derivados androgénicos) inhiben la metabolización y facilitan la acumulación de la ciclosporina y del tacrolimus; además, el ketoconazol parece reducir su unión a la membrana del hematíe, aumentando así su nivel plasmático. En cambio, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina inducen el metabolismo y reducen su concentración plasmática. La inducción o inhibición del CYP3A4 va a modificar la absorción de estos fármacos además de su eliminación. Los fármacos que inducen o inhiben la actividad de la glucoproteína P de membrana pueden alterar la absorción, la distribución y posiblemente la excreción. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar la acción nefrotóxica de los inhibidores de la calcineurina. Asimismo, la ciclosporina aumenta el riesgo de miopatía cuando se asocia con inhibidores de HMG-CoA reductasa, posiblemente mediante el aumento de la biodisponibilidad del hipocolesterolemiante. Aumenta también la concentración de fármacos antineoplásicos que se ven afectados por el gen de resistencia múltiple (daunorrubicina, doxorrubicina, etopósido y mitoxantrona).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

a) *Trasplantes.* Los anticalcineurínicos muestran su máxima eficacia en la prevención del rechazo agudo del injerto en el trasplante alogénico de órgano sólido y de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante

de médula ósea. Son los más eficaces en la prevención del rechazo agudo, pero, debido a su toxicidad, se administran asociados con otros fármacos o técnicas inmunosupresoras (glucocorticoides, azatioprina, ácido micofenólico, sirolimus, everolimus, irradiación linfoide o anticuerpos policlonales y monoclonales), con lo que se reducen la dosis y el riesgo de toxicidad. Cada vez más se utilizan pautas inmunosupresoras que permitan utilizar dosis mínimas de anticalcineurínico, incluso obviarlos si es posible, para evitar sus efectos a largo plazo. La ciclosporina se utiliza en los trasplantes de riñón, corazón, pulmón, hígado, intestino, páncreas y médula ósea. El tacrolimus está indicado en la profilaxis del rechazo del trasplante hepático, renal o cardíaco, y en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros fármacos inmunosupresores.

La administración de ciclosporina se inicia, por vía oral, 4-12 h antes del trasplante o en el postoperatorio, con una dosis de 8-15 mg/kg, repartidos cada 12 h. Posteriormente, la dosis se ajusta para alcanzar un determinado nivel diana en sangre. Para evitar fluctuaciones en los niveles, el paciente ha de tomar el fármaco siempre de la misma manera (horas de administración, relación con las comidas y tipo de bebida con que lo tome); en general, se recomiendan los zumos de fruta por la mejor palatabilidad, excepto el zumo de pomelo, que aumenta la absorción de la ciclosporina. Cuando se asocia con otros inmunodepresores, se usan dosis más bajas. Si hay problemas gastrointestinales que requieran la vía intravenosa, se reduce la dosis a la mitad o tercera parte de la oral. En el trasplante de médula ósea, con tratamiento mieloablativo previo, se recomienda la infusión intravenosa, con una dosis de 3-5 mg/kg/día, distribuida cada 12 h, en infusión de 2-4 h de duración. Al pasar a la vía oral, la dosis diaria se duplica y se ajusta según niveles (C_0 200-300 µg/L). A partir del 3.º-6.º mes, se reduce paulatinamente la dosis hasta la retirada definitiva, al año de tratamiento.

El tacrolimus se inicia por vía oral o sonda nasogástrica (0,05-0,1 mg/kg/12 h), habitualmente a las 6 h de realizar el trasplante; si no es posible, se infunde por vía intravenosa en perfusión continua (0,01-0,05 mg/kg/24 h). Las cápsulas deben tomarse acompañadas de agua y con el estómago vacío. La evolución del paciente y de las concentraciones de tacrolimus en sangre determinará la dosis de mantenimiento posterior. Se considera terapéutica una concentración plasmática de 0,5-2 µg/L, que equivale a 5-20 µg/L en sangre total. Si previamente era tratado con ciclosporina, esta debe suspenderse 12-24 h antes de la administración de tacrolimus. Se utilizan dosis más bajas en el trasplante hepático que en el cardíaco y en el renal. En general, los niños necesitan dosis más altas que los adultos.

b) *Enfermedades autoinmunes.* En la *uveítis* intermedia o posterior en fase activa, de naturaleza no infecciosa y resistente a los corticoides, la ciclosporina mejora la agudeza visual y reduce el proceso inflamatorio ocular con dosis de 5-7 mg/kg/día. Estas dosis se reducen en la terapia de mantenimiento a la dosis mínima eficaz, vigilando la evolución de la función renal. También puede ser útil para tratar la *uveítis de la enfermedad de Behçet.* La *psoriasis grave* que no responde al tratamiento convencional puede tratarse con dosis bajas de ciclosporina, inicialmente 2,5 mg/kg/día, que pueden duplicarse al mes si no ha habido mejoría; si el paciente no obtiene respuesta a las 6 semanas, debe retirarse el fármaco. La ciclosporina sola o asociada con glucocorticoides está indicada en el *síndrome nefrótico* secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o glomerulonefritis membranosa, en pacientes resistentes o que no toleran los glucocorticoides. No debe excederse la dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento de la *artritis reumatoide* asocia la ciclosporina a dosis bajas (3-5 mg/kg/día) con glucocorticoides y/o antiinflamatorios no esteroideos, también a dosis bajas, siendo preciso esperar 6-12 semanas para valorar su eficacia, debiendo suspenderse la ciclosporina si tras 6 meses de tratamiento no se ha obtenido respuesta. En la *dermatitis atópica* grave se pueden administrar 2,5-5 mg/kg/día durante un máximo de 8 semanas. En la *enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)* se utiliza la ciclosporina para el tratamiento de los brotes que no responden a otros tratamientos. Si es posible, se administra por vía oral; si no, por vía intravenosa, a dosis que permitan alcanzar niveles valle de 200 µg/L, manteniendo el tratamiento durante 3-6 meses. El tacrolimus es eficaz en el tratamiento de la psoriasis, la uveítis y el síndrome nefrótico resistente a esteroides, con eficacia similar a la ciclosporina en estas y otras enfermedades autoinmunes. Existe un preparado para administración tópica cutánea que está indicado en la *dermatitis atópica;* se debe aplicar una capa fina sobre las áreas afectadas, 2 veces al día, retirando el tratamiento una semana después de la desaparición de las lesiones.

2. Glucocorticoides

Su farmacología fundamental y propiedades se describen en el capítulo 52.

2.1. Acción inmunosupresora

Las acciones inmunosupresoras de los corticoides son, probablemente, la expresión neta de sus variados efectos sobre las células de la cadena inmunitaria: *a)* alteran la circulación de los diversos leucocitos, inhibiendo la migración monolinfocitaria al tejido inflamado; *b)* modifican la capacidad funcional propia de determinados leucocitos efectores de la respuesta inmunitaria, y *c)* actúan sobre diversos mediadores solubles de la inflamación.

La alteración de la cinética leucocitaria y sus mecanismos se analizan más extensamente en el capítulo 52. Los corticoides provocan neutrofilia, linfocitopenia, monocitopenia y eosinopenia, debido a su acción sobre las moléculas de adhesión y sus receptores, que se hallan tanto en las células implicadas en la respuesta inmunitaria (específicas y no específicas del antígeno) como en las células endoteliales. Inhiben la diferenciación y la maduración de las células dendríticas (v. tabla 24-2), con lo que disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, IL-12p70 y TNF y, de manera indirecta, favorecen las funciones de endocitosis y captación de antígenos, propias de las células inmaduras. Los corticoides actúan preferentemente sobre linfocitos T. Inhiben tanto la producción como la acción de la IL-2 en los linfocitos T-CD4$^+$, inhibiendo así la proliferación provocada por antígenos. Los linfocitos T-CD8$^+$ y los linfocitos B son menos sensibles, aunque, a dosis elevadas, los glucocorticoides llegan a afectar la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B.

La acción crítica del esteroide parece que reside en inhibir la interacción APC-linfocito, bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y TNF-α por las células presentadoras de antígeno (v. fig. 24-1); en ausencia de IL-1, disminuye la capacidad del linfocito T activado para liberar IL-2, citocina esencial en la activación de los linfocitos B, linfocitos Tctl y células NK. Los glucocorticoides pueden provocar apoptosis en diferentes etapas de la diferenciación linfocitaria, tanto en estadios inmaduros como tras la activación.

Mecanismos moleculares. El glucocorticoide, unido a su receptor citosólico, migra al interior del núcleo, donde se fija en determinados *loci* del ADN conocidos como «elementos de respuesta glucocorticoide», formando el complejo «GRE». Este complejo modula la transcripción de genes específicos y, además, la expresión postranscripcional de ciertos genes. En las células presentadoras de antígeno, interfiere la expresión génica de IL-1, IL-6 y TNF-α; en la célula T activada, el complejo GRE bloquea la transcripción génica de la IL-2, ya que fija los factores nucleares NF-AT$_c$/NF-AT$_p$ y NF-AT$_n$/AP-1 activadores e impide su interacción con los elementos de potenciación AP-1. Los glucocorticoides inhiben la migración hacia el núcleo del factor *kappa* B (NFκB), factor fundamental para la transcripción génica de un espectro amplio de citocinas. Esta acción depende de la inducción de la transcripción del gen IκBα con el correspondiente aumento de la proteína IκBα, que atrapa el factor nuclear NFκB en forma de complejo inactivo a nivel del citoplasma.

2.2. Aplicaciones clínicas

a) *Trasplante de órganos.* Tienen un doble papel, profiláctico y terapéutico. En la prevención del rechazo y de la enfermedad del injerto contra el huésped, entran a formar parte de la terapia combinada en asociación con anticalcineurínico y/o azatioprina-micofenolato y/o ImTOR.

La dosis de prednisona en el momento del trasplante es de 50-100 mg/día, y la de mantenimiento, de 10-20 mg/día. Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis elevadas (500 mg/día) de metilprednisolona por vía intravenosa, durante 3-6 días. Debido a las complicaciones asociadas con la utilización crónica de glucocorticoides, estos fármacos se evitan en tratamientos a largo plazo. La budesonida en formulación oral puede ser útil en la enfermedad injerto contra un huésped de localización intestinal, consigue una acción local, minimizando los efectos sistémicos, como ocurre con su utilización en la enfermedad inflamatoria intestinal cuando existe afectación del íleon y/o colon ascendente.

b) *Enfermedades autoinmunes.* Sus aplicaciones son variadas.

La dosis de prednisona en la *trombocitopenia* es de 0,5 mg/kg/día, aunque en los casos graves de *trombocitopenia idiopática* se puede empezar con 1-1,5 mg/kg. En las *anemias hemolíticas* con prueba de Coombs positiva, la prednisona se administra inicialmente a la dosis de 1 mg/kg/día. En ambos casos se reducen las dosis al mejorar la evolución, empleándose dosis menores de mantenimiento. En la *miastenia gravis,* muchos autores prefieren empezar el tratamiento con esteroides y utilizar los anticolinesterásicos solo de forma complementaria (v. cap. 14); al comenzar el tratamiento, puede observarse agravamiento de la debilidad, por lo que se debe iniciar con dosis pequeñas de prednisona (15-20 mg/día) y aumentarlas lentamente; otros prefieren empezar en la forma de terapia alternante, con la dosis de 50-100 mg en los días de aplicación, para ir disminuyendo después poco a poco. En el *lupus eritematoso sistémico* solo están indicados los corticoides en los casos graves con nefritis o afectación grave del sistema nervioso central; se emplea la prednisona, 60-80 mg/día, asociada a ciclofosfamida o a micofenolato; una vez alcanzada la respuesta clínica, se reduce lentamente la dosis, hasta una dosis de mantenimiento entre 5 y 20 mg/día. Cuando existe serositis (pleuritis o endocarditis), se recomienda la mitad de la dosis (30-40 mg/día).

En la *artritis reumatoide,* inicialmente producen una mejoría espectacular de la sintomatología, pero no retrasan el avance de la enfermedad y sus muchos efectos adversos no compensan la mejoría inicial. Solo están indicados: *a)* en enfermedad agresiva de curso progresivo a pesar del empleo de otros fármacos, y *b)* cuando se inicia el tratamiento con fármacos de acción lenta (v. cap. 23), para aliviar los síntomas hasta que estos fármacos ejerzan su efecto; en estos casos no conviene pasar de 7,5 mg de prednisona al día o de 10-15 mg en forma alternante.

3. Inhibidores de la proteincinasa C

El **sotrastaurín** (v. fig. 24-3) bloquea la activación inicial de los linfocitos mediante inhibición de la proteincinasa C (PKC). Las PKC α, β y θ son elementos clave en la regulación de la activación de los linfocitos T y B. El sotrastaurin inhibe las diversas isoformas, clásicas y nuevas, de PKC, bloqueando la activación del linfocito T, la producción de IL-2 y la expresión de su receptor. La presencia de PKCθ se restringe a los linfocitos T, donde media la activación de los factores de transcripción *proteína activadora* PA1 y FNκB, dando paso a la subsiguiente producción de IL-2. Por vía oral se concentra en tejidos linfoides y se metaboliza a nivel hepático por el CYP3A4 por desmetilación. Sus concentraciones aumentan por efecto de la ciclosporina y del ketoconazol. El sotrastaurin, por su parte, aumenta las concentraciones de everolimus y tacrolimus. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 6h. En trasplante renal, su capacidad para prevenir el rechazo agudo es menor que la de los anticalcineurínicos y puede causar taquicardia (12%) e infecciones graves (18%). No está todavía comercializado.

B. Fármacos que inhiben las señales de proliferación

1. Fármacos inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus

Son macrólidos de estructura similar a la del tacrolimus (v. fig. 24-3); el **sirolimus** o **rapamicina** es producido por *Streptomyces hygroscopicus;* el **everolimus** es el análogo 40-O-[2-hidroxietil]-rapamicina. La rapamicina es una molécula liposoluble e hidrofóbica, muy inestable en soluciones acuosas.

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

Son fármacos con actividad inmunosupresora y antiproliferativa. A diferencia de los anticalcineurínicos, que interfieren las fases iniciales de la activación de los linfocitos, afectan a fases ulteriores, impidiendo que las células progresen de la fase G_1 a la fase S. *In vitro,* bloquean la proliferación dependiente e independiente de Ca^{2+} de los linfocitos T, sin afectar de manera directa a la transcripción génica de citocinas. En linfocitos B inhiben la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas, y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) inhiben la producción de factores de crecimiento.

Sobre las células dendríticas (v. tabla 24-2), la rapamicina: *a)* suprime la expansión celular inducida por factores de crecimiento sin afectar a la diferenciación; *b)* inhibe los procesos de macropinocitosis y de endocitosis, es decir, altera la captación de antígenos; *c)* inhibe la expresión de PA28, unidad reguladora del proteasoma 20S; *d) in vitro,* inhibe la maduración inducida por IL-4; *in vivo,* inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de IL-12p70 y TNF, así, suprime la activación del linfocito T por la célula dendrítica, y *e)* induce la muerte celular por apoptosis. En el citoplasma se une al mismo tipo de inmunofilinas que el tacrolimus (FKBP), formando un complejo que se une a mTOR, e inhibe su actividad (v. fig. 24-1). La estimulación del receptor de la IL-2 o de los receptores de los factores de crecimiento celular pone en marcha la cascada de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K), que conduce a la activación de Akt o proteincinasa B, que directamente va a activar mTOR. Una vez activada, mTOR regula proteínas implicadas en la traducción del ARNm y la síntesis proteica necesaria para la proliferación celular. La inhibición de la actividad de mTOR bloquea todos estos procesos de traducción.

El efecto antiproliferativo, junto con la capacidad para inhibir la expresión de TGF-β y VEGF, pueden explicar el efecto antitumoral observado en pacientes trasplantados tratados con *ImTOR.* El everolimus inhibe el crecimiento y la proliferación de células tumorales que sobreexpresan *mTOR* y ha demostrado eficacia antineoplásica en varios tipos de tumores. Hay datos que sugieren que el sirolimus puede inhibir la proliferación de las células infectadas por el virus de Epstein-Barr obtenidas de pacientes con enfermedad linfoproliferativa secundaria al uso de inmunosupresores.

Se está investigando la incorporación de sirolimus a *nanopartículas biodegradables* como sistema que facilite el acceso a las dianas moleculares, potenciando su eficacia con menor toxicidad.

Las diferencias en el mecanismo de acción con respecto a los inhibidores de la calcineurina les confieren un perfil de efectos secundarios diferente, lo que permite la asociación de estos dos grupos de fármacos para potenciar el efecto inmunosupresor.

1.2. Características farmacocinéticas

Presentan similitudes con el tacrolimus (v. tabla 24-3). Se absorben por vía oral de forma incompleta, y sufren aclaramiento presistémico por metabolismo intestinal y hepático por el CYP3A4 y por ser sustratos de la glucoproteína P. Se está investigando una nueva formulación oral (*pellets* autoemulsionables) para mejorar la absorción. La administración simultánea de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad. En sangre se encuentran en su mayor parte en los eritrocitos, solamente el 3,1% del sirolimus es plasmático y de este solo el 2,5% circula de

forma libre. La distribución a tejidos es amplia gracias a su liposolubilidad y a la amplia distribución de las inmunofilinas. Se concentran en algunos tejidos (páncreas, riñón, bazo, pulmón y cerebelo), y se ha observado un aumento de la distribución en presencia de ciclosporina. En el hígado se metabolizan por CYP3A4 a metabolitos inactivos, que, en su mayor parte, se excretan por la bilis y, en menor proporción (2,2%), por la orina. El aclaramiento es mayor en niños, que pueden requerir dosis más altas, y disminuye en presencia de enfermedad hepática, en cuyo caso se deberá reducir la dosis.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

Los efectos adversos son variados, dado que la vía mTOR-p70S6 cinasa es común a múltiples líneas celulares. Con frecuencia producen hipertrigliceridemia (51%), hipercolesterolemia (44%), trombocitopenia (37%) y leucopenia (39%); puede aparecer anemia. Estos efectos son dosis-dependientes y reversibles. Si es preciso, la hipercolesterolemia se trata con pravastatina, que tiene menos riesgo de interacción con el sistema del citocromo P450; la hipertrigliceridemia, más difícil de controlar, se trata con gemfibrozilo. Producen alteraciones gastrointestinales en forma de diarrea y, con menos frecuencia, hepatotoxicidad, angioedema, linfoedema y reacciones cutáneas y de la mucosa oral. En asociación con anticalcineurínicos potencian su nefrotoxicidad, por lo que se reducirán las dosis del anticalcineurínico.

El sirolimus y el everolimus pueden retrasar la función del injerto renal por su efecto antiproliferativo, que retrasa la recuperación de la necrosis tubular aguda, y también pueden producir proteinuria. Otros efectos frecuentes son linfocele postrasplante renal (16-23%) y retraso en la cicatrización de las heridas, que también se atribuye a su efecto antiproliferativo. El sirolimus ha producido en trasplante pulmonar dehiscencias en suturas bronquiales y en trasplante hepático trombosis de la arteria hepática y pérdida del injerto, por lo que estos fármacos no están indicados para trasplante hepático o pulmonar como inmunosupresión inicial, a menos que, por toxicidad de otros inmunosupresores, sea necesario recurrir a los inhibidores de *mTOR*. Rara vez pueden producir pancreatitis, neumonitis intersticial, microangiopatía trombótica y anemia hemolítica.

Interacciones: por el hecho de ser sustratos del CYP3A4 y de la glucoproteína P, están potencialmente expuestos al mismo tipo de interacciones que el tacrolimus y la ciclosporina, con los fármacos inhibidores o inductores de estos sistemas (v. tabla 24-4). Es conveniente controlar las concentraciones sanguíneas y ajustar la dosis acorde con ellas. La ciclosporina aumenta la biodisponibilidad oral de estos fármacos, así como sus concentraciones en tejidos. La administración conjunta de ciclosporina y sirolimus aumenta la exposición a ambos fármacos, por lo que su administración se ha de separar 4 h. El tacrolimus, debido a que sus dosis son del orden de 100 veces menores que las de ciclosporina, no presenta este tipo de interacción.

1.4. Indicaciones terapéuticas

El sirolimus se utiliza en la prevención del rechazo del trasplante renal, como inmunosupresor de base con o sin anticalcineurínicos, en función del nivel de riesgo inmunológico.

Se inicia el tratamiento por vía oral, tan pronto como sea posible, con una dosis de choque de 6 mg, continuando con 2 mg/24 h hasta el control de niveles. Se dispone de comprimidos recubiertos y de solución oral, que son equivalentes desde un punto de vista terapéutico. El objetivo es mantener unos niveles valle de 4-12 µg/L (según técnica cromatográfica), junto con niveles valle de ciclosporina de entre 150 y 350 µg/L.

El everolimus se utiliza en la profilaxis del rechazo tanto en trasplante renal como cardíaco, en pacientes adultos con riesgo inmunológico de bajo a moderado. Al igual que el sirolimus, se debe utilizar en combinación con otros inmunodepresores.

Se recomienda comenzar el tratamiento por vía oral, tan pronto como sea posible tras el trasplante, con una dosis de 0,75 mg/12 h; posteriormente, se ajustan las dosis para alcanzar concentraciones en sangre de 3-8 µg/L. Los comprimidos deben tragarse enteros y, si el paciente no pudiera, se dispone de comprimidos dispersables, cuya biodisponibilidad es el 90% de la de los comprimidos.

En la fase de mantenimiento de cualquier tipo de trasplante de órgano sólido, ambos fármacos se utilizan en sustitución de los anticalcineurínicos cuando estos han producido toxicidad o cuando los pacientes desarrollan neoplasias secundarias a la inmunosupresión. La incidencia de tumores cutáneos y extracutáneos, secundarios a la inmunosupresión, es menor con respecto a la observada con anticalcineurínicos cuando se asocian anticalcineurínicos e ImTOR, y es aún menor en las pautas con ImTOR sin anticalcineurínicos.

Como antineoplásico, el everolimus está indicado en el tratamiento de fases avanzadas del carcinoma renal, del cáncer de mama positivo para receptor hormonal y de tumores neuroendocrinos de origen pancreático (v. cap. 59). Por su actividad antiproliferativa, tanto el sirolimus como el everolimus se utilizan en los *stents* coronarios para prevenir la reestenosis.

2. Fármacos inhibidores de JAK3

JAK3 es una tirosincinasa de la familia de las Janus cinasas (v. cap. 3, apartado II, B, 4) que se ha propuesto como molécula diana para la inmunosupresión por varios motivos: *a)* su distribución tisular es restringida y principalmente se encuentra en las células hematopoyéticas; *b)* se asocia de manera específica con la cadena gamma (cγ) del receptor de la IL-2 (v. fig. 24-1), cadena que también forma parte de los receptores tisulares de otras interleucinas, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, y *c)* el déficit o la mutación de JAK3 da lugar a un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, tanto en animales como en humanos.

El **tofacitinib** *(CP-690550)* es un análogo del ATP (v. fig. 24-3) que se une a la fracción catalítica de las moléculas JAK, e inhibe la actividad de JAK3 y JAK2. Inhibe la señal de proliferación de linfocitos T y células NK dependiente de la activación de IL-2 e IL-15. Ha mostrado capacidad para prolongar la supervivencia de trasplantes en animales de experimentación, incluidos primates. Es un fármaco inmunosupresor de administración oral, en fase de investigación clínica en psoriasis, artritis reumatoide, otras enfermedades autoinmunes y trasplante renal. Su eliminación depende del metabolismo en un 70%, es sustrato del CYP3A4 y, aunque no se ha encontrado interacción con midazolam, el fluconazol aumenta el AUC y la $C_{máx}$ de tofacitinib. Como efectos adversos se han descrito anemia, neutropenia, alteraciones del metabolismo lipídico e infecciones.

C. Fármacos que inhiben la síntesis de nucleótidos

1. Ácido micofenólico: micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico

El ácido micofenólico (MPA), producto natural aislado en 1968 del *Penicillium brevicompactum*, se prepara en forma de sales para su administración: micofenolato de mofetilo (MMF), que es el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico, y micofenolato sódico (MPS), que se prepara en comprimidos de liberación retardada con cubierta entérica (v. fig. 24-3). El MMF es un profármaco que, al ser hidrolizado por las esterasas de la pared gástrica e intestinal, la sangre, el hígado y otros tejidos, libera el producto activo.

1.1. Acción inmunosupresora

El MPA es el antimetabolito más utilizado en las pautas de inmunosupresión del trasplante de órgano sólido. Su eficacia se basa en la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B activados (v. fig. 24-1). Para ello inhibe de manera selectiva, reversible y no competitiva la actividad de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima que regula la síntesis *de novo* de los ribonucleósidos de guanina. Disminuye la formación de ácido guanílico (GMP) como

efecto primario y, secundariamente, de guanosina trifosfato (GTP) y desoxiguanosina trifosfato (dGTP) (v. fig. 59-3).

Los linfocitos activados dependen de la vía de síntesis *de novo* para la síntesis de purinas y, por ello, el MPA es un potente citostático sobre los linfocitos. La depleción de nucleótidos de guanosina reduce la actividad de la fosforribosil pirofosfato sintetasa y la ribonucleósido reductasa. En las concentraciones empleadas en clínica, el micofenolato inhibe, *in vitro*: *a)* la proliferación celular en el cultivo mixto de linfocitos, incluso añadiéndolo a las 72 h de iniciar el cultivo; *b)* la proliferación de los linfocitos T y B activados por mitógenos; *c)* la producción de citocinas por el linfocito T, 48 h después de la estimulación por un superantígeno; *d)* la formación de inmunoglobulinas por los linfocitos B activados por una vía independiente del linfocito T, y *e)* la adhesión de linfocitos y monocitos a las células endoteliales. Además, acelera la diferenciación celular de la línea monocítica. De forma complementaria, el MPA interfiere la maduración fenotípica y funcional de las células dendríticas (v. tabla 24-2), reduciendo, así, la aloestimulación de los linfocitos T.

1.2. Características farmacocinéticas

El MMF se puede administrar por vía oral e intravenosa. La biodisponibilidad oral del MPA aumenta el doble cuando se administra el profármaco MMF, cuya absorción es rápida y prácticamente completa (v. tabla 24-3). Es rápidamente hidrolizado, y no se detectan concentraciones de MMF en plasma. El MPS solo está disponible para administración oral, en comprimidos con cubierta entérica, porque en medio ácido no se disuelve. La biodisponibilidad oral a partir de la sal sódica con cubierta entérica es del 72%. Dosis de 1 g de MMF y 720 mg de MPS son equivalentes. Los alimentos no alteran la cantidad de fármaco absorbido, aunque reducen la concentración máxima, retrasan el $T_{máx}$ y modifican la circulación enterohepática.

En la sangre, el MPA se une a la albúmina (97%). Su principal metabolito, 7-O-MPA-glucurónido, también se une fuertemente a la albúmina, entrando en competición con el fármaco activo. Puede ser desplazado por salicilato sódico a dosis antiinflamatorias (>250 mg/L) y por furosemida. En situación de hipoalbuminemia, insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave, aumenta la fracción libre.

El MPA es glucuronizado en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón. El principal metabolito MPAG es inactivo y desempeña un papel importante en la circulación enterohepática. Otros metabolitos tienen menor importancia cuantitativa; sin embargo, el acil-glucurónido AcMPAG es capaz de inhibir *in vitro* la actividad de IMPH con una potencia farmacológica comparable con la de MPA y puede inducir la liberación de citocinas en leucocitos mononucleares. Pero solo la isoforma UGT2B7 de las UDPGT es capaz de producir AcMPAG en cantidades significativas.

La excreción es fundamentalmente renal en forma de metabolitos por procesos de secreción tubular activa. La fracción de excreción biliar experimenta circulación enterohepática por acción de las glucuronidasas intestinales, y se aprecia un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 h de su administración. Tanto en la excreción renal como en la biliar interviene la proteína 2 de la resistencia múltiple a fármacos (MRP-2). La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del MPA, pero con disfunción renal importante (GFR < 25 mL/min/1,73 m²), el metabolito inactivo se acumula y puede desplazarlo de su unión a la albúmina, incrementando la fracción libre. En esta situación se debe ser cauto en la interpretación de los niveles, ya que la determinación mide la concentración plasmática total de MPA, sin considerar la relación fracción libre-fracción UaP. En pacientes con trasplante renal, se ha observado un cambio farmacocinético asociado con el tiempo de evolución postrasplante; inicialmente, tanto la $C_{máx}$ como el AUC son menores que a partir de los 3 meses postrasplante. Esta diferencia se atribuye a la inducción metabólica de los glucocorticoides, que disminuye al ir reduciendo su dosis. El ácido micofenólico no se elimina por hemodiálisis.

Monitorización: la variabilidad inter- e intraindividual en la relación dosis-AUC y la buena relación del AUC con la incidencia de rechazo justifican el control de las concentraciones de MPA. El rango de eficacia corresponde a valores de AUC comprendidos entre 30 mg/h/L y 60 mg/h/L en el postrasplante inmediato. El nivel valle no ha demostrado correlación ni con la eficacia ni con los efectos adversos; sin embargo, es el tipo de medición que se utiliza habitualmente en la clínica. De los datos de AUC se han extraído los datos de C_0 y, con ellos, se ha definido un intervalo de 1 – 3,5 mg/L (HPLC) en pacientes que recibían MMF en triple terapia.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

En general, se toleran bien. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos), que desaparecen reduciendo la dosis; de forma ocasional se han descrito colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. En pacientes con psoriasis que solo tomaban MMF como inmunosupresor, se ha descrito mielodepresión, que incluía anemia, leucopenia y trombocitopenia. En terapia combinada en trasplantes renales se observó leucopenia entre 30 y 180 días postrasplante, que mejoró a los 7 días tras suspender el fármaco. La administración concomitante de ganciclovir puede potenciar la neutropenia. Solo de forma excepcional se han observado pancitopenia y agranulocitosis.

La asociación con otros inmunosupresores aumenta el riesgo de neoplasias (cáncer de piel, linfoma y alteraciones linfoproliferativas) e infecciones oportunistas por virus (citomegalovirus) y hongos (candidiasis). MMF es teratógeno en animales y en humanos. El cuadro de malformaciones constituye un fenotipo característico: labio leporino, microtia, atresia del conducto auditivo externo, micrognatia, hipertelorismo, anomalías oculares, agenesia del cuerpo calloso, defectos cardíacos, malformaciones renales y hernia diafragmática. Por ello, está contraindicado en el embarazo. Cuando se indique en una mujer en edad fértil, se deberá comprobar que no está embarazada y establecer una pauta de contracepción eficaz. Si es preciso su empleo, se evitará la lactancia.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos reducen la absorción de ambas sales de micofenolato, debiendo distanciarse su administración en 2 h (v. tabla 24-4). Se ha observado aumento de la concentración del glucurónido de ácido micofenólico con aciclovir y ganciclovir, probablemente por un mecanismo de competición en el proceso de secreción tubular. La colestiramina interfiere en la circulación enterohepática del glucurónido, disminuyendo hasta el 40% el AUC del ácido micofenólico; los antibióticos, al destruir la flora intestinal, interrumpen la circulación enterohepática y reducen la biodisponibilidad oral. En la asociación de MMF con anticonceptivos orales se ha observado una reducción del AUC de levonorgestrel. Asimismo, la asociación de fármacos mielosupresores potenciará el riesgo de leucopenia; por ejemplo, con el ganciclovir. También ocurriría con azatioprina, pero estos dos inmunosupresores no se asocian, precisamente por el riesgo de producir toxicidad.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En la prevención del rechazo agudo de trasplante, asociado con otros inmunosupresores, el MMF está autorizado en asociación con anticalcineurínicos y corticoides para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco o hepático; el MPS se ha autorizado en el trasplante renal.

La administración de micofenolato por vía oral se inicia a las 72 h del trasplante con dosis de 2 g/día repartidas cada 12 h. La dosis en niños es de 600 mg/m². Si aparecen efectos adversos, puede distribuirse la dosis en tres tomas, reducirla o retirar el fármaco, según la gravedad del cuadro. Su papel en las enfermedades autoinmunes todavía no está bien establecido. Se ha observado buena respuesta en casos de psoriasis y artritis reumatoide resistente, asociado al tratamiento convencional. También se utiliza en el tratamiento de la nefritis lúpica resistente a ciclofosfamida y en el síndrome nefrótico corticodependiente.

2. Otros citostáticos

2.1. Azatioprina

Es el derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP) (v. fig. 24-3); reacciona con compuestos sulfhidrilo, como el glutatión, no enzimáticamente,

lo que permite una liberación lenta de 6-MP en los tejidos. Quizá por este motivo muestre mayor actividad inmunosupresora que la 6-MP. Su mecanismo de acción es similar al de la 6-MP (v. cap. 59, apartado II, C). Al inhibir la síntesis del ADN, obstaculiza la actividad proliferativa, en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2 (v. fig. 24-1). Los linfocitos T son más sensibles al efecto de la azatioprina que los B.

Es útil en la prevención del rechazo de injertos o de trasplantes de órganos, previniendo la respuesta inmunitaria primaria, pero no las secundarias; no sirve para cortar la reacción una vez que el rechazo está en marcha. Se utiliza también en el tratamiento de la artritis reumatoide (v. cap. 23) y, con menos eficacia, se ha empleado en otras enfermedades autoinmunes, como anemia hemolítica, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn y púrpura trombocitopénica idiopática.

Por vía oral, su biodisponibilidad es del 85-90% y tiene un $t_{máx}$ de 30-60 min. En el organismo se transforma en 6-MP, pero sufre también procesos de desulfuración, metilación por la tiopurin-S-metiltransferasa (TPMT) y oxidación en ácido tioúrico mediante la acción de la xantinooxidasa. Por ello, si se asocia alopurinol (v. cap. 57), se reduce la dosis de azatioprina el 25% para evitar la acumulación y la toxicidad. Se elimina una pequeña parte por el riñón, tanto en forma original como en forma de 6-MP, por lo que la insuficiencia renal también produce acumulación.

Destaca la toxicidad sobre la médula ósea, en todas sus formas. A veces es más específica la granulocitopenia, que puede aparecer a la semana de iniciar una dosis pequeña. Los polimorfismos de TPMT condicionan el riesgo de mielotoxicidad, y los alelos *2, *3A y *3C soportan el 80-95% de los casos de actividad intermedia o baja de la TPMT, con el correspondiente aumento del riesgo de mielosupresión. Pueden producirse infecciones, hepatitis y urticaria. La interacción más conocida es la producida por alopurinol.

En los trasplantes de riñón y de otros órganos se utiliza una dosis inicial de 3-5 mg/kg/día y dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg/día. Se emplea también en diversas enfermedades autoinmunes, con eficacia variable, a dosis de 2-3 mg/kg/día: artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática, anemias hemolíticas autoinmunes y lupus eritematoso sistémico.

2.2. Leflunomida

Es un profármaco cuyo metabolito activo A771726 (2-ciano-3-hidroxi-N-(-4-[trifluorometil]-fenil)butenamida), un análogo de las malononitrilamidas, es responsable de los efectos inmunomoduladores de la leflunomida. El A771726 inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa y, a concentraciones más altas, inhibe tirosincinasas. La dihidroorotato deshidrogenasa es una enzima clave para la síntesis de uridina monofosfato, y su actividad es necesaria para la síntesis *de novo* de ribonucleótidos en los linfocitos activados. Su inhibición por la leflunomida inhibe la síntesis *de novo* de pirimidinas e interfiere en la activación de los linfocitos T. En la actualidad está indicado en la artritis reumatoide y en la artritis psoriásica (v. cap. 23), si bien se ha propuesto también para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, del lupus eritematoso sistémico y de la uveítis. Tiene efecto antiviral, que se ha querido aplicar en la nefropatía por virus BK en el trasplante renal, con poco éxito. No se utiliza en los trasplantes debido a su larga vida media (11-16 días), a que se desconocen las concentraciones diana en esta indicación, así como el tipo de interacciones que la leflunomida establece con otros fármacos inmunosupresores. Se administra por vía oral, en una dosis diaria de 10-20 mg. Como efectos secundarios puede producir diarrea, dolor abdominal, reacciones alérgicas, hipertensión, alopecia, erupción cutánea y elevación de las transaminasas. En caso de toxicidad, se utiliza colestiramina para acelerar su eliminación, ya que es un fármaco de $t_{1/2}$ larga.

2.3. Ciclofosfamida

Es un agente antineoplásico alquilante cuya acción y propiedades se describen en el capítulo 59. Su efecto sobre la respuesta inmunitaria es complejo. Todas las células linfoides son sensibles a la ciclofosfamida cuando esta se administra en el momento de máxima división celular durante la fase primaria, pero las células B son más sensibles que las T, tanto si se administra unos días antes como en el momento de la inmunización. Si se administra antes, puede inactivar las células precursoras y reducir así el número de células B. Administrada 1 o 2 días después de la inmunización, destruye las células B que se están dividiendo en respuesta al antígeno. Como consecuencia de la acción inhibidora sobre células TH_2, puede incrementar la respuesta citotóxica de células TH_1, es decir, las respuestas inmunitarias directamente mediadas por células que pueden observarse tras el empleo de este fármaco.

Además de su utilización como antineoplásico, la ciclofosfamida se emplea en ciertas enfermedades autoinmunes: granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide (v. cap. 23), lupus eritematoso y síndrome nefrótico; y en la preparación de las personas receptoras de trasplantes de médula ósea, para evitar el rechazo o la reacción del injerto contra el huésped. Las reacciones adversas, descritas en el capítulo 59, constituyen un riesgo claro que limita y condiciona la decisión de prescribir este fármaco.

2.4. Metotrexato

Es altamente eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide y artritis psoriásica (v. cap. 23, apartado II, A, 1), utilizándose como fármaco de primera línea. Su mecanismo de acción no está claro, la inhibición de la síntesis de ADN podría repercutir en la cadena de reacciones inmunitarias de los linfocitos B y de las diversas subpoblaciones de linfocitos T; por otra parte, el metotrexato reduce la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-12A e INF-γ, por lo que se considera que la actividad antiinflamatoria es el factor más decisivo en su acción. Se ha ensayado también en otras enfermedades, como el síndrome de Reiter, la polimiositis, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, la ciclitis y la sarcoidosis.

2.5. Mitoxantrona

Es un derivado antraciclínico que, por inhibir la topoisomerasa II, altera principalmente la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), y que se ha utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer de mama y de ciertas leucemias (v. cap. 59, apartado VII, 4). También presenta propiedades inmunosupresoras: actúa sobre la inmunidad humoral, el número de células T, la función cooperadora y la función supresora linfocitaria. Se utiliza en el tratamiento de las formas de *esclerosis múltiple* a brotes, o secundariamente progresivas con evidentes signos de inflamación en el sistema nervioso central que no han respondido al tratamiento convencional. Sus características y toxicidad se explican en el capítulo 59.

D. Fármacos que inhiben la migración de los linfocitos

Este nuevo mecanismo de inmunomodulación ha encontrado aplicación clínica en la esclerosis múltiple, no así en la prevención del rechazo en trasplante. Hasta el momento solo un fármaco, el fingolimod, ha sido autorizado para esa indicación.

1. Fingolimod

Es una molécula (2-amino-2-[-(4-octilfenil) etil]-1,3-propanediol) (v. fig. 24-3) análoga a la *myriocina,* un metabolito del hongo *Isaria sinclairii,* utilizado en la medicina tradicional china. Tras administración oral, experimenta fosforilación por la esfingosincinasa; la forma fosforilada se comporta como agonista de alta afinidad del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P1), receptor acoplado a proteína G, a nivel de los timocitos y los linfocitos, dando lugar a la internalización y degradación del receptor. La esfingosina 1-fosfato (S1P) es el ligando natural de S1P1, regula la salida de los linfocitos del timo y de los órganos linfoides periféricos, así como la frecuencia cardíaca y la permeabilidad vascular. La internalización del receptor impide que los linfocitos respondan al estímulo de S1P y, por tanto, permanecen en los órganos linfoides y no acuden al tejido inflamado. El fosfato de fingolimod atraviesa la BHE y se une al receptor S1P1 de las neuronas del SNC, pero se desconoce el papel que pueda desempeñar en su eficacia en la esclerosis múltiple. Produce linfopenia reversible, que es dosis dependiente y se correlaciona con las concentraciones en sangre. Tiene un efecto cronotropo negativo que se expresa por una reducción asintomática de la frecuencia cardíaca en decúbito, del orden del 10%, sin afectar al ritmo circadiano. La absorción oral es lenta y la $t_{1/2}$ de eliminación es larga (>7 días). Se metaboliza principalmente por el CYP4F2 y en parte por el CYP3A4 en proporción suficiente como para experimentar interacción con ketoconazol. Se utiliza en la esclerosis múltiple remitente-recurrente grave y de rápida evolución o que

no ha respondido al tratamiento con interferón β, a la dosis de 0,5 mg/día. Varios pacientes han fallecido al inicio del tratamiento, por lo que se debe controlar el ECG antes de la administración y durante las 6 h subsiguientes. No debe asociarse con fármacos que disminuyan la frecuencia cardíaca. En animales es teratógeno y, dada la implicación del SIPI en la embriogénesis vascular, su uso está contraindicado durante el embarazo. En la mujer en edad fértil solo se puede iniciar el tratamiento con fingolimod si el test de embarazo es negativo y se deben asociar anticonceptivos hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento.

E. Otros fármacos

1. Talidomida

Es la [α-(N-ftalimido)glutarimida], introducida en la década de los cincuenta del pasado siglo por su acción sedante, hipnótica-no barbitúrica y antiemética, pero fue proscrita durante años por la catástrofe teratógena que provocó. En la actualidad se utiliza con todas las reservas necesarias, a causa de sus efectos beneficiosos en un conjunto de condiciones patológicas de difícil tratamiento.

Sus acciones se deben a la inhibición de la producción de TNF-α en los monocitos por afectar a su transcripción. Ejerce una acción variable sobre la producción de IL-2, favorece la transformación de los linfocitos TH_1 en TH_2, y tiende a reducir la producción de IL-6, IL-12 e IFN-γ según sean las condiciones de estudio. Inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, reduce la expresión de ciertas moléculas de adhesión celular e interfiere algunos de los procesos de angiogénesis.

En el sistema nervioso central ejerce propiedades hipnótico-sedantes, antieméticas y antiálgicas, por mecanismos no bien estudiados. En el sistema nervioso periférico llega a producir degeneración axónica responsable de la aparición de neuropatías periféricas en aplicación crónica.

Se absorbe por vía oral, aunque con cierta dificultad, teniendo un $t_{máx}$ de hasta 6 h. No se sabe si, en su distribución, alcanza también el eyaculado del varón, aunque se ha observado su presencia en el de los conejos machos (especie en la que es especialmente visible el efecto teratógeno de la talidomida). La $t_{1/2}$ es de 5-7 h. Se metaboliza tanto en el plasma por hidrólisis como en el hígado, donde se originan muy diversos metabolitos.

La reacción adversa más grave es la teratogenia que afecta a las extremidades y órganos internos y externos, y respeta, en general, el cerebro. Basta la ingestión de una única dosis por parte de la gestante con un embarazo de 34 a 50 días para que origine graves anomalías en el feto. El tipo de malformaciones depende de la etapa del embarazo. Para evitar el más mínimo riesgo, se dispone de un protocolo con un complejo programa de seguridad. Además, puede producir neuropatías periféricas, somnolencia, reacciones alérgicas y neutropenia.

Las aplicaciones terapéuticas de la talidomida son diversas: reacciones dérmicas lepromatosas (eritema nudoso) en las que suprime los infiltrados locales y mejora el estado general; en otras enfermedades mucocutáneas, como las úlceras aftosas de la enfermedad de Behçet y de la infección por el VIH, y en algunas reacciones diferidas «injerto frente al huésped» que no responden a la terapia convencional. Por su acción anti-TNF-α, mejora parcialmente algunas de las manifestaciones de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. Puede ser útil en medicina paliativa, debido a sus acciones beneficiosas sobre el síndrome caquéctico (en el cáncer y en el sida), el insomnio, las náuseas y vómitos, la fiebre y la sudación, y el dolor.

2. Lenalidomida

Es un análogo de la talidomida con la que comparte algunos de los mecanismos celulares: suprime el crecimiento de células tumorales en cultivo, la activación de células T y NK, y la producción de TNF-α y otras citocinas, y bloquea la angiogénesis y la promoción de la diferenciación de células madre. Se absorbe bien por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ de 9 h. El 70% se excreta sin metabolizar por el riñón, lo que obliga a reducir la dosis en la insuficiencia renal. En conjunto, provoca menos reacciones que la talidomida, aunque puede ser teratógena; produce sedación y estreñimiento, neuropatía (10-30%) y leucopenia, que ha de ser vigilada. Se han descritos efectos trombóticos, en especial en comunicación con corticoides y antraciclinas. Su principal indicación es el mieloma múltiple.

III. Fármacos inmunosupresores: anticuerpos y receptores solubles

El conocimiento creciente de los mecanismos implicados en la respuesta inmune y el desarrollo de la biotecnología están propiciando la obtención de productos capaces de reconocer selectivamente moléculas clave en la respuesta inflamatoria, bloqueando su función o eliminando las células que las expresan. De este modo, y al menos teóricamente, se pretende conseguir una acción mucho más selectiva que los inmunosupresores convencionales. Estos productos, denominados coloquialmente «biológicos», se encuadran básicamente en dos categorías:

a) *Anticuerpos (Ac).* Por su naturaleza, se unen de forma muy específica a una molécula diana (un ligando que produce una señal o un receptor que recibe la señal) a la que reconocen como su antígeno. Los anticuerpos pueden ser: monoclonales (AcMo) o policlonales. Estos últimos, como los preparados de **gammaglobulina antilinfocitaria** y de **gammaglobulina antitimocítica**, empleados para prevenir el rechazo de órganos, actualmente están en desuso por la variación de la calidad (eficacia) entre lotes y, sobre todo, por la aparición frecuente de síntomas como fiebre, escalofríos, mialgias, erupción cutánea, así como trombocitopenia, leucopenia o anemia, e incluso, excepcionalmente, enfermedad del suero o *shock* anafiláctico. Por el contrario, los AcMo están entre los productos farmacológicos en mayor proceso de expansión. Son producidos por hibridomas, obtenidos en el laboratorio mediante fusión de células de mieloma con linfocitos B de un animal inmunizado con el Ag diana, lo cual evita los problemas de reproducibilidad entre lotes antes comentados. La velocidad de desarrollo de estos productos hace que, en pocos meses, cualquier clasificación actualizada, como la que se muestra en la tabla 24-5, se quede anticuada.

b) *Receptores solubles.* Son formas truncadas de moléculas receptoras de membrana desprovistas del fragmento transmembrana. Compiten con el receptor «legítimo» de membrana por el ligando y, al ser solubles, se anticipan a este. Así, secuestrando el ligando evitan la señal de activación de este sobre el receptor nativo.

Dado que la mayoría de los AcMo utilizables en clínica humana son originariamente de procedencia animal, su mayor problema es la respuesta del propio sistema inmune del paciente contra la Ig heteróloga del AcMo, en forma de Ac anti-AcMo. Ello ocasiona la pérdida de eficacia del AcMo e incluso manifestaciones clínicas de enfermedad del suero. Para evitar este problema se aplican técnicas de ingeniería genética sobre los hibridomas productores de estos AcMo, consistentes en la sustitución de las regiones constantes de la inmunoglobulina del ratón por secuencias genéticas que contienen su homólogo humano.

El abordaje más simple es la obtención de un *anticuerpo quimérico* en el que, conservando las regiones variables del AcMo original, se sustituyen las regiones constantes por regiones de inmunoglobulinas humanas, generalmente IgG_1. Un abordaje un poco más complicado es la obtención de un *AcMo humanizado*, en el que solo se conservan las regiones hipervariables del AcMo original, que son las encargadas de formar la región de unión al antígeno, mientras que el resto de las cadenas pesadas y ligeras son sustituidas por secuencias

Tabla 24-5 Clasificación de los agentes inmunosupresores «biológicos» según su principal mecanismo de acción

Acción fundamental	Diana molecular/celular	Nombre
Anticuerpos monoclonales depleccionantes:		
Anti-CD3	Linfocitos T	Muromonab-CD3,
Anti-CD4	Linfocitos T-CD4	Zanolimumab
Anti-CD52	Linfocitos T/eosinófilos	Alemtuzumab
Anti-CD20	Linfocitos B	Rituximab, ocrelizumab,
		Ofatumumab, obinutuzumab
Inhibidores de moléculas coestimuladoras		
CTLA4-Ig	CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2)	Abatacept
LEA29Y	CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2)	Belatacept
Anti-CD40	CD40	Dacetuzumab, lucatumumab
Anti-CD40L	CD40L	BG9588, IDEC131/E6040
Anti-BAFF	BAFF/células B activadas	Belimumab
TACI-Ig	TACI, BAFF, APLIR	Atacicept
BAFF-Ig	BAFF	Blisibimod
Anti-RANKL	RANK/osteoclastos	Denosumab
Anti-CD23 (FcεRII)	Receptor de baja afinidad de IgE	Lumiliximab
Inhibidores de citocinas o sus receptores		
Anti-TNFα	TNF-α	Infliximab
Anti-TNF-α humanizado	TNF-α	Adalimumab
Anti-TNF-PEGilado	TNF-α	Certolizumab
TNFR.p57	TNF-α	Etanercept
TNFR.p55	TNF-α	Lenercept
Anti-IL1β	IL-1	Canakinumab
IL1RA	IL-1	Anakinra
IL-1R soluble	IL-1	Rilonacept
Anti-IL2R quimérico	CD25	Basiliximab
Anti-IL2R humanizado	CD25	Daclizumab
IL4 mutante de 15kDa	Subunidad α de IL-4R e IL-13R	Pitrakinra
Anti-IL5	IL-5/eosinófilos	Mepolizumab, reslizumab
Anti-IL6R	IL-6R	Tocilizumab, sirukumab
Anti-subunidad p40 de IL-12 e IL-23	IL-12, IL-23	Ustekinumab
Anti-IL-13	IL-13	Lebrikizumab
Anti-IL-17A	IL-17A	Secukinumab
Anti-IFN-α	IFN-α	Sifalimumab, rontalizumab
Anti-IFN-γ	IFN-γ	Fontolizumab
Anti-TGF-β	TGF-β	Fresolimumab

(Continúa)

Tabla 24-5 Clasificación de los agentes inmunosupresores «biológicos» según su principal mecanismo de acción *(cont.)*

Acción fundamental	Diana molecular/celular	Nombre
Inhibidores de la migración (quimiocinas, moléculas de adhesión)		
Inhibidor de CXCL8 (IL-8)	IL-8	Reparixin
Anti-CD11a	LFA-1	Efalizumab
Anti-VLA-4	VLA-4	Natalizumab
Anti-ICAM-1	ICAM-1	Enlimomab
LFA-3-Ig	LFA-2	Alefacept
Anti-LFA-2	LFA-2	Siplizumab
YSPSL (rPSGL-Ig), ligando de P-selectina	P-selectina (menor grado E- y L-selectina	
Anti-selectina L	L-selectina	Aselizumab
Inhibidores de mecanismos de la inmunidad innata		
Anti-C5 (complemento)	C5	Eculizumab, pexelizumab
Inhibidor del receptor de complemento tipo 1	CR1	TP10
Antagonistas de TLR2 y TLR4	TLR2, TLR4	E5531, E5564
Inhibidor selectivo señal TLR4	TLR4	TAK-242
Varios		
Anti-IgE	IgE	Omalizumab, TNX-901
Anti-CD22	CD22	Epratuzumab
	Linfocitos B anti-ADN	Abetimus sódico (LJP394)
	Idiotipo 6/16 de los Ac a-ADN	Edratida (TV4710)

aminoacídicas de IgG humana. Para la nomenclatura de estos AcMo, la FDA estableció utilizar las cuatro o cinco últimas letras en su denominación para reconocer su origen. Así, tenemos que los terminados en *-omab*, fueron obtenidos de ratón; en *-ximab* son quiméricos (la mayoría tienen el fragmento Fab de ratón y la región constante de origen humano); en *-zumab*, son los AcMo humanizados, y en *-umab*, los AcMo originados en líneas de linfocitos B humanos.

El desarrollo de la ingeniería genética también ha posibilitado la obtención de otras moléculas que cumplen una función similar a los AcMo. Son las denominadas *moléculas de fusión solubles*, formadas por la porción extracelular de un receptor de membrana con una función activadora, la cual va unida a la región constante de una inmunoglobulina. Al igual que los AcMo, estas moléculas de fusión se unen a su ligando de forma específica, inhibiendo su acción. También son capaces de activar el sistema del complemento, a través de la porción constante de la inmunoglobulina. Pero, además, su efecto puede ser más completo, inhibiendo diferentes moléculas de una misma familia que utilicen el mismo receptor celular.

Otra ventaja adicional que ofrecen este tipo de moléculas es la posibilidad de mejorar aún más su eficacia terapéutica, mediante diversos procedimientos: *a)* conjugación a agentes tóxicos *(inmunotoxinas)*, como la toxina diftérica, la ricina o la saporina, lo cual permite llevar estos toxinas a la célula diana de forma específica; *b)* conjugación del AcMo a enzimas activadoras de determinadas toxinas o fármacos; *c)* conjugación a polietilenglicol *(PEGilación)*, aumentando su capacidad de penetración en los tejidos y en los tumores, y *d)* administración solamente del fragmento de Ig que reconoce al Ag *(nanobodies)*, reduciendo la inmunogenicidad del producto y sus costes de producción respecto a los AcMo completos.

A continuación se exponen las características más destacables de los fármacos «biológicos» desarrollados para intentar manipular la respuesta inmune en las enfermedades inflamatorias/autoinmunes (v. tabla 24-5). En los casos en que el preparado ya esté autorizado para su empleo en clínica, se facilitará el nombre comercial registrado (®). Dada la convergencia de algunos mecanismos implicados en la activación de la respuesta inmunitaria y en el desarrollo de tumores, algunos de los productos que a continuación se describen serán también mencionados en el capítulo 59 como fármacos útiles en determinados tipos de cáncer.

1. Anticuerpos monoclonales deplecionantes

Son los AcMo que reconocen una molécula de membrana característica de una célula inmunocompetente. La dianización de esa célula por el AcMo activa los mecanismos de citotoxicidad dependientes de anticuerpos (lisis por complemento, unión de células NK, apoptosis o fagocitosis).

1.1. Muromonab (OKT3)

La molécula CD3 forma parte del receptor antigénico de los linfocitos T. Por lo tanto, está presente en todos ellos (TH y TCTL). Los AcMo anti-CD3 eliminan una proporción elevada de linfocitos T y bloquean funcionalmente el TCR de aquellos que sobreviven (v. fig. 24-1). El clon OKT3 produce una IgG_{2a} murina dirigida

a la cadena ε del CD3. En cultivos de linfocitos, el muromonab (Orthoclone OKT3®) promueve la expresión de los ARNm de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, TNF-α IFN-γ, IL-10, IL-6 y GM-CSF) que permanecen elevados durante un mínimo de 22 h. Al igual que otros AcMo, el OKT3, tanto *in vitro* como *in vivo*, provoca la interiorización de los complejos CD3/TCR (fenómeno de «modulación»), anulando la capacidad del linfocito para reconocer Ag y activarse. Este efecto modulador desaparece a las 24 h de retirar el muromonab CD3 del cultivo. Las demás moléculas de superficie (CD2, CD4 y CD8) no experimentan ningún cambio en relación con la administración del anticuerpo anti-CD3.

El muromonab se administra por vía i.v. en dosis de 5 mg, en dosis única diaria, durante 2-3 semanas. La $t_{1/2}$ plasmática del AcMo es de unas 18 h. La concentración alcanzada depende de la cantidad de linfocitos T-CD3 circulantes; así, tras la primera dosis, la concentración es muy baja, pero va incrementando tras dosis posteriores al disminuir el número de linfocitos T-CD3. A partir del quinto día, la $t_{1/2}$ se estabiliza, salvo que el organismo produzca anticuerpos anti-OKT3, en cuyo caso desciende.

Con la primera dosis de OKT3, los pacientes experimentan un cuadro seudogripal con fiebre, escalofríos, temblor, opresión torácica, disnea y sibilancias. Este fenómeno, denominado «efecto primera dosis», depende de la liberación de IL-2 y TNF-α provocada por el propio AcMo, y en algunos pacientes es grave. Puede prevenirse o minimizarse administrando dosis elevadas de corticoides, asociados a paracetamol y antihistamínicos, 1-3 h antes. También pueden ser útiles para prevenir esta complicación los AcMo anti-TNF-α y anti-IL-10 (v. más adelante). Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero algunos pacientes presentan cuadros de edema pulmonar, hipertensión, hipotensión, trombosis e infecciones por excesiva inmunosupresión.

En el tratamiento del rechazo renal, cardíaco o hepático, su eficacia terapéutica es comparable a la de los corticoides. En la actualidad es el tratamiento de elección cuando la reacción de rechazo se ha puesto en marcha.

1.2. Zanolimumab (HuMax-CD4®)

Es un AcMo humanizado, de tipo IgG1, específico del correceptor CD4 de los linfocitos TH, que inhibe la actividad del correceptor CD4 en las células T vírgenes y depleciona las células T memoria. Su principal aplicación clínica son los linfomas de linfocitos T: micosis fungoide y síndrome de Sézary. Se está valorando su utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis y el melanoma, en ensayos clínicos de fase II.

La dosis está en función del estadio del tumor tratado. En fases tempranas se administran 280 mg por vía i.v. durante 15 min; en estadios avanzados, 560-980 mg a perfundir en 40 min. El Ac se administra una vez por semana, generalmente durante 4 meses. Para minimizar las reacciones adversas comentadas con otros AcMo deplecionantes, se administra 1 g de paracetamol u otro antipirético similar, media hora antes de la inyección del AcMo.

1.3. Alemtuzumab (Campath®)

Es un AcMo humanizado que reconoce CD52, una molécula de función desconocida, pero que se expresa en diversas líneas de estirpe hematopoyética, como linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células NK (v. fig. 24-1). Su inyección i.v. depleciona masivamente las poblaciones de linfocitos. Su empleo está establecido para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (v. cap. 59, apartado IX, 6); los ensayos para probar su eficacia en inmunosupresión y en el trasplante están aún en fases más tempranas.

Entre los efectos secundarios del alemtuzumab se han descrito neutropenia, anemia y (raramente) pancitopenia y autoinmunidad (p. ej., anemia hemolítica, trombocitopenia e hipertiroidismo). No se conocen los riesgos de las complicaciones por la inmunodeficiencia inducida (infecciones y cáncer).

1.4. Rituximab y otros AcMo anti-CD20

El rituximab (Rituxan®) es un AcMo quimérico que reconoce CD20, expresado en la mayoría de los linfocitos B desde el estadio de célula pre-B hasta el de célula B madura, desapareciendo en las células B activadas. Induce lisis por complemento de células B, citotoxicidad dependiente de Ac y activación de apoptosis.

La principal indicación terapéutica del rituximab es el linfoma folicular no hodgkiniano, estadio III-IV, quimiorresistente o recidivante tras quimioterapia (v. cap. 59, apartado IX, 4). Su uso se ha extendido a diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (v. cap. 23, II, B) o el lupus eritematoso sistémico (LES). En el LES, es especialmente útil en casos de glomerulonefritis refractaria a otros tratamientos inmunosupresores, con índices de remisión ~80%. Puede ser útil también en otros procesos autoinmunes, como la trombocitopenia y la anemia autoinmunes, el pénfigo, la diabetes de tipo I, el síndrome de Sjögren, etc.

La aplicación en el linfoma se especifica en el capítulo 59. La otra indicación, junto con el metotrexato, es la artritis reumatoide activa grave que haya presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF. En estos pacientes, cada ciclo de rituximab se compone de dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas entre sí 2 semanas. Si se cree oportuno repetir nuevos ciclos de tratamiento, no se deben administrar a intervalos menores de 16 semanas.

La principal complicación del rituximab, sobre todo en pacientes con linfomas y en la primera administración, es el denominado *síndrome de liberación de citocinas*. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del *síndrome de lisis tumoral*, como la hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo y elevación de la LDH, y puede complicarse con fallo respiratorio agudo y muerte. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. En los pacientes con artritis reumatoide, esta reacción suele ser de menor intensidad. La premedicación con glucocorticoides intravenosos (100 mg de metilprednisolona, 30 min antes de la administración de rituximab) reduce la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

Otros tres AcMo anti-CD20, derivados de rituximab, se encuentran en diversas fases de desarrollo: el **ocrelizumab,** versión humanizada del rituximab, que ha demostrado su eficacia en la esclerosis múltiple; el **ofatumumab** (Arzerra®), que ya es un AcMo totalmente humano y que, por su menor inmunogenicidad, ha desplazado al rituximab en muchos protocolos de tratamiento de los tumores de células B; el **obinutuzumab** (GA101®), un AcMo humanizado con un grado de glucosilación de su fracción Fc, lo que potencia los fenómenos de citotoxicidad y apoptosis y mejora su seguridad. Las aplicaciones de estos AcMo son las mismas que las del rituximab.

2. Inhibidores de señales coestimuladoras

Además de la interacción del receptor antigénico con su correspondiente antígeno, la activación tanto de los linfocitos T como de los B requiere señales coestimuladoras (segunda señal; v. la introducción a este capítulo). La ausencia de estas señales no solo impide la activación del linfocito, sino que lo inhabilita para posteriores intentos de activación, lo que se conoce como *anergia*, o incluso puede conducirle a adoptar un fenotipo de célula reguladora/supresora. Las moléculas que participan en estas señales representan dianas terapéuticas muy atractivas para planificar tratamientos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes.

2.1. Inhibidores de señales coestimuladoras en los linfocitos T

CD28 es la molécula que recibe la segunda señal para la activación de la célula T al interaccionar con sus ligandos B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86) que expresan las APC activadas (v. fig. 24-1). CTLA-4 (CD152) es una molécula homóloga a CD28, que se une a sus mismos ligandos, aunque con una afinidad 20-100 veces mayor, por lo que desplaza a CD28 de su unión con B7-1 y B7-2. A diferencia de CD28, CTLA-4 se expresa tardíamente tras la activación de las células T y su señal inhibe la activación de la célula T.

Se han desarrollado dos moléculas de fusión con capacidad de unirse a B7-1 y B7-2, impidiendo su interacción con el CD28. De

esta forma privan a las células T de la segunda señal: *a)* el **abatacept** (Orencia®) es una proteína de fusión con el dominio extracelular de CTLA-4 humano fusionado a un fragmento Fc de una IgG_1 humana, que, a su vez, está mutada para reducir la fijación del complemento, y *b)* el **belatacept** (Nulojix®) es una mutante de segunda generación de abatacept con mayor avidez (2-4 veces) por sus ligandos. *In vitro* es 5-10 veces más eficaz que el abatacept, inhibiendo la proliferación y la producción de citocinas por las células T y el efecto citolítico de las células NK dependiente de CD28.

El abatacept se administra por vía i.v. a dosis de 10 mg/kg durante 30 min. Se administran tres dosis, separadas 2 semanas entre ellas, y después cada 4 semanas. En ensayos clínicos, la combinación de abatacept con un inhibidor del TNF incrementó la incidencia de infecciones graves. Se desaconseja también su uso en pacientes con evidencia de infección activa. Las reacciones alérgicas son infrecuentes. El abatacept, en combinación con el metotrexato, ha mostrado eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide activa (v. cap. 23, apartado II, B), moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo, al menos, un inhibidor del TNF-α.

2.2. Inhibidores de señales coestimuladoras en los linfocitos B

CD40 es la principal molécula coestimuladora de los linfocitos B. Su ligando natural es CD40L (CD154) y se expresa en la membrana de los linfocitos T activados (v. fig. 24-1). El bloqueo de esta interacción impide el cambio de subclase de Ig en los linfocitos B y la generación de células B memoria.

Se han desarrollado dos AcMo humanizados anti-CD40: **dacetuzumab** y **lucatumumab,** los cuales se han ensayado en el tratamiento de tumores hematológicos que implican a linfocitos B. En enfermedades autoinmunes no se han probado AcMo dirigidos a CD40, sino a su ligando CD40L, los cuales interfieren la señal coestimuladora. En modelos animales de trasplante alogénico, la administración de un AcMo anti-CD40L, al impedir su interacción con su ligando natural (CD40), facilita la instauración de tolerancia al aloinjerto.

BAFF *(B-cell Activating Factor)*, también conocido como BlyS *(B-lymphocyte stimulator)*, es un miembro de la superfamilia del TNF secretado por diversas células: monocitos y macrófagos, células del estroma de la médula ósea, astrocitos, sinoviocitos en la artritis reumatoide, etc. BAFF promueve la supervivencia (por expresión de Bcl-2), y la proliferación y diferenciación de los linfocitos B (por activación del NFκB).

Estos efectos están mediados por su unión a tres receptores de los linfocitos B: TACI *(transmembrane activator, calcium modulator, and ciclophilin ligand inductor)*, BCMA *(B-cell maduration antigen)* y BAFF-R (receptor de BAFF, también conocido como BR3). Ninguno de estos receptores se expresa en los precursores tempranos de las células B, las cuales sí presentan el receptor CD20 (reconocido por rituximab). Por el contrario, se expresan en células B maduras y en células plasmáticas, estadios en que CD20 ya ha desaparecido. Los niveles elevados de BAFF en patologías autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso, hacen pensar que tiene un papel patogénico en ellas. Una citocina relacionada con BAFF denominada APRIL *(A PRoliferation Inducing Ligand)* también se une a dos de estos receptores, BCMA y TACI, pero no a BAFF-R. APRIL tiene efectos tanto aditivos como opuestos a BAFF, pero su papel en la inducción de la autoinmunidad parece menos relevante.

Belimumab (Benlysta®) es un AcMo humano dirigido contra el BAFF. A diferencia del rituximab, que actúa sobre células B inmaduras y *naïve*, belimumab lo hace sobre células B en fases posteriores. No se une directamente a ellas, pero, al secuestrar BAFF/BLyS, un factor de supervivencia de las células B activadas, limita su vida y reduce la diferenciación a células plasmáticas productoras de Ig. Se espera que, en las enfermedades autoinmunes, este mecanismo inhiba fundamentalmente a las células autorreactivas productoras de autoanticuerpos.

Está indicado como tratamiento adyuvante en adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con alto grado de actividad de la enfermedad (p. ej., anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar. Está contraindicado si el paciente tiene una infección activa. Se administra en perfusión i.v. muy lenta (al menos 1 h), a dosis de 10 mg/kg, en tres administraciones separadas 2 semanas, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Si no se ve mejoría clínica tras 6 meses de tratamiento, debe interrumpirse.

Puede producir reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser graves y mortales. El tratamiento debe interrumpirse en tales casos. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones, especialmente si tienen antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativa. Antes de la perfusión puede administrarse un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético, pero no hay seguridad sobre su real eficacia.

Se han comenzado a probar otras opciones para bloquear a BAFF. El **atacicept** es una proteína de fusión recombinante que contiene la porción extracelular de unión al ligando de TACI conjugada a la porción Fc de una inmunoglobulina (TACI-Ig). Bloquea la activación de TACI por BAFF y APRIL. El atacicept interfiere con la función de células B maduras y células plasmáticas, con un impacto menor en las células memoria. El **blisibimod** es una proteína de fusión que posee cuatro dominios de unión a BAFF fusionados al fragmento Fc de una Ig. Captura a BAFF e inhibe su interacción con los receptores en las células B, disminuyendo su viabilidad y su capacidad de proliferar.

3. Inhibidores del efecto de las citocinas

3.1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α)

Los tratamientos con inhibidores del TNF-α han sido pioneros en la utilización de terapias con biológicos en las enfermedades inflamatorias. El TNF-α es una citocina producida por células del linaje monocito/macrófago en las primeras fases de la respuesta inflamatoria (v. cap. 22). Desempeña un papel esencial en la RII, actuando a varios niveles: *a)* como señal de peligro, activando la célula endotelial para reclutar linfocitos T y B y macrófagos al tejido inflamado; *b)* activa las células residentes (fibroblastos, condrocitos, sinoviocitos, astroglía, etc.), contribuyendo al daño tisular que acompaña a las reacciones inflamatorias crónicas, y *c)* regula los niveles de otras citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8, GM-CSF y MCP-1. Estimula la producción de reactantes de fase aguda en el hígado.

El primer anti-TNF utilizado fue el **infliximab** (Remicade®), AcMo humano-murino quimérico específico para el TNF-α con el que forma complejos estables que lo inactivan. La aparición de Ac contra el AcMo motivó el desarrollo de **adalimumab** (Humira®), un AcMo completamente humanizado que se fija al TNF-α e impide que este actúe sobre sus receptores. El más reciente es el **certolizumab pegol** (Cimzia®, que consiste en el fragmento Fab de un Ac anti-TNF-α humanizado, conjugado con polietilenglicol.

Como dosis de infliximab se recomienda la infusión i.v. de 3 a 5 mg/kg de peso, administrada durante un período de 2 h. La infusión se repite a las 2 y 6 semanas, y se continúa con nuevas administraciones cada 8 semanas, siempre a la misma dosis. La $t_{1/2}$ del compuesto es de 8-10 días. No se recomienda su uso en menores de 18 años. El adalimumab se administra por vía subcutánea, 40 mg; su $t_{1/2}$ de eliminación es de unas 2 semanas. El certolizumab se administra por vía subcutánea, 400 mg cada 2 semanas (tres dosis), seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas.

El perfil de seguridad de estos compuestos es bueno, puede haber una incidencia de infecciones respiratorias ligeramente mayor. El desarrollo de lupus inducido por la medicación, descrito en modelos experimentales, es infrecuente en pacientes (el 0,5% de los casos) y remite al suspender la administración del compuesto.

Las dos aplicaciones clínicas mejor establecidas en la actualidad para estos compuestos son las formas agresivas de artritis reumatoide (v. cap. 23, apartado II, B) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 44). Estudios más recientes sugieren la posibilidad de utilizar estos fármacos en otras entidades clínicas,

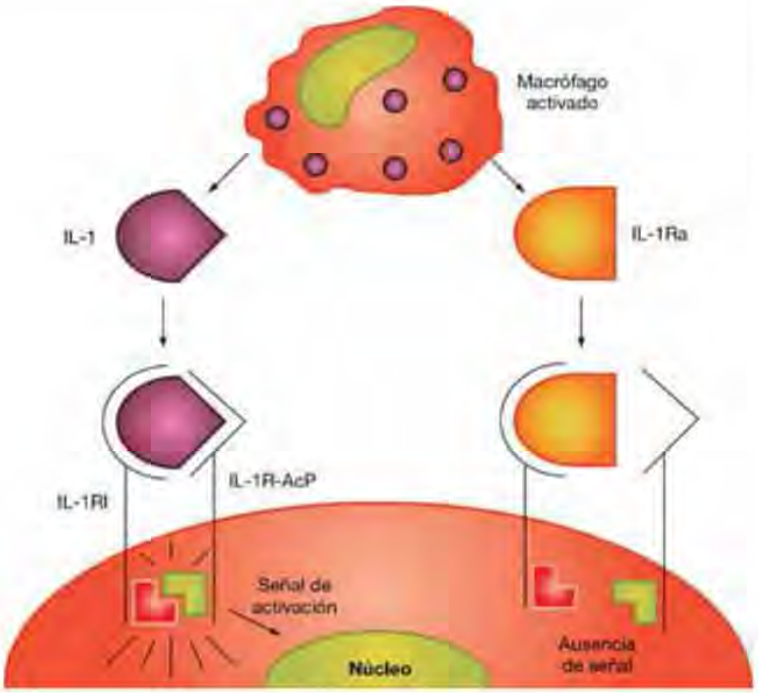


Figura 24-4 La IL-1 y la molécula reguladora IL-1Ra interaccionan con el receptor de tipo I de IL-1 (IL-1RI). La unión de IL-1 al receptor permite el acoplamiento de otra proteína de membrana, la proteína accesoria del receptor de la IL-1 (IL-1R-AcP). El contacto de las dos proteínas de membrana posibilita la interacción de sus dominios citoplasmáticos y la puesta en marcha de la señal de activación celular. Por el contrario, la unión de IL-1Ra al receptor no permite la unión de IL-1R-AcP al complejo, bloqueando la puesta en marcha del mecanismo de activación.

como la espondilitis anquilosante, la esclerodermia, la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Still del adulto y las uveítis crónicas. El certolizumab está especialmente indicado en pacientes embarazadas que requieren bloqueo de TNF, ya que el PEG no cruza la placenta y se previenen los efectos adversos en el feto.

El **etanercept** (Enbrel®) y el **lenercept** son dos proteínas diméricas construidas genéticamente por fusión de los dominios extracelulares solubles de los receptores de TNF-α-humano unidos a un dominio Fc de una IgG_1 humana: el etanercept, del receptor de tipo 2 (TNFR2/p75), y el lenercept, del receptor de tipo 1 (TNFR1/p55) (v. fig. 23-4). Este componente Fc contiene la región «bisagra», las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG_1. Ambos capturan el TNF-α soluble y lo impiden interaccionar con los receptores en las membranas celulares.

Las aplicaciones clínicas del etanercept y el lenercept son las mismas que las del infliximab (v. cap. 23, apartado II, B), dado que el efecto final es el mismo, el bloqueo de la acción biológica de TNF-α (v. cap. 23). El etanercept, el más utilizado, se administra por vía subcutánea, 25 mg/2 veces a la semana. Como alternativa, es también segura y efectiva una dosis única de 50 mg/semana. El tratamiento se mantiene durante un período máximo de 24 semanas, hasta conseguir la remisión. Si no se observa respuesta después de 12 semanas, el tratamiento debe suspenderse. En cuanto a los riesgos de infecciones y precauciones sobre su uso, véase el capítulo 23. Se han descrito infecciones graves en pacientes tratados con asociaciones de un antagonista del TNF junto con anakinra (IL-1Ra) o abatacept (CTLA4-Ig). Las reacciones alérgicas son frecuentes e incluyen angioedema y urticaria, que obligan a interrumpir la terapia.

3.2. Inhibidores de la interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) es otra citocina proinflamatoria que tiene una acción sinérgica con el TNF-α en la inmunidad natural y la adaptativa, compartiendo con él la mayoría de sus funciones. La activación de IL-1 depende de tres tipos de inflamasomas citosólicos y desempeña un papel central en una serie de enfermedades conocidas como síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

Un competidor natural de la IL-1 es otra molécula de su misma familia, denominada «antagonista del receptor de IL-1» (IL-1Ra). Se une al receptor de tipo I de esta citocina, aunque no pone en marcha la vía de señalización mediada por este receptor (fig. 24-4). La IL-1Ra es secretada por diversos tipos celulares (monocitos, neutrófilos, hepatocitos) con las características de una proteína de fase aguda. El hallazgo de concentraciones bajas de IL-1Ra en la cavidad articular de pacientes con artritis reumatoide sugirió que este inhibidor podía tener un potencial terapéutico.

La **anakinra** (Kineret®) es una forma recombinante no glucosilada de IL-1Ra, capaz de bloquear la producción de IL-6 e IL-8, aunque no interfiere en la producción de TNF-α. Ha sido el primer inhibidor de IL-1 utilizado en clínica humana y con el que más experiencia se cuenta en la actualidad.

Su biodisponibilidad es del 95%, la $C_{máx}$ se alcanza entre las 3 y las 7 h, y su $t_{1/2}$ es de 4-6 h. Se aclara fundamentalmente por el riñón, y en la insuficiencia renal grave el aclaramiento desciende en un 70-75%. La dosis es de 100 mg/día por vía subcutánea. En las primeras semanas de tratamiento se puede producir una reacción inflamatoria en la zona de inyección que desaparece de forma progresiva a medida que avanza el tratamiento. Es baja la incidencia de neutropenia y de infecciones graves cuando se combina con los inhibidores del TNF previamente expuestos, por lo que no se aconseja la asociación de ambos tipos de tratamientos. Su potencial terapéutico en la artritis reumatoide es limitado (v. cap. 23, apartado II, B) y actúa en enfermedades inflamatorias granulomatosas del intestino y del pulmón. No ha demostrado un efecto terapéutico en el *shock* séptico.

El **rilonacept** (Arcalyst®) es una proteína dimérica de fusión consistente en los dominios de unión al ligando de las porciones extracelulares de los dos componentes del receptor de la IL-1: el receptor de IL-1 propiamente dicho (IL-1R1) y la proteína accesoria al receptor de IL-1 (IL-1RAcP). Ambos dominios están conjugados al fragmento Fc de una IgG1 humana.

El rilonacept está indicado para el tratamiento de los CAPS con síntomas graves, entre los que se incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells (MWS). Se administra por vía subcutánea, 320 mg en la primera administración, seguida de 160 mg/semana.

El **canakinumab** (Ilaris®) es un AcMo humano específico de la IL-1β, que no reconoce otros miembros de la familia de IL-1, incluyendo IL-1α.

El canakinumab se ha aprobado para utilización en los CAPS. Se está estudiando su utilización en la artritis reumatoide y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se administran por vía subcutánea 150 mg en dosis única en adultos, que puede repetirse cada 8 semanas.

3.3. AcMo inhibidores de la interleucina-2

La interleucina 2 (IL-2) es esencial para la activación de los linfocitos T y B (tercera señal; v. fig. 24-1), las células dendríticas, los macrófagos y las células NK. La inhibición de la función de esta citocina altera fundamentalmente la respuesta inmunitaria adaptativa, que tiene un papel central en la sensibilización frente a los aloantígenos del trasplante. Se han desarrollado dos AcMo que inhiben su función: el **basiliximab** (Simulect®) es un AcMo quimérico (murino/humano) con una región constante de IgG_1 humana, y el **daclizumab** (Zenapax®) es un AcMo humanizado, que conserva menos del 10% de la secuencia del AcMo murino original. Ambos reconocen CD25, la cadena α del receptor de IL-2, que confiere alta a la unión de la citocina con el receptor (v. fig. 24-1).

El basiliximab se administra por vía i.v. en dos dosis de 20 mg cada una, la primera durante las 2 h previas al trasplante y la segunda a los 4 días del trasplante. Su $t_{1/2}$ es de 7 días. El daclizumab se administra por vía i.v., 1 mg/kg de peso, cinco dosis a intervalos de 2 semanas. Su $t_{1/2}$ es de 15-20 días. Ambos AcMo se toleran bien. No se ha observado un aumento en la incidencia de leucopenia o infecciones. En algunos pacientes (el 1,4% con basiliximab y el 8% con daclizumab) se producen anticuerpos antiidiotipo que limitan la utilidad del preparado. Los dos AcMo se están utilizando en la prevención del rechazo de órganos alogénicos, aunque la experiencia es mayor en los trasplantes renal y cardíaco. Ambos se administran junto con inmunosupresores, en general ciclosporina A y corticoides. Dado que una de las ventajas que se pretenden con su empleo es minimizar el uso de corticoides, en algunos protocolos estos se sustituyen por micofenolato mofetilo.

3.4. Inhibidores de citocinas asociadas al fenotipo TH_2 (IL-4, IL-5 e IL-13)

La inflamación de las vías aéreas en el asma está provocada, esencialmente, por citocinas producidas por los linfocitos TH_2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13 (v. cap. 41). En particular, la IL-4 y la IL-13 desempeñan un papel mayor en la hiperreactividad bronquial, la síntesis de IgE específica frente a los alérgenos y el remodelado de las vías aéreas debido a su efecto sinérgico inducido por su unión a la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4Rα). Así, la IL-4 es el principal factor en el cambio isotípico de los linfocitos B a células productoras de IgE, Ig que desempeña un papel central en las reacciones alérgicas. Por otro lado, la IL-13 induce la secreción de periostina por las células del epitelio bronquial, una proteína que remodela la matriz extracelular y que va a desempeñar un papel relevante en el remodelado de las vías aéreas en el asma.

La **pitrakinra** (Aerovant®) es una proteína recombinante humana que se une a la subunidad IL-4Rα y previene la inflamación inducida por la IL-4 y la IL-13. Aunque su utilización clínica aún no ha sido autorizada, los estudios preliminares en pacientes con asma han mostrado reducción de la inflamación de las vías aéreas tras su administración por vía subcutánea (25 mg/una vez al día) y en inhalaciones (nebulización de 60 mg/2 veces al día). Su inhalación parece tener eficacia también en los pacientes con asma eosinofílica y, por vía subcutánea, en pacientes con eczema atópico. Se está analizando también la posible ventaja de una forma PEGilada.

La IL-5 es la principal citocina en la estimulación de la producción de leucocitos polimorfonucleares eosinófilos en el sistema inmune. La infiltración de un tejido por eosinófilos suele traer consecuencias negativas por su gran potencial citotóxico y su capacidad de desestructurar la matriz extracelular. Por ello, la variante eosinofílica del asma bronquial es considerada una de las formas más graves de esta enfermedad.
El **mepolizumab** (Bosatria®) y el **reslizumab** son dos AcMo humanizados que reconocen la IL-5 e inhiben sus funciones biológicas. Cuando estos AcMo se han administrado a pacientes con asma eosinofílica, se observó una desaparición de los eosinófilos del torrente sanguíneo y una reducción de la infiltración por estas células en los pulmones y en la médula ósea. También redujeron la frecuencia de exacerbaciones asmáticas y la necesidad de corticoesteroides. Los AcMo anti-IL-5 han demostrado su eficiencia, reduciendo, además, los requerimientos de corticoesteroides en el síndrome hipereosinofílico, el síndrome de Churg-Strauss, la poliposis nasal y la gastroenteritis eosinofílica.

El reslizumab se administra por vía i.v., 3 mg/kg cada 4 semanas a lo largo de 1 año (un total de 13 dosis). El mepolizumab se administra con idéntica pauta, 750 mg i.v. Un eventual riesgo de la terapia anti-IL5 es el mayor riesgo de sufrir enfermedades parasitarias, pero hasta ahora no se ha confirmado.

La IL-13, producida por los linfocitos TH_2, tiene efectos similares a los de la IL-4. No obstante, la IL-13 tiene un papel más marcado que la IL-4 en diversas manifestaciones de los procesos alérgicos que contribuyen a la obstrucción de las vías aéreas, como la hiperreactividad de las vías aéreas y la producción de moco por las células *goblet* (v. cap. 41). La IL-13 induce también la secreción de quimiocinas, que atraen al pulmón células efectoras de la reacción alérgica, y de metaloproteinasas como la *periostina*, que contribuye al remodelado de las vías aéreas en pacientes con asma bronquial. Otro efecto de la IL-13 es la inducción de un fenotipo de célula B productora de IgE, aunque en ello es menos relevante que la IL-4. Basándose en estos datos, el bloqueo de la IL-13 podría tener efectos positivos en las reacciones alérgicas.

El **lebrikizumab** es un AcMo humanizado capaz de bloquear la IL-13, que se está ensayando en pacientes asmáticos resistentes a los glucocorticoides inhalados. En el estudio mencionado, el lebrikizumab se administró por vía subcutánea a la dosis de 250 mg cada 4 semanas, durante un período de 6 meses, período en el que se aconseja evaluar la eficacia del tratamiento de cara a su continuación o interrupción.

3.5. Inhibidores de la IL-6

La IL-6 es una citocina pleiotropa con múltiples efectos en numerosos sistemas biológicos. Contribuye a la patogenia de diversos procesos inflamatorios, por ejemplo, la artritis reumatoide. La IL-6 induce proliferación de plasmoblastos durante su estadio final de maduración a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. Es un potente activador de osteoclastos, fibroblastos sinoviales y endotelio vascular, facilitando la llegada de leucocitos a los lugares de inflamación. Ejerce un papel crucial en la diferenciación funcional de los linfocitos T-$CD4^+$ al fenotipo funcional TH_{17}, de gran interés, dado el potencial patogénico de este subtipo celular en numerosas enfermedades inflamatorias. Cuando la IL-6 se une a su receptor soluble no es neutralizada y aún es capaz de señalizar. Esta señalización puede ser inhibida por un AcMo contra el receptor de la IL-6.

El **tocilizumab** (RoActemra®) es un AcMo humanizado que se une tanto al receptor soluble de la IL-6 como al emplazado en la membrana celular. De esta forma bloquea el complejo molecular del receptor e impide la señalización de la citocina. Se administran 8 mg/kg i.v. a lo largo de 1 h, una vez cada 4 semanas. El bloqueo de IL-6, en combinación con metotrexato, ejerce efecto terapéutico en pacientes con artritis reumatoide, juvenil y del adulto (v. cap. 23, II, B). Igualmente en la enfermedad de Castleman y la enfermedad de Crohn. Como efectos adversos, eleva los niveles de enzimas hepáticas, neutropenia, infecciones, que en algunos casos son graves, y fenómenos alérgicos de tipo anafiláctico muy raramente.

El **sirukumab** (llamado inicialmente CNTO 136) es un AcMo humano anti-IL-6 de tipo IgG1 que ha mostrado eficacia en la artritis reumatoide en combinación con el metotrexato. Está siendo evaluado en el tratamiento de la nefritis lúpica.

3.6. Inhibidores de la IL-12 y la IL-23

La IL-12 es una citocina que favorece la polarización hacia el fenotipo TH_1, mientras que la IL-23, junto con la IL-6, favorece la polarización hacia TH_{17}. Tanto la IL-12 como la IL-23 son heterodímeros

que comparten la subunidad p40, por lo que un Ac monoclonal dirigido a dicha subunidad bloqueará la acción de ambas citocinas.

El **ustekinumab** (Stelara®) es un anticuerpo monoclonal IgG-1-κ totalmente humano, obtenido por tecnología de ADN recombinante, que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23, impidiendo su unión al receptor (IL-12Rβ-1), expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y las células NK, con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por ambas citocinas.

Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, o tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina y el metotrexato. La dosis inicial es de 45 mg por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas. La $t_{1/2}$ del AcM es de 3 semanas, lo que hace que el estado estacionario se alcance a las 28 semanas aproximadamente.

3.7. Inhibidores de la IL-17

La IL-17 es la citocina característica del subtipo de linfocitos TH_{17}. Actúa como potente mediador en la reacción inflamatoria, incrementando la producción de quimiocinas que reclutan monocitos y neutrófilos al foco inflamatorio, causantes de la marcada destrucción tisular que caracteriza a este fenotipo linfocitario. La IL-17 actúa de forma sinérgica con otras citocinas proinflamatorias, como la IL-1β y el TNF-α, desempeñando un papel central en la patogenia de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.

El **secukinumab** (AIN457®) es un AcMo humano de tipo IgG1 para el tratamiento de la uveítis, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. Se recomienda la dosis de 10 mg/ kg i.v., cada 2 semanas las primeras tres dosis y luego cada 4 semanas.

3.8. Inhibidores de los interferones

Los interferones (IFN) son citocinas producidas por el sistema inmune como respuesta a agentes patógenos, como virus o células cancerígenas. Deben su nombre a su capacidad para interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras. Además, tienen capacidad de activar diversas células inmunocompetentes, como las células NK y las células presentadoras de antígenos, contribuyendo a facilitar la conexión entre la RII y la RIA. La mayoría de los IFN se agrupan bajo la denominación de interferones de tipo I (14 isoformas diferentes de IFN-α, e isoformas individuales β, ε, κ y ω). Facilitan la presentación de antígenos junto a MHC de clase I, reconocible por los linfocitos TCTL. El IFN de tipo II es el IFN-γ, que exhibe el mayor número de acciones sobre las células de la RII y de la RIA, incluyendo el estímulo de la presentación de antígenos junto con MHC de clase II, reconocible por los linfocitos TH, y un papel clave en la diferenciación de estos linfocitos al fenotipo TH_1. Debido a estas funciones, los IFN van a contribuir a la patogenia de las enfermedades inflamatorias/autoinmunes. El IFN-α se ha implicado en el desarrollo del lupus eritematoso, encontrándose niveles elevados en los pacientes en estrecha correlación con la actividad de la enfermedad. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, en la que predomina el fenotipo TH_1, se han observado niveles elevados de IFN-γ en la mucosa intestinal. Por todo ello, los interferones constituyen potenciales dianas terapéuticas en este grupo de enfermedades mediadas por el sistema inmune.

El **sifalimumab** (MEDI-545®) es un AcMo anti-IFN-α completamente humano que ha demostrado un potencial terapéutico en las manifestaciones cutáneas de pacientes con lupus eritematoso, así como en la psoriasis, la polimiositis y la dermatomiositis. Otro AcMo anti-IFN-α es el **rontalizumab,** un AcMo humanizado también en fase de ensayo clínico en pacientes con lupus eritematoso. El **fontolizumab** (HuZAF®) es un AcMo IgG1 de origen murino humanizado que reacciona con IFN-γ. Se ha probado inicialmente en pacientes con enfermedad de Crohn de grado moderado a grave y en la artritis reumatoide.

3.9. Inhibidores del TGF-β

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) es una proteína de secreción que controla en la célula el crecimiento celular, la proliferación celular, y procesos de diferenciación y apoptosis. El TGF-β desempeña un importante papel en el control del sistema inmune. El efecto más destacado del TGF-β es su capacidad para inhibir la proliferación de los linfocitos y de otros tipos celulares, e influye sobre la diferenciación de los linfocitos T-CD4 tras la activación, siendo un factor necesario para que las células se diferencien al fenotipo TH_{17} o al fenotipo de célula T_{reg}. Finalmente, participa activamente en el desarrollo de procesos fibróticos, y se le ha implicado en la patogenia de enfermedades como la esclerosis sistémica (esclerodermia) o la fibrosis pulmonar idiopática.

El **fresolimumab** (GC1008®) es una IgG4 humana monoclonal que neutraliza todas las formas de TGF-β. Se estudia su utilización en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, la esclerodermia, la glomeruloesclerosis segmentaria focal y el cáncer metastásico de mama y de cerebro.

4. Inhibidores de la migración celular

4.1. Inhibidores de la IL-8

El bloqueo de la inflamación se considera una estrategia esencial para disminuir el daño orgánico tras un período de isquemia, por accidentes vasculares o tras la realización de un trasplante. La prevención de la infiltración leucocitaria, en particular de polimorfonucleares neutrófilos, es un aspecto prioritario en este tipo de estrategias. Debido a que la IL-8 (CXCL8) es una de las principales quimiocinas que regulan la extravasación de los neutrófilos, es diana terapéutica para prevenir fenómenos inflamatorios secundarios a la isquemia.

El **reparixin** (inicialmente denominado *repertaxin*) es un inhibidor de bajo peso molecular de los receptores de CXCR1 y CXCR2, los receptores de la familia de quimiocinas CXCL8 implicadas en el reclutamiento de neutrófilos al foco inflamatorio. Se encuentra sometido a ensayos clínicos y experimentales en modelos de isquemia cerebral y de daño por reperfusión postisquémica en trasplantes.

4.2. Inhibidores de las moléculas de adhesión intercelular

La integrina LFA-1 es una molécula de adhesión que desempeña un papel relevante en diferentes procesos de la respuesta inmune. Es esencial en la unión de los leucocitos al endotelio vascular y en el establecimiento de la sinapsis inmunológica. Sus ligandos naturales son tres moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas denominadas ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3. ICAM-1 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que, además de LFA-1, actúa como ligando principal de la integrina de macrófagos MAC-1. Las interacciones de estas integrinas con el ICAM-1 expresado en el endotelio activado son esenciales para la extravasación de los diferentes leucocitos a los sitios de inflamación.

El **efalizumab** es un AcMo IgG_1 κ humanizado anti-LFA-1, indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos (ciclosporina y metotrexato). Modifica la función del linfocito T y puede afectar a las defensas del huésped frente a las infecciones como la neumonía tuberculosa, y reactivar infecciones crónicas latentes, en cuyo caso debe interrumpirse el tratamiento. Debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de infecciones recurrentes clínicamente significativas. Otros efectos adversos observados son: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y artritis, que también aconsejan interrumpir el tratamiento. Se administra por vía subcutánea, y el $t_{1/2}$ de eliminación es de 5-10 h. Se metaboliza por internalización y degradación. La dosis inicial es de 0,7 mg/kg, seguida por inyecciones semanales de 1 mg/kg (la dosis

máxima por inyección no debe exceder un total de 200 mg). La duración del tratamiento es de 12 semanas. El tratamiento puede continuar solo en los pacientes que respondan al producto.

El **enlimomab** es un AcMo murino IgG_{2a} dirigido contra el dominio extracelular de ICAM-1. Su administración *in vivo* atenúa la emigración de células T y de neutrófilos, bloqueando su adhesión al endotelio vascular. Se realizan estudios preliminares en enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide.

La VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) pertenece a la familia β_1 de integrinas que participan en la migración de los linfocitos a través de la matriz extracelular. La VLA-4, además, es la principal responsable de la extravasación de los linfocitos T activados en el foco inflamatorio.

El **natalizumab** es un AcMo humanizado recombinante anti-VLA-4 producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante. Está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa, para pacientes con enfermedad remitente recidivante grave de evolución rápida y para aquellos con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento con un interferón β. Su uso se ha asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos que pudieran ser indicativos de esta complicación. La aparición de síntomas neurológicos sugestivos de la encefalopatía obliga a suspender el tratamiento.

Se administra a una dosis de 300 mg i.v., 1 vez cada 4 semanas. La perfusión debe llevarse a cabo durante un período de 1 h y los pacientes deberán estar bajo observación durante la perfusión y durante 1 h después de finalizada para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad.

Las moléculas de adhesión LFA-2 (CD2) y LFA-3 (CD58) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas e interaccionan entre sí para contribuir a la formación de la sinapsis inmunológica en la presentación de antígenos necesaria para la activación de las células T.

El **siplizumab** (MEDI-507®) es un AcMo humanizado IgG1/κ dirigido frente a LFA-2. Tiene un potente efecto inmunomodulador, suprimiendo selectivamente la función de las células T y NK. Ha demostrado utilidad en enfermedades linfoproliferativas de las células T, en el tratamiento de la psoriasis y en la prevención de la enfermedad de injerto contra hospedador tras el trasplante de médula ósea.

5. Inhibidores de mecanismos de la inmunidad innata

5.1. Inhibidores del sistema complemento

El sistema complemento se activa cuando surge una señal de alarma por infección, lesión tisular o depósito de inmunocomplejos en los tejidos. La enfermedad cardiovascular ateroesclerótica es uno de los ejemplos de participación del complemento en la patogenia de un proceso inflamatorio. Un punto clave en la actividad proinflamatoria del complemento es el efecto enzimático del factor C3b sobre el factor C5, dado que los productos de esta reacción (fundamentalmente la anafilotoxina C5a) contribuyen directamente a la inflamación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y activación de los leucocitos en el foco inflamatorio.

El **pexelizumab** es un AcMo humanizado de alta afinidad que se une a C5 y bloquea su rotura por el factor C3b, contribuyendo, en gran medida, a prevenir el efecto proinflamatorio del sistema complemento. El fármaco consiste en un simple fragmento del dominio variable de un AcMo que reconoce C5. Se ha propuesto como terapia para reducir los efectos adversos tras la lesión isquémica en intervenciones de *bypass* coronario u otros tipos de cirugía cardíaca.

El **eculizumab** (Soliris®) es un AcMo humanizado que reacciona con el factor C5 del complemento, impidiendo que pueda activar los últimos factores de la cascada del complemento formando el complejo atacante de membrana. De esta forma bloquea la hemólisis mediada por el complemento y sienta las bases de las dos indicaciones clínicas aceptadas en la actualidad para este AcMo: la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico atípico. La dosis es de 600 mg i.v. a la semana durante 4 semanas; 900 mg la 5.ª semana y, después, 900 mg cada 2 semanas.

5.2. Inhibidores de receptores de la inmunidad innata (receptores Toll-like)

Los receptores de tipo Toll (TLR) de la inmunidad innata desempeñan un papel central en la conexión entre la RII y la RIA (v. el apartado I de este capítulo). Algunas de las interacciones de estos receptores con sus ligandos, como la interacción de TLR-4 con el lipopolisacárido (LPS) bacteriano o endotoxina, en el contexto de una sepsis por bacterias gramnegativas, pueden desencadenar reacciones tan graves como el *shock* endotóxico, producto de la secreción masiva de citocinas proinflamatorias como TNF-α o IL-1β, entre otras.

Se encuentran en estudio el **E5531**, antagonista sintético del LPS, y el **Eritoran *(E5564)***, antagonista del receptor TLR-4, que han mostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con sepsis grave que conllevaba un riesgo elevado de mortalidad.

6. Otros AcMo

6.1. Bloqueo de la inmunoglobulina IgE

La IgE desempeña un papel central en las reacciones alérgicas y en las reacciones de defensa frente a infecciones parasitarias. Las personas alérgicas tienen una predisposición patológica a producir este anticuerpo frente a antígenos exógenos, como pólenes, ácaros, venenos de insectos o numerosos alimentos. Estas IgE se fijan al receptor de alta afinidad (FcεRI) situado en la membrana citoplasmática de los mastocitos, presentes en todos los epitelios, o en los polimorfonucleares basófilos circulantes. La fijación marca el inicio del riesgo a padecer una reacción alérgica, ya que la exposición de estas células a los alérgenos frente a los cuales tienen IgE adosadas a sus membranas provoca el entrecruzamiento de los FcεRI y la liberación del contenido de los gránulos que contienen sustancias como la histamina, la bradicinina y otros mediadores de la anafilaxia.

El **omalizumab** (Xolair®) es una IgG1 recombinante humanizada, que se une a la porción Fc de las IgE circulantes, impidiéndole fijarse a los FcεRI en la membrana de mastocitos y basófilos. El tratamiento con este AcMo reduce los niveles de IgE en la superficie de estos tipos celulares, así como el número de unidades del FcεRI en su membrana. Aprobado inicialmente en el asma alérgica, su indicación se ha ampliado a otros tipos de reacciones atópicas: rinitis alérgica y anafilaxia mediada por alérgenos. Su utilización se explica en el capítulo 41, apartado VIII.

6.2. Epratuzumab

Es un AcMc humanizado dirigido frente a la molécula CD22 localizada en la superficie de los linfocitos B, cuya función no se conoce bien todavía; podría actuar como reguladora de la activación de los linfocitos B. Su neutralización podría producir depleción celular y señales de inhibición de la activación. En pacientes con lupus eritematoso moderado/grave, se emplea a la dosis de 360 mg/m² o 720 mg/m² a la semana durante 12 semanas, siendo bien tolerado, con reducción en el número de linfocitos B, mejoría de los parámetros clínicos y de la calidad de vida. El tratamiento permite disminuir las dosis de corticoesteroides. Su autorización sanitaria para uso clínico está próxima.

IV. Fármacos inmunoestimuladores

1. Definición y objetivos

La inmunología nace como ciencia a finales del siglo XVIII con una terapia inmunoestimulante: la vacuna contra la viruela de Jenner. Desde entonces se ha generalizado el uso profiláctico de vacunas en la población general. Sin embargo, en el reducido grupo de personas con inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas), el efecto protector de las vacunas es menos evidente. Además, estos individuos son mucho más susceptibles a presentar infecciones por gérmenes oportunistas, en ocasiones graves. Para intentar recuperar funciones críticas del sistema inmunitario en estos individuos se han desarrollado diversas modalidades de inmunoestimulación. En individuos con un sistema inmunitario normal hay otras dos situaciones en que también puede resultar útil estimular la respuesta inmunitaria: el cáncer y ciertas infecciones víricas (virus B de la hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). En estos casos, las necesidades de inmunoestimulación surgen de la capacidad de las células cancerosas o de ciertos virus de desarrollar mecanismos de escape a la acción de las células inmunocompetentes.

En líneas generales, la inmunoestimulación presenta más problemas que la inmunosupresión. Al igual que ocurre con la inmunosupresión, la mayoría de las técnicas de inmunoestimulación se focalizan en las células T, dado el papel central de estas células en la regulación de la respuesta inmunitaria. En algunos casos se busca también el estímulo de las células B o de las APC. A continuación, se detallan las modalidades de inmunoestimulación utilizadas en la actualidad.

2. Administración de citocinas

Las citocinas son proteínas solubles producidas por las células inmunocompetentes que actúan como auténticos factores hormonales regulando de forma precisa la respuesta inmunitaria (v. cap. 22). Habitualmente ejercen sus efectos de forma autocrina o paracrina, actuando a muy corta distancia, si bien en algunos casos tienen funciones endocrinas. Dada la importancia de los efectos biológicos que regulan, están sujetas a un estrecho control. Así, se considera que la concentración de los inhibidores de las citocinas es del orden de 10 veces superior a la de las propias citocinas. Como consecuencia, las citocinas tienen una semivida muy corta (minutos). Su denominación suele obedecer a la primera función demostrada, aunque, a veces, no sea la más relevante. Así, se habla de interferones (sustancias que interfieren en la replicación vírica), interleucinas (sustancias que median efectos entre los leucocitos), factores productores de necrosis tumoral o factores estimuladores de colonias (CSF).

2.1. Interferones

Los interferones son proteínas que aumentan la resistencia de una célula frente a la infección vírica, interfiriendo la transcripción y la traducción de los genes víricos en la propia célula hospedadora. Los interferones se clasificaron inicialmente por su estabilidad frente al calor y cambios en el pH, y con respecto al método de inducción. Los interferones de **tipo I** se originan por virus o por polinucleótidos y son estables tanto frente al calor (56 °C) como a pH extremos (pH: 2 o pH: 11). Se subdividen en dos tipos, dependiendo de cuál sea su célula productora principal: IFN-α, secretado por los leucocitos, e IFN-β, secretado por los fibroblastos. El IFN de **tipo II**, conocido también como interferón inmune e IFN-γ, se origina por reacciones inmunológicas y por lectinas, es sensible a 56 °C y pH extremos, y lo producen las células NK y los linfocitos TH_1.

El **IFN-α** genera la activación de macrófagos, linfocitos T y células NK, además de los efectos señalados sobre los propios virus. Existen dos formas de IFN-α, la 2a y la 2b; existen otros dos compuestos farmacológicos adicionales: el peginterferón α_{2a} y el peginterferón α_{2b}, formados por la conjugación de bis-monometoxipolietilenglicol con IFN-α_{2a} e IFN-α_{2b}, respectivamente. Se administran a pacientes con diferentes tipos de *cáncer*, fundamentalmente hematológicos, siendo su efecto más espectacular la inducción de remisión en la leucemia tricocítica (v. cap. 59, apartado XI, 8.2). También se utilizan en infecciones víricas, siendo las más representativas las *hepatitis B* y *C*, la *infección por VIH-1* y los *herpesvirus* (v. cap. 68, apartado IX).

En el tratamiento de la hepatitis crónica activa por el virus B se recomienda la administración subcutánea de 5-10 millones de unidades diarias, 3 veces por semana, durante 4-6 meses. Con ello se obtiene una tasa de remisiones a largo plazo del 25-40%. Para la hepatitis crónica por virus C se administran, también por vía subcutánea, 3 millones de unidades 3 veces por semana durante 6 meses, obteniéndose respuesta en el 40-50% de los pacientes, aunque solo el 15-25% mantiene la respuesta después de haber suspendido el tratamiento. Prolongar el tratamiento a 12 meses parece que mejora significativamente la tasa de respuesta. En ambos tipos de hepatitis se retira el tratamiento si a los 3 meses no se ha obtenido respuesta.

El efecto del IFN-α en inmunoterapia anticancerosa se basa también en la capacidad de esta citocina de aumentar la expresión de moléculas MHC de clase I, lo cual incrementa la antigenicidad de la célula tumoral.

Las dosis elevadas de IFN-α provocan un síndrome gripal inespecífico (fiebre, cefalea y mialgia) que desaparece al suspender el tratamiento y que mejora con AINE. También pueden aparecer anorexia, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden obligar a disminuir las dosis. Más raramente producen arritmias, hipotensión y manifestaciones neuropsiquiátricas. Las alteraciones analíticas observadas con mayor frecuencia son anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas hepáticas y, en ocasiones, anticuerpos anti-IFN-α.

El **IFN-β** tiene unas propiedades similares a las del IFN-α, como lo prueba la buena respuesta en *cánceres* como la leucemia tricocítica, el carcinoma renal y el melanoma, entre otros, y la semejanza de los efectos adversos a los observados con el IFN-α (v. cap. 59). Pero el uso clínico más peculiar del IFN-β es el tratamiento de pacientes con *esclerosis múltiple*, donde ha demostrado ser capaz de frenar la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de actuación no está claro. Se ha sugerido que el IFN-β podría modular la activación del sistema inmunitario, disminuyendo la actividad de las células efectoras inmunitarias y aumentando la actividad supresora mediada por las células T. Otro mecanismo propuesto se basa en el propio efecto antiviral del IFN-β, habida cuenta de que en la etiopatogenia de esta enfermedad se implican infecciones víricas. Una tercera hipótesis atribuye el efecto beneficioso del IFN-β al bloqueo de otras dos citocinas directamente implicadas en la patogenia de esta enfermedad: el TNF-α, demostrado en las lesiones histológicas y dotado de una alta actividad citotóxica, y el IFN-γ, capaz de aumentar la expresión de moléculas HLA de clase II en las células endoteliales, los astrocitos y la microglía, lo que hace a estas células más accesibles a los linfocitos TH.

Existen dos clases de IFN-β obtenidas por métodos recombinantes, análogas al fisiológico del que difieren en un aminoácido: el 1a (166) y el 1b (165); el 1b no está glucosilado. Ambas variantes se utilizan indistintamente en el tratamiento de ciertas formas de la esclerosis múltiple. El 1a, tras administración intramuscular, muestra un $t_{1/2}$ de eliminación de 10 h y su metabolización es hepática. El 1b tiene un $t_{1/2}$ de 5 h.

El **IFN-γ** une a los efectos antivirales y antitumorales compartidos con los IFN de tipo I su capacidad inmunomoduladora, como el

aumento en la expresión de moléculas HLA de clase II y la activación de los macrófagos y las células NK. Su utilización en la terapia antitumoral ha proporcionado ciertos éxitos en enfermedades hematológicas, como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y síndromes mielodisplásicos y en tumores sólidos, como el melanoma o el carcinoma renal. Se ha observado que pacientes con una respuesta deficiente al IFN-α pueden responder al IFN-γ, solo o en combinación con el IFN-α.

Por su efecto inmunomodulador, el IFN-γ es eficaz en otras enfermedades. Así, su capacidad de activar el metabolismo oxidativo de macrófagos lo hace útil en el tratamiento de la *enfermedad granulomatosa crónica*. Además, su capacidad para estimular el desarrollo de células TH_1, junto con su poder activador de los macrófagos, se ha aprovechado para tratar a pacientes con lepra lepromatosa. Se ha planteado también el posible efecto terapéutico del IFN-γ en enfermedades alérgicas, al ser capaz de inhibir a la IL-4 y, consecuentemente, la síntesis de IgE. Los efectos tóxicos del IFN-γ son semejantes a los de los interferones de tipo I e incluyen fiebre, escalofríos, cefaleas y eritema cutáneo, que suelen remitir después de las primeras semanas de tratamiento. Cuando se utilizan dosis altas (por encima de 250 $\mu g/m^2$/día) puede producir neutropenia, aumento de las enzimas hepáticas y alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo deterioro mental, alteraciones en la marcha y vértigos.

2.2. Interleucinas

La interleucina más utilizada en terapéutica ha sido la IL-2 o **aldesleukina** (v. caps. 22 y 59). Desempeña un papel central en la activación de la respuesta inmunitaria específica del antígeno. Provoca proliferación y diferenciación de células TH y Tctl, y células B, y estimula los macrófagos y las células NK. En este último efecto se ha centrado su uso terapéutico en pacientes con cáncer, al comprobarse la capacidad de la IL-2 de generar un subtipo de células NK especialmente citotóxicas de células tumorales, las células LAK *(Lymphokine Activated Killer cells)* (v. su utilización en el cap. 59).

2.3. Factores estimuladores de colonias

Existe una serie de citocinas que se caracterizan por promover la diferenciación de diversas líneas hematopoyéticas. Algunas se producen localmente en los órganos linfoides primarios, mientras que otras se producen en el foco inflamatorio, constituyendo una señal de alerta para que la médula ósea acelere la producción de una o varias líneas de células inmunocompetentes. Una de estas citocinas, la IL-3, es un cofactor necesario para la maduración de cualquiera de las diferentes células que derivan de la célula madre. El resto de las citocinas conocidas en este grupo generan diferenciación selectiva de alguna línea. Así, la IL-7 provoca diferenciación hacia la línea linfoide, mientras que la IL-11 lo hace hacia la línea megacariocítica. Finalmente, se han descrito factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF), de monocitos (M-CSF) o de ambas (GM-CSF). Se estudian en el capítulo 46.

El uso de otros factores hematopoyéticos, como M-CSF, IL-3 o IL-11, está en fase experimental.

2.4. Factor de necrosis tumoral α

El TNF-α o **tasonermina** es un agente inmunomodulador y citostático. Por un lado, activa las células fagocíticas (monocitos y granulocitos), aumenta la generación de linfocitos T citotóxicos y facilita la adherencia y extravasación de todos estos tipos celulares hacia el tejido tumoral. También incrementa la producción de factores solubles, entre los que se incluyen anticuerpos, otras citocinas y mediadores de bajo peso molecular (prostaglandinas, factor activador de plaquetas). Por otro lado, tiene un efecto directo sobre la proliferación de las células tumorales e inhibe, en diferentes niveles, los procesos de la vasculoneogénesis que se producen en el interior de los tumores sólidos (v. cap. 59).

El TNF-α se ha utilizado en pacientes con leucemias y tumores sólidos (sarcomas, cáncer gastrointestinal y de vejiga). Entre los efectos indeseables se encuentran fiebre, escalofríos, cefaleas, hipotensión leve y leucopenia transitoria, pero sin que se llegue a producir *shock* o caquexia. En algunos casos se ha observado la producción de un síndrome de coagulación vascular diseminada.

3. Inmunoglobulinas

Los preparados de inmunoglobulinas se obtienen mediante su purificación a partir de plasma humano obtenido de varios donantes sanos con valores elevados de anticuerpos contra patógenos bacterianos, micóticos y víricos comunes. Por lo general, estos preparados contienen todas las subclases de inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas se utilizan en diversos estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, como la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia combinada grave, la leucemia linfocítica crónica o el mieloma múltiple. También se emplean en cuadros hematológicos, como la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia hemolítica autoinmune, y enfermedades infecciosas, como el sarampión y la hepatitis. Las inmunoglobulinas se administran por vía intramuscular o intravenosa, y su vida media es de 3-4 semanas. Entre los efectos adversos derivados del empleo de inmunoglobulinas están las reacciones alérgicas, de tipo anafiláctico o, más raramente, del tipo de la enfermedad del suero. Asimismo, al obtenerse a partir de muestras de sangre humana, existe siempre el riesgo de contagio por virus de hepatitis o VIH.

4. Productos bacterianos y fúngicos

Con el objetivo de potenciar la reacción inmunitaria, en algunas circunstancias se han empleado bacterias o productos derivados de bacterias o de hongos (tabla 24-6). Los más empleados son las micobacterias, como el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), que es una cepa viable atenuada de *Mycobacterium bovis*. Un derivado del BCG es el muramildipéptido (MDP; v. tabla 24-6), principal agente inmunoestimulador del adyuvante de Freund. A partir del MDP se han obtenido numerosos compuestos sintéticos con propiedades inmunoestimuladoras, bien mediante sustitución del muramil por grupos lipídicos, bien por modificación de la porción peptídica.

Tabla 24-6 Productos bacterianos y fúngicos con propiedades inmunoestimuladoras

Bacterias intactas
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
Bordetella pertussis
Brucella abortus
Corynebacterium parvum
Especies de *Nocardia*
Pseudomonas aeruginosa
Productos bacterianos
Biostim *(Klebsiella pneumoniae)*
ERB *(Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium)*
MER (BCG)
Muramildipéptido *(M. smegmatis)* y análogos
Peptidoglucanos (bacterias gramnegativas)
Picibanilo *(Staphylococcus)*
Productos de hongos
Bestatina *(Streptomyces olivoreticuli)*
Krestina *(Coriolus versicolor)*
Lentinan *(Lentinus edodes)*
p-hidroxibestatina (metabolito de la bestatina)

El principal mecanismo atribuido a estos productos es la estimulación del procesamiento y presentación de los antígenos por los macrófagos, facilitando la activación de los linfocitos T. El MDP es el ligando del receptor citosólico Nod-2 de la inmunidad innata. Los macrófagos activados por estos productos muestran también una secreción aumentada de IL-1. Se piensa que también se estimulan las células NK, lo que explicaría su efecto beneficioso en algunos tipos de cáncer. Algunos productos bacterianos también son capaces de estimular directamente las células B. Como consecuencia de ello, se observa un aumento en las respuestas citolíticas o en la secreción de anticuerpos.

La eficacia clínica real de estos compuestos aún está por determinar. El BCG se ha empleado en neoplasias muy diferentes, aunque su principal efecto se observa en el cáncer de vejiga, donde es eficaz cuando se usa como agente intravesical (v. cap. 59). Asimismo, en el melanoma metastásico se ha empleado con eficacia la inmunización con antígenos tumorales conjugados a BCG. El *Corynebacterium parvum*, en forma no viable, también se ha usado con beneficio cuestionable en varios cánceres y es un agente en fase de investigación. A la vista de los muchos derivados obtenidos a partir del MDP y de sus variadas acciones, es posible que se pueda seleccionar mejor la actividad de algunos de ellos en función de las necesidades y las situaciones clínicas.

Entre los efectos adversos, el empleo de BCG se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad y *shock*, escalofríos, fiebre, malestar general y enfermedad por inmunocomplejos.

5. Otros inmunoestimuladores

El **levamisol** es un antiparasitario que actúa principalmente sobre nematodos. Posee una débil acción estimulante de la resistencia inmunitaria por incrementar la inmunidad celular. Prácticamente ya no se emplea.

Del timo se han aislado una serie de sustancias solubles u **hormonas tímicas** (timoestimulina, timosina, timulina y timopentina) a las cuales se ha atribuido un efecto favorecedor de la maduración de los linfocitos T en este órgano. Se ha observado un efecto modulador de la diferenciación de los protimocitos, posiblemente mediante inducción de algún marcador de superficie o secreción de citocinas. Algunos estudios sugieren que estos factores solubles, denominados hormonas tímicas, pudieran tener utilidad clínica en inmunodeficiencias primarias y secundarias, provocando la diferenciación de precursores no funcionales en células T inmunocompetentes. También se ha sugerido que estos factores pudieran tener utilidad en individuos con cáncer. Sin embargo, en los estudios realizados, los resultados no son lo suficientemente satisfactorios para aconsejar un uso generalizado de estos factores en los casos indicados. Entre los efectos secundarios observados con estos factores destacan las reacciones alérgicas, sobre todo con preparados poco purificados.

El **glatirámero acetato** es una mezcla de polipéptidos sintéticos compuestos por secuencias aleatorias de los aminoácidos L-alanina, L-glutamina, L-lisina y L-tirosina. Su eficacia está comprobada en el tratamiento de determinadas fases y formas de la *esclerosis múltiple*. Su acción se debe a la modificación que provoca en ciertos linfocitos T que son específicamente sensibles al producto, facilitando en ellos la transformación de TH_1 en TH_2. Se cree que los TH_2 penetran en el sistema nervioso central, en donde liberan citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-10) capaces de inhibir la actividad de las células inflamatorias vecinas. Es posible que, además, las células TH_2 ejerzan efectos neuroprotectores mediante liberación de factores neurotróficos (p. ej., el BDNF; v. cap. 25).

BIBLIOGRAFÍA

ADIS R&D PROFILE. Tofacitinib. Drugs R D 2010;10(4):271-84.

Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol 1998;16:27-55.

Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs 2007;67:369-91.

Budde K, Schütz M, Glander P, Peters H, Waiser J, Liefeldt L, et al. FTY720 (fingolimod) in renal transplantation. Clin Transplant 2006;20(Suppl 17):17-24.

Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, et al. PROMISE Investigators. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. Am J Transplant 2011 Dec;11(12):2675-84.

Cabre P, Olindo S, Marignier R, Merle H, Smadja D. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Nov 8. [Epub ahead of print].

Chapman KE, Odermatt A. Steroids: Modulators of inflammation and immunity. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;120(2-3):67-8.

Cooper JE, Wiseman AC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. Clin Nephrol 2010 May;73(5):333-43.

Dunn C, Croom KF. Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. Drugs 2006;66:547-70.

Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. JAMA 2011;306:1891-901.

Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol 2001;19:163-96.

Fichas técnicas de los inmunosupresores registrados en España/Europa. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima; http://www.ema.europa.eu.

Hackstein H, Thomson AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. Nature Reviews Immunology 2004;4:24-34.

Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RHN, Balk AHM, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the MDR-1, CYP3A4 and CYP3A5 genes. Clin Pharmacol Ther 2004;76:545-56.

Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A 2012 Mar;15 8A(3):588-96.

Immecke SN, Baal N, Wilhelm J, Bechtel J, Knoche A, Bein G, et al. The cyclophilin-binding agent Sanglifehrin A is a dendritic cell chemokine and migration inhibitor. PLoS One 2011 Mar 31;6(3):e18406.

Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002;20:197-216.

Kahan BD. Frontiers in immunosuppression. Transplant Proc 2011;43(3):822-5.

Kahan BD. Update on pharmacokinetic/pharmacodynamic studies with FTY720 and sirolimus. Ther Drug Monit 2002;24:47-52.

Ko H, Hambly BD, Eris JM, Levidiotis V, Wyburn K, Wu H, et al. Dentritic cell derived IL-18 production is inhibited by rapamycin and sanglifehrin A, but not cyclosporine A. Transpl Immunol 2008;20(1-2):99-105.

Kovarick JM, Kaplan B, Silva HT, Kahan BD, Dantal J, Vitko S, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. Transplantation 2002;73:920-5.

Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE, Pescovitz V, Scantlebury V, Vasquez A. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. Transplant Proc 2006;38:3456-8.

Kovarik JM, Steiger JU, Grinyo JM, Rostaing L, Arns W, Dantal J, Sotrastaurin Renal Transplant Study Group. et al. Pharmacokinetics of sotrastaurin combined with tacrolimus or mycophenolic acid in de novo kidney transplant recipients. Transplantation 2011;91(3):317-22.

Leca N. Leflunomide use in renal transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2009 Aug;14(4):370-4.

Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by neoral C_2 monitoring: an International Consensus Statement. Transplantation 2002;73(Suppl 1):S12-8.

Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. Clin Pharmacokinet 2001;40:573-85.

Matzinger P. An innate sense of danger. Ann NY Acad Sci 2002;961:341-2.

Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. Drug Saf 1997;16:267-78.

Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. Nature Reviews Immunology 2007;7:610-21.

Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. Ther Drug Monit 2006;28:720-5.

Picard N, Prémaud A, Rousseau A, Le Meur Y, Marquet P. A comparison of the effect of ciclosporin and sirolimus on the pharmacokinetics of mycophenolate in renal transplant patients. Br J Clin Pharmacol 2006;62:477-84.

Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. Br Med Bull 2001;59:227-48.

Renders L, Frisman M, Ufer M, Mosyagin I, Haenisch S, Ott U, et al. CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. Clin Pharmacol Ther 2007;81:228-34.

Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711.

Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant rejection. Clin Pharmacokinet 2007;46:13-58.

Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. Transplant Rev 2011;25: 47-57.

Uslu A, Nart A. Treatment of First Acute Rejection Episode: Systematic Review of Level I Evidence. Transplant Proc 2011;43:841-6.

Westhoff TH, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. Expert Opin Invest Drugs 2007;16:1099-110.

Yabu JM, Vincenti F. Novel immunosuppression: small molecules and biologics. Sem Nephrol 2007;27:479-86.

Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang WM, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1933-42.

Sección IV

Sistema nervioso central

25 Neurotransmisión en el sistema nervioso central *407*

26 Fármacos analgésicos opioides *429*

27 Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño *447*

28 Fármacos anestésicos generales *466*

29 Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes *476*

30 Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos *502*

31 Fármacos antipsicóticos neurolépticos *519*

32 Fármacos antidepresivos y antimaníacos *533*

33 Trastornos adictivos/Farmacodependencias *547*

34 Farmacología de las demencias y las conductas anormales *568*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo **25**

Neurotransmisión en el sistema nervioso central

J. Flórez y A. Pazos

I. Consideraciones generales

La moderna neurofarmacología se fundamenta sobre el conocimiento de la neuroquímica cerebral, tanto para analizar los mecanismos de acción de los fármacos ya conocidos como para diseñar nuevas moléculas activas. La comunicación interneuronal en el SNC de la especie humana se basa en la interacción de moléculas (la transmisora y la receptora), lo que permite un amplio campo para la manipulación farmacológica. El transmisor ha de interactuar con receptores de membrana que, por mecanismos directos o indirectos, provocan la *apertura* o el *cierre* de canales iónicos que originarán despolarización o hiperpolarización. Pero, como consecuencia de la puesta en marcha de cascadas de reacciones en cadena que terminan por modificar en el núcleo neuronal los mecanismos de activación y desactivación de genes, el neuromediador puede también provocar modificaciones a largo plazo de extraordinaria importancia en los sistemas de comunicación intercelular. Tales modificaciones comprenden, por ejemplo, cambios en la síntesis y el transporte de receptores o de canales, cambios en los sistemas de activación de enzimas que influyen sobre la síntesis, degradación o expresión de los elementos neurotransmisores, o cambios en sus mecanismos de liberación o de recaptación.

La estructura del SNC se distingue por su capacidad de organizarse de forma integrada. Dejando a un lado la descripción de los posibles modelos, desde los más sencillos (reflejo monosináptico) hasta los más complejos (vías polisinápticas, circuitos redundantes, sistemas de activación e inhibición, etc.), desde el punto de vista neurofarmacológico el primer sistema de integración de la información en el SNC es la propia neurona. En efecto, la neurona es una célula particularmente capacitada para recibir de forma simultánea un número incontable de señales externas, traducirlas e incorporarlas en su propia biología, integrarlas en el espacio y en el tiempo, para, finalmente, emitir su propia interpretación con su peculiar lenguaje: el que le proporciona su maquinaria neurotransmisora. Estas señales externas provienen de los múltiples botones sinápticos que recibe una neurona y de las sustancias hormonales y mediadores celulares presentes en el espacio extracelular.

Cuando la neurona recibe toda la información que confluye por diversas vías de señalización, la incorpora, la procesa y la integra, puede expresarla y extenderla de múltiples maneras: utilizando unos u otros terminales sinápticos, ya que no tiene por qué usar obligadamente todos sus terminales y emitir por todos ellos de forma simultánea; variando la cantidad y la calidad de cotransmisores emitidos en un momento determinado; variando la velocidad y la secuencia de su liberación, y modificando las variantes de transmisores dentro de una misma familia.

Es preciso considerar el papel que desempeñan los receptores en el proceso de información. Estas moléculas adquieren esencial importancia en el estudio de la neurofarmacología, ya que buena parte de los fármacos han de actuar por su interacción con ellas. A lo largo de capítulos anteriores, y en el presente, se hace amplia referencia a la clasificación en tipos y subtipos de receptores sensibles a un neurotransmisor determinado, como medio de entender ciertas peculiaridades de afinidad y acción de fármacos agonistas y antagonistas. La homodimerización (interacción entre dos receptores idénticos) cuando son activados por un ligando es un fenómeno bien conocido de los receptores con actividad intrínseca tirosincinasa (RTK) (v. cap. 3). Esta realidad es mucho más diversa y amplia y adquiere su plena expresión en la transmisión del SNC. Por una parte, existen también homodímeros de receptores GPCR (v. cap. 3, apartado II). Esta dimerización puede realizarse entre: *a)* subtipos distintos de receptores GPCR; *b)* receptores GPCR completamente diferentes; *c)* receptores GPCR y receptores RTK, y *d)* receptores GPCR y RTK con receptores asociados a canales iónicos. Por último la asociación puede ser entre dos o más unidades receptoriales, una realidad que se denomina *receptor mosaico*, y puede interactuar adicionalmente con otras proteínas.

Los receptores mosaico son complejos oligoméricos de alto peso molecular, situados en la membrana celular, que responden a los ligandos activadores de sus respectivas unidades receptoriales en función de su composición (tipos de receptores que los conforman), la ubicación de cada unidad en el espacio dentro del mosaico (topología), y el orden en que cada unidad es activada. La interacción final entre las diversas unidades puede ser positiva (agonista) o negativa (antagonista).

En razón de lo expuesto, resulta imprescindible conocer los principales *sistemas neuroquímicos* del SNC. Ello requiere identificar tanto los grupos neuronales que poseen un determinado neurotransmisor o neuromodulador y sus proyecciones, como localizar y tipificar los receptores específicos tributarios de dicho transmisor.

En los apartados sucesivos se revisan, de forma muy resumida y sin pretender abarcar todos, los principales sistemas de neurotransmisión por monoaminas, aminoácidos y neuropéptidos, y se hace una breve referencia a otros sistemas, como los purinérgicos, los neuroesteroides y el óxido nítrico. Existen ya detallados volúmenes en los que se expone exhaustivamente la anatomía neuroquímica del SNC. Por último, y aunque no se trate propiamente de neurotransmisores, se añade una breve descripción de los factores de crecimiento y diferenciación neural, porque son sustancias de interacción neuronal de indudable trascendencia para comprender la existencia de tan rica variedad de células nerviosas y sus conexiones, sus posibilidades de desarrollo, mantenimiento y regeneración, y su implicación en la patología del sistema nervioso.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Existe un lógico deseo de correlacionar una vía neuroquímica concreta con una función fisiológica nerviosa determinada y específica. Cada vez se conocen mejor aunque las dificultades son múltiples ya que ningún sistema neurotransmisor actúa de forma aislada sino en interacción múltiple con otros muchos sistemas. Algunos de ellos, especialmente de carácter monoamínico, tienen una disposición estructural que les permite influir sobre amplias áreas corticales y dispersos núcleos cerebrales, llegando a ser considerados *sistemas de modulación difusa*. No es de extrañar, por lo tanto, que repetidas veces estén implicados en funciones que exigen la participación conjunta de varios sistemas cerebrales. En estados funcionales como la vigilia, la atención, la memoria o el estado de fondo que mantiene un determinado tono afectivo, es posible que dichos sistemas de modulación difusa contribuyan a mantener una actividad de base estable que sirva de fundamento para que ese estado funcional se pueda desarrollar. Pero sobre esta actividad basal, los demás sistemas neuroquímicos de localización más restringida modularán y modificarán la actividad de base, originando así la rica tonalidad con que se expresan las múltiples funciones del cerebro.

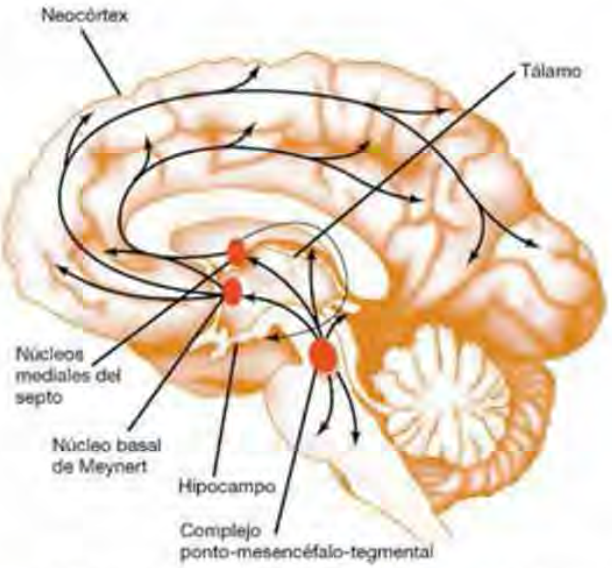


Figura 25-1 Principales sistemas colinérgicos en el cerebro humano. El originado en el telencéfalo basal (núcleo de Meynert y núcleos mediales del septo) proyecta de forma muy extendida a la corteza cerebral y al hipocampo. El complejo pontomesencefalotegmental proyecta al tálamo, el mesencéfalo y los núcleos del tronco cerebral.

II. Sistemas monoamínicos

1. Sistema colinérgico

Los mecanismos de síntesis y transmisión de acetilcolina, y sus receptores, se explican en el capítulo 14. Entre las vías colinérgicas más importantes en el SNC destacan las siguientes:

a) *Proyecciones desde los núcleos telencefálicos magnocelulares hasta la corteza cerebral*. La fuente principal de las proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral se halla en un grupo extenso de células telencefálicas basales próximas al *globus*, formando el denominado núcleo basal de Meynert. También se encuentran células colinérgicas en otros núcleos basales, como la rama vertical de la banda diagonal de Broca, el núcleo entopeduncular, el putamen ventral y la formación reticular mesencefálica (fig. 25-1). Sus proyecciones colinérgicas inervan áreas corticales diferentes, si bien la distribución topográfica de los patrones de proyección es compleja y presenta abundantes superposiciones. Aunque la proyección de cada sistema celular, considerada como un todo, tiene una distribución extensa, la proyección de cada célula en particular se limita a un área bien circunscrita y determinada.

b) *Vía septohipocámpica*. Tiene su origen en neuronas del *septum* medial y del núcleo del tracto diagonal de Broca, y proyecta a lo largo de las fimbrias hasta el hipocampo en sus áreas CA2 y CA3, y en la región hiliar del área dentada.

c) *Neuronas colinérgicas intrínsecas en el estriado, la corteza y el hipocampo*. El caudado y el putamen son los núcleos del SNC más ricos en acetilcolina y en receptores muscarínicos; el *globus pallidus*, en cambio, carece de elementos colinérgicos. Las neuronas son intraestriatales de axón corto y su actividad está modulada, en parte, por vías descendentes activadoras de origen cortical (quizá glutamatérgicas) y por la vía dopaminérgica de origen nígrico (v. cap. 30); sin embargo, numerosas neuronas colinérgicas no reciben aferencias dopamínicas. La corteza cerebral contiene neuronas colinérgicas intrínsecas, que corresponden aproximadamente al 30% de contenido total en términos de colinoacetil transferasa cortical. Son de naturaleza interneuronal y algunas de ellas incluyen acetilcolina junto con el péptido intestinal vasoactivo (VIP). También el hipocampo incorpora neuronas colinérgicas intrínsecas, si bien su topografía no se encuentra aún suficientemente caracterizada.

d) *Complejo pontomesencefalotegmental*. Los grupos celulares se encuentran en el mesencéfalo caudal y en el tegmento pontino rostral: núcleos tegmentales pedunculopontino y dorsolateral, y núcleo parabigémino. Proyectan al *tectum* (sobre todo el tubérculo cuadrigémino superior), tálamo, globo pálido, núcleo interpeduncular, *locus coeruleus*, núcleos del rafe, núcleos cerebelosos profundos, formación reticular y núcleos motores de los pares craneales (III-VII y IX-XII).

e) *Neuronas de los núcleos motores craneales y espinales* que inervan músculos, y neuronas de los núcleos parasimpáticos y simpáticos craneales y espinales que son origen de fibras preganglionares.

Los *receptores muscarínicos* se distribuyen a lo largo de la profundidad de la corteza cerebral, con densidades ligeramente más altas en las láminas externas (I-III) que en las internas (IV-VI), si bien existen algunas excepciones (corteza visual primaria y corteza entorrina media. A lo largo de la corteza predomina el subtipo de receptores muscarínicos M_1 sobre el M_2 (el 70% frente al 30%), aunque esta predominancia es menos marcada en las láminas profundas que en las superficiales. En cuanto a la amígdala, presenta una densidad importante de receptores muscarínicos, en su mayor parte del tipo M_1. El hipocampo se halla densamente poblado de receptores muscarínicos M_1 y M_2. La localización de los receptores M_2 y M_4 es eminentemente presináptica, como auto- o heterorreceptores. Los estratos del área CA1 que corresponden al árbol dendrítico de las células piramidales y granulares (estratos *oriens* y *radiatum* en la rata, y *oriens* y piramidal en el hombre) son, junto con la lámina molecular del área dentada, las zonas más ricas en receptores muscarínicos en el hipocampo. Más del 80% de los receptores muscarínicos hipocámpicos son del subtipo M_1. Hay también receptores M_2 en la médula espinal donde, junto con los M_4, pueden contribuir a la transmisión y control del dolor. Los receptores M_3 se encuentran abundantemente expresados en el hipotálamo y parecen estar implicados en la regulación del apetito. Los receptores M_5 están poco representados en el SNC pero se aprecian en el endotelio de arterias y arteriolas cerebrales.

Los *receptores nicotínicos* (RCN) se encuentran también ampliamente distribuidos por el SNC. Su riqueza y complejidad derivan de la variedad de combinaciones de sus numerosas subunidades que componen el canal/receptor. Al igual que los de la placa motriz en el músculo estriado, poseen cinco subunidades, pero difieren de ellos en la naturaleza de estas subunidades. Se han detectado al menos 12 genes diferentes que codifican las subunidades α_2 a α_{10} y β_2 a β_4. A la diversidad estructural se suma la diversidad de localización: a) presináptica, cuya activación favorece la liberación Ca^{2+}-dependiente del neurotransmisor ubicado en esa terminación (demostrado para acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato, GABA), frecuentemente mediada por α_7; b) postsináptica que origina una excitación rápida de la neurona; c) no sináptica que recibe la activación de la acetilcolina «derramada» y difundida desde un sitio más distante de donde se encuentra el receptor, y modula de ese modo la excitabilidad de la neurona.

Los RCN, además de ser afectados por moléculas agonistas y antagonistas clásicas, pueden ser modulados positiva o negativamente de forma alostérica. Por ejemplo, los esteroides y neuroesteroides modulan el $\alpha_4\beta_2$; diversas moléculas modulan el α_7. El hipocampo recibe abundante inervación colinérgica del complejo *septum*-banda diagonal, conectando con las células piramidales, granulares e interneuronas. Predominan RCN que expresan α_7, α_4 y β_2 pero también hay otras subunidades. La corteza cerebral recibe inervación colinérgica de los ganglios basales y núcleos telencefálicos. El RCN más abundante es el $\alpha_4\beta_2$. El importante sistema dopaminérgico mesoestriatal de la sustancia negra compacta y del área tegmental ventral recibe influencias masivas de carácter glutamatérgico y gabaérgico, así como aferencias colinérgicas que nacen en el tegmentum pedunculopontino y tegmentum pontino y van a activar RCN α_7 sobre terminaciones presinápticas glutamatérgicas y RCN β_2 situados en neuronas GABA. Las propias neuronas dopaminérgicas expresan RCN con subunidades α_4-α_7 y β_2-β_3, con muy diversas combinaciones, tanto en el soma como en las terminaciones dopaminérgicas que proyectan al estriado o al núcleo *accumbens*. Esto tiene importancia en relación con mecanismos de adicción nicotínica.

1.1. Papel funcional

El sistema colinérgico, por su disposición estructural, pertenece al grupo de los sistemas de modulación difusa. Las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal y del pontomesencéfalo, a través de sus proyecciones directas a la corteza y de sus conexiones talámicas, desempeñan un papel importante en el funcionamiento del sistema reticular activador ascendente, elemento fundamental para mantener un tono general de alerta o de vigilia; al mismo tiempo, facilita la excitabilidad de la corteza y modula el procesamiento sensorial. Parece que participa igualmente en algunos estados de sueño como, por ejemplo, la iniciación de la fase de sueño denominada REM (*Rapid Eye Movement;* v. cap. 27).

Una de las funciones más estudiadas ha sido la participación de los sistemas colinérgicos en los procesos de memoria y aprendizaje. Son muy diversos los tipos de memoria y, consiguientemente, las estructuras cerebrales que intervienen en su procesamiento; lo mismo se puede afirmar de las formas de aprendizaje (v. cap. 34). El sistema colinérgico, en especial el que se origina en los núcleos basales telencefálicos (núcleo de Meynert), ejerce una influencia notable en algunos de estos procesos, bien directamente, bien indirectamente al facilitar los sistemas de atención. La pérdida de esta función contribuye a las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 34).

2. Sistema noradrenérgico

En el capítulo 16 se detallan los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina. Las neuronas que sintetizan noradrenalina se encuentran en las regiones tegmentales de la protuberancia y el bulbo, en núcleos numerados de A1 a A7. Desde allí proyectan a todo el SNC, alcanzando terminaciones desde la corteza hasta la médula espinal (fig. 25-2). Además de conectar con elementos neuronales, las fibras inervan también algunos vasos cerebrales, si bien la mayoría de ellos reciben la inervación

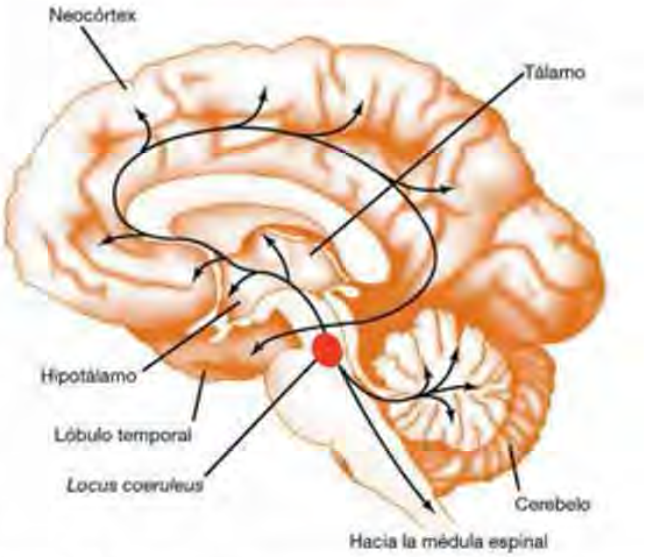


Figura 25-2 El sistema noradrenérgico de proyección difusa que se origina en el *locus coeruleus* alcanza áreas muy extensas y distantes de todo el sistema nervioso central, incluida la médula espinal.

noradrenérgica de los ganglios cervicales simpáticos (v. capítulo 13). Aunque de forma algo simplificada, se distinguen dos grandes vías: la noradrenérgica dorsal, que nace del *locus coeruleus,* y la noradrenérgica ventral, que se origina en varios núcleos pontinos y bulbares.

La *vía noradrenérgica dorsal* nace en el *locus coeruleus,* asciende en posición ventrolateral hasta la sustancia gris periacueductal, entra en el hipotálamo, llega al *septum* y penetra en el cíngulo. A lo largo del recorrido emite terminaciones a múltiples núcleos del mesencéfalo (sustancia gris central, núcleo dorsal del rafe y tubérculos cuadrigéminos), del diencéfalo (varias áreas talámicas, por la estría medular a los núcleos habenulares y abundantes núcleos del hipotálamo) y del telencéfalo (núcleos laterales, central y basal de la amígdala, sustancia innominada, hipocampo, áreas corticales cingulada, retroespinal y entorrinal, y todo el neocórtex). Teniendo en cuenta que el *nucleus coeruleus* de cada lado contiene en el ser humano 15.000-20.000 neuronas, se deduce que muchas de ellas han de mostrar un intenso grado de colateralización. Los axones noradrenérgicos se distribuyen por todas las regiones y capas del neocórtex, de forma que una célula del *locus coeruleus* puede llegar a inervar toda una lámina en dimensión anteroposterior, desde la corteza occipital hasta la frontal. De ello se deriva la gran capacidad que este sistema posee para modular la actividad neuronal de manera sincrónica a lo largo del neocórtex.

En términos generales, la densidad de terminaciones noradrenérgicas es máxima en el neocórtex que rodea la cisura central y disminuye conforme se desplaza bidireccionalmente hacia los polos frontal y occipital, pero, dentro de cada región, existen ciertas diferencias tanto en lo que se refiere a la distribución laminar exacta como a la densidad de inervación con terminales noradrenérgicos.

El *locus coeruleus* proyecta también al cerebelo (tanto a la corteza como a los núcleos centrales) y, en sentido descendente, a algunos núcleos del tronco cerebral y la médula espinal (tanto a las astas anteriores como posteriores).

La *vía noradrenérgica ventral* se origina en los grupos bulbares A1 y A2, pontinos A5 y A7, que se encuentran inmersos en la formación reticular. Proyecta al mesencéfalo, masivamente al hipotálamo en sus diversos núcleos (sobre todo dorsomedial, periventricular, infundibular, supraóptico, paraventricular y capa interna de la eminencia media) y al telencéfalo (área preóptica y núcleo de la estría terminal). Hay fibras descendentes que, partiendo de estos mismos núcleos, llegan a centros bulbares y a núcleos de las astas anteriores, posteriores e intermediolaterales de la médula.

En el SNC se encuentran representados todos los subtipos de receptores adrenérgicos descritos en el capítulo 16. La corteza cerebral muestra una gran abundancia de α_1 y α_2-adrenoceptores. Los receptores α_{1A} se ven en la corteza cerebral y cerebelo, los α_{1D} en la corteza cerebral, los α_{2A} en *locus coeruleus* e hipocampo, los α_{2B} en el tálamo, y los α_{2C} en el hipocampo y bulbo olfatorio. Los α_1 se encuentran en todas las láminas, pero son particularmente abundantes en la lámina V, seguida de la I, mientras que los α_2 se hallan más en las láminas I y III. La presencia de los α_2 tiene especial significado funcional, ya que son mayoritariamente presinápticos y su activación controla la liberación de noradrenalina. De los β-adrenoceptores, los β_1 abundan especialmente en la corteza cerebral e hipotálamo, y los β_2 en cerebelo, hipocampo, corteza cerebral y bulbo olfatorio.

2.1. Papel funcional

El *locus coeruleus* es, quizás, el núcleo que con mayor rigor cumple los requisitos para ser considerado el origen de un sistema de modulación difusa, ya que un número relativamente escaso de neuronas proyecta de forma amplísima a un gran número de áreas corticales y núcleos cerebrales. El sistema noradrenérgico parece que también influye sobre el sistema de alerta y vigilancia, pero no en un sentido difuso, sino más selectivo, más dirigido a mantener procesos de atención, filtrando, al mismo tiempo, información sensorial que puede ser distractora. Asimismo, el sistema interviene en actividades fásicas englobadas en respuestas intensas ante estímulos con un alto contenido personal: emociones de diverso tono, tanto aversivo (ira o agresión; v. cap. 34) como gratificante (afecto), estímulos estresantes, etc. En estas respuestas se implican, además, núcleos encefálicos que regulan respuestas del sistema nervioso autónomo. Participa también en la regulación de los mecanismos que intervienen en los procesos de alimentación (hambre, saciedad, etc.; v. cap. 55).

3. Sistema adrenérgico

Tiene una distribución mucho más restringida. Existen dos complejos (C1 y C2) celulares en el bulbo y la protuberancia: el C1 es la prolongación rostral del noradrenérgico A1 y se encuentra en la porción ventrolateral del bulbo; el C2 se localiza sobre todo en el complejo dorsal del vago y en el núcleo del tracto solitario; el C3 está situado algo más rostralmente que C2. El principal grupo de proyección es el C1, que emite fibras ascendentes y descendentes; las ascendentes proyectan hacia regiones periventriculares y algunos núcleos hipotalámicos y alcanzan el núcleo olfatorio; las descendentes terminan en el asta intermediolateral de la médula.

4. Sistema dopaminérgico

Los sistemas de síntesis y liberación de dopamina y sus receptores se explican en el capítulo 16. En el SNC, el sistema dopaminérgico está constituido por varios elementos de proyección, cuyas fibras son de longitud variable: largas, cortas y ultracortas (fig. 25-3):

a) *Sistema nigroestriado:* su origen está localizado en la zona compacta de la sustancia negra (A9) y, en menor grado, en A8 (formación reticular mesencefálica), y proyecta amplísimamente al caudado y al *putamen*, donde forman una red densa de terminaciones.

b) *Sistema mesolímbico:* nace principalmente en A10 (área tegmental ventral) y se distribuye por el sistema límbico con excepción del hipocampo: núcleo *accumbens*, tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, *septum* lateral y núcleo intersticial de la estría terminal.

c) *Sistema mesocortical:* se encuentra muy desarrollado en la especie humana. Desde los núcleos A9 y A10 proyecta hasta las cortezas motoras, premotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensoriomotoras y de asociación. Además las terminaciones dopaminérgicas se extienden a las cortezas prefrontal, cingular anterior, insular, piriforme, perirrinal y entorrinal y, más probablemente, a la corteza visual. Dentro de la corteza, las terminaciones son más abundantes en la lámina I, en todas las láminas de las cortezas agranulares (p. ej., motora) y en las láminas I y V-VI de las granulares (p. ej., somatosensorial y asociativas).

d) *Vías cortas:* son la tuberohipofisaria, que nace en el hipotálamo ventral tuberobasal e inerva la eminencia media y el lóbulo intermedio de la hipófisis, y la incertohipotalámica, que conecta el hipotálamo dorsal y posterior con los núcleos laterales septales. También existen pequeñas vías en el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del tracto solitario y la sustancia gris periacueductal.

e) *Vías ultracortas:* se encuentran en la capa nuclear interna de la retina, como células amacrinas, y en las neuronas periglomerulares del bulbo olfatorio.

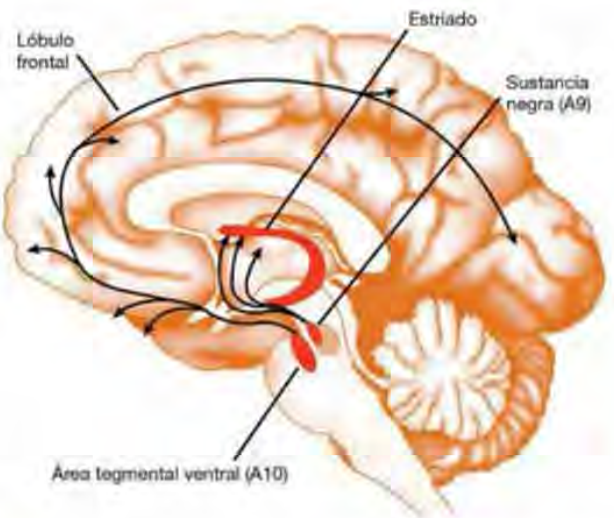


Figura 25-3 Sistemas dopaminérgicos de proyección difusa que se originan en el mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) y proyectan al estriado, el sistema límbico y la corteza cerebral.

En el capítulo 16, quedaron caracterizados los diversos receptores dopaminérgicos D_1 a D_5. En la especie humana, predominan a todo lo largo del cerebro, salvo excepciones, los D_1 sobre los D_2. Dentro de la subfamilia D_1/D_5, los receptores D_1 predominan en el cerebro. Su mayor densidad se encuentra en las áreas donde termina el sistema nigroestriado y mesolímbico —caudado, putamen, núcleo *accumbens*, tubérculo olfatorio y sustancia negra—; niveles menores se aprecian en el pálido medial, núcleo entopeduncular, hipocampo y algunos núcleos de la amígdala y diversas áreas corticales que reciben abundante inervación dopaminérgica. Los receptores D_5 son muy escasos y se encuentran principalmente en el hipotálamo, hipocampo y núcleo parafascicular del tálamo.

En la subfamilia D_2 a D_4, los receptores D_2 se encuentran principalmente, al igual que los D_1, en los lugares a donde proyectan las vías nigroestriada y mesolímbica, antes indicadas. Se aprecian también en el núcleo central de la amígdala, septo lateral, tubérculo cuadrigémino superior, capa molecular del hipocampo y corteza entorrinal. En la hipófisis anterior, los receptores D_2 se encuentran en las células lactotrofas (v. cap. 50). El receptor D_3 se encuentra localizado en neuronas de los islotes de Calleja, núcleo *accumbens* anterior, tubérculo olfatorio, núcleo del lecho de la estría terminal y la capa molecular de algunos lóbulos del cerebelo. El receptor D_4 se localiza principalmente en la corteza frontal, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, núcleo *accumbens* y amígdala, y no existe prácticamente en el núcleo estriado.

Las neuronas dopaminérgicas poseen abundantes autorreceptores situados en las terminaciones nerviosas y en el soma y las dendritas, de naturaleza D_2 preferentemente. La activación de los autorreceptores provoca inhibición de la liberación de dopamina y reducción de la actividad espontánea de la neurona como consecuencia de la apertura de canales de K^+.

4.1. Papel funcional

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales están íntimamente relacionados con procesos en los que el movimiento y la ejecución de tareas constituyen un elemento clave. En primer lugar, el sistema nigroestriado es esencial en la especie humana para que el movimiento sea realizado de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motóricos bien establecidos (v. cap. 30). En esta acción participan probablemente de forma conjunta la activación de receptores D_1 y D_2; se ha propuesto la existencia de una sinergia entre ambos subtipos, aunque la activación o el bloqueo aislados de cada uno de ellos pueden provocar respuestas independientes.

El sistema mesolímbico interviene abundantemente en todos aquellos procesos en que la motivación forma parte esencial de la conducta, sea esta fisiológica para atender a las necesidades elementales del individuo y de la especie, o patológica creada por la hiperestimulación del sistema (p. ej., la drogadicción; v. cap. 33).

A pesar de la indudable eficacia de los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia (v. cap. 31), se desconoce todavía el papel de los sistemas dopaminérgicos en esta enfermedad y, *a contrario sensu*, en las funciones fisiológicas que mantienen estos sistemas en situación normal. Los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico probablemente contribuyen a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento, la conducta social de apego y demás funciones que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y en otras situaciones patológicas (v. también cap. 34, apartado II).

5. Sistema serotonérgico

La síntesis y liberación de serotonina (5-HT) y sus receptores se explican en el capítulo 20. Dentro del SNC, los núcleos originarios de este sistema se encuentran en la región medial y paramedial, a lo largo del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo, en los denominados núcleos del rafe. Han sido numerados de B1 a B9 (fig. 25-4).

Las principales vías son las siguientes:

a) La gran vía serotonérgica ascendente *ventral:* nace principalmente en los núcleos B6 y B8, que forman parte del núcleo central superior de Bechterev, y en el B7 localizado sobre todo dentro del núcleo dorsal del rafe. En su curso a través del mesencéfalo emite proyecciones al núcleo interpeduncular y la sustancia negra; otras llegan a los núcleos habenulares y los centros talámicos medial, parafascicular y de la línea media; hay fibras que alcanzan el hipotálamo lateral, el cuerpo mamilar, el núcleo caudado, el putamen y el neocórtex. Delante del hipotálamo, la vía ascendente ventral se divide en varias proyecciones que alcanzan buena parte del cerebro límbico: *α)* la región preóptica, el *septum*, el tubérculo olfatorio y el neocórtex frontal; *β)* por el asa peduncular, el núcleo de la banda diagonal de Broca, la amígdala y la corteza entorrina; *γ)* el núcleo *accumbens* y las partes anteriores del caudado y el putamen, y *δ)* a lo largo del cíngulo, hasta el hipocampo.

b) La vía serotonérgica ascendente *dorsal:* se forma en los grupos celulares B3 que forman parte del núcleo magno del rafe, B5 en los núcleos pontinos del rafe y B6. Proyectan hacia la sustancia gris central mesencefálica y el área hipotalámica posterior. Hay fibras que alcanzan también la superficie ependimaria de los ventrículos cerebrales y los plexos coroideos.

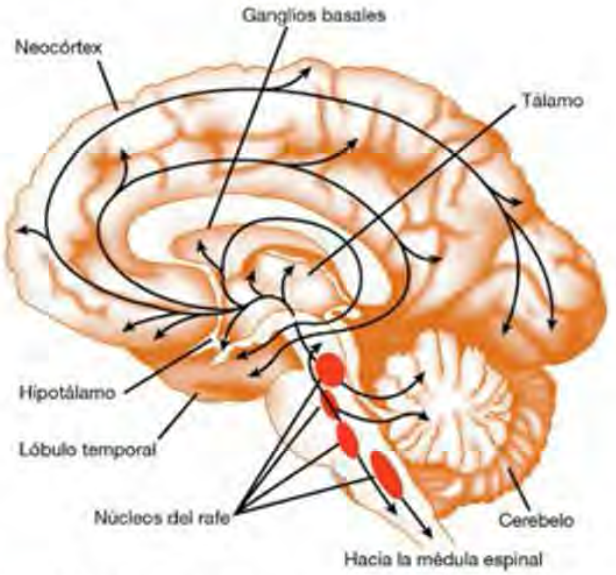


Figura 25-4 Los sistemas serotonérgicos originados en los núcleos del rafe proyectan extensamente a todo el sistema nervioso central, incluida la médula espinal.

c) La vía serotonérgica que, saliendo de los núcleos B5 y B6, proyecta hacia la corteza cerebelosa y los núcleos profundos del cerebelo.

d) La vía descendente propiobulbar: desde los núcleos B6 a B8 y B3 a B5 proyecta a otros núcleos del tronco: *locus coeruleus*, formación reticular bulbar y pontina, núcleo tegmental dorsal y complejo olivar.

e) La vía descendente bulboespinal: desde los núcleos B1 a B3 sigue un curso descendente por los cordones anteriores y laterales de la médula, para terminar en las astas anteriores y posteriores de la médula y en el núcleo intermediolateral.

La inervación serotonérgica de la corteza cerebral y del hipocampo se origina en el núcleo dorsal y en el mediano del rafe. Existen marcadas diferencias en los patrones de inervación entre unas regiones y otras del neocórtex. Las terminaciones serotonérgicas se distribuyen por todo el campo cortical, existiendo la mayor densidad a la altura de la corteza visual. La corteza sensitiva primaria recibe también una densa aferencia serotonérgica en todas las capas, pero la inervación de la corteza primaria motora muestra baja densidad. Las proyecciones de las vías ventral y dorsal que alcanzan la corteza cerebral se superponen; pero en sus núcleos de origen las neuronas están bien organizadas y agrupadas en zonas particulares que envían sus axones a áreas específicas del cerebro. Además, las neuronas del rafe envían sus colaterales a áreas cerebrales que se encuentran funcionalmente relacionadas (p. ej., amígdala/hipocampo, sustancia negra/caudado). Esta inervación organizada por parte de las neuronas del rafe significa que grupos concretos de neuronas ejercen funciones independientes, con un origen y una proyección específicos. No se trata, pues, de una función no selectiva o generalizada, sino bien determinada y específica.

En el hipocampo, la inervación alcanza todas las regiones. La densidad es alta en la capa molecular del subículo y de CA1, y en el *stratum* molecular y radiado de CA3. Existe también una lámina densa de terminaciones serotonérgicas en el hilio dentado adyacente a la capa granular.

La abundante y extensa presencia de muy variados tipos y subtipos de receptores serotonérgicos en el SNC, clasificados y explicados en el capítulo 20 (v. tabla 20-3), dota al sistema de una riquísima capacidad de modulación de funciones neurales muy diversas. En el cerebro humano, el subtipo de receptor 5-HT_{1A} presenta las densidades más altas en las regiones corticales y límbicas (corteza cerebral, hipocampo, corteza entorrinal, *septum*, amígdala), adoptando una posición postsináptica. También

se encuentran en otras áreas troncoencefálicas de gran interés para las funciones vegetativas, así como en neuronas serotonérgicas de los núcleos del rafe, en donde se comportan como autorreceptores somatodendríticos implicados en la autorregulación funcional negativa de la actividad serotonérgica neuronal.

Se consideró que los receptores 5-HT_{1B} (de roedores) y 5-HT_{1D} (de la especie humana y otras especies) eran iguales. El receptor 5-$HT_{1Dβ}$ humano es equivalente al 5-HT_{1B} del roedor, y el 5-$HT_{1Dα}$ humano es considerado 5-HT_{1D} del roedor. El receptor 5-HT_{1B} está ampliamente localizado en los ganglios basales, especialmente en *globus pallidus* y la sustancia negra, y también en la corteza prefrontal; se encuentran en terminaciones presinápticas en donde regulan la liberación de otros neurotransmisores. Hay receptores 5-HT_{1B} postsinápticos situados en arterias cerebrales y meníngeas cuya activación produce vasoconstricción, y receptores presinápticos situados en terminales nerviosos que inervan los vasos, cuya activación inhibe la liberación de transmisores flogógenos inhibiendo así la inflamación neurógena y la extravasación de plasma en los vasos de la duramadre. El receptor 5-HT_{1D} se encuentra en ganglios basales (*globus pallidus,* caudado/putamen, sustancia negra), rafe dorsal y locus coeruleus, y están situados en terminales axónicos de neuronas serotonérgicas y no serotonérgicas, por lo que pueden controlar la liberación de 5-HT por parte del rafe dorsal. Se ha propuesto que la inflamación neurógena y la nocicepción del trigémino están bajo el control de estos receptores 5-HT_{1D}.

En contraste con la amplia distribución regional de los receptores de la categoría 5-HT_1, los receptores 5-HT_{2A} se encuentran ubicados de forma postsináptica y de forma muy abundante en la corteza cerebral, especialmente en las áreas frontales, y en el claustro, una región conectada con la corteza visual. Dentro del sistema límbico, el hipocampo contiene densidades bajas de estos receptores, y en cuanto a la amígdala, la presencia de los receptores 5-HT_2 ocupa un rango intermedio, con una ligera predominancia en el núcleo lateral.

El receptor 5-HT_{2B} en el SNC se expresa en el cerebelo, la corteza cerebral, la amígdala, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y la retina. Los receptores 5-HT_{2C} abundan en las células epiteliales de los plexos coroideos. También están presentes, con menos densidad, en diversos núcleos del cerebro límbico y en núcleos asociados con el movimiento.

Los receptores 5-HT_3 se distribuyen abundantemente en el sistema nervioso autónomo y entérico, localizados en las terminaciones nerviosas de carácter sensitivo. Pero también están en el SNC, preferentemente en el área postrema, la corteza entorrinal, la amígdala, los núcleos del tronco cerebral (núcleo del tracto solitario y los núcleos sensoriales del vago y del trigémino) y la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal. Su presencia es muy escasa, en cambio, en la corteza cerebral (neuronas GABA), cuerpo estriado, área tegmental ventral (neuronas DA) y diencéfalo. El bloqueo farmacológico de estos receptores se trata en los capítulos 20 y 43.

Los receptores 5-HT_4 se encuentran situados también en el sistema nervioso periférico (muy especialmente en el sistema entérico; v. cap. 43) y en el SNC; su densidad es alta en el pálido, el tubérculo olfatorio, la sustancia negra y el núcleo caudado, y menor en el hipocampo y la corteza cerebral. El 5-HT_6 se encuentra en el estriado, el núcleo *accumbens,* el tubérculo olfatorio, el hipocampo y la corteza cerebral. El 5-HT_7 se encuentra en baja densidad en la corteza, el *septum,* el tálamo, el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo.

5.1. Papel funcional

El sistema serotonérgico desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del tono interno afectivo y del tono vital, de forma que las alteraciones del sistema en su proyección cortical y límbica pueden ser responsables de los trastornos depresivos, ciertas formas de ansiedad, cuadros obsesivo-compulsivos, ideación suicida (v. cap. 32), o de la agresividad expresada consigo mismo o hacia otras personas (v. cap. 34).

Las proyecciones hipotalámicas regulan la secreción hipotálamo-hipofisaria, así como los sistemas que controlan la ingesta de alimentos (v. cap. 55). Los sistemas mesencefálicos y troncoencefálicos de proyección espinal participan en el control de diversas funciones, entre las que destacan la regulación del vómito (v. cap. 43), la transmisión nociceptiva (v. fig. 26-3) y los ritmos circadianos de sueño y vigilia. Otras posibles funciones son sugeridas en la tabla 20-3.

6. Sistema histaminérgico

Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas están concentrados en el hipotálamo, en particular en el núcleo tuberomamilar, donde forman diversos grupos. Muchas de estas neuronas expresan también otros neurotransmisores (p. ej., noradrenalina, met-encefalina-Arg-Phe, glutamato, TRH, sustancia P o GABA) o enzimas relacionadas con sustancias neuroactivas (p. ej., MAO B, glutamato descarboxilasa, etc.).

Las neuronas proyectan extensamente a todo el SNC, desde la corteza cerebral hasta la médula; las proyecciones ascienden a lo largo del fascículo prosencefálico medial y la superficie ventral del hipotálamo, y descienden a través de la sustancia gris del mesencéfalo y la parte dorsal del romboencéfalo. Las terminaciones histaminérgicas se localizan, con una densidad decreciente, en hipotálamo, *septum* y tálamo, corteza cerebral, ganglios basales, complejo amigdalino, tubérculos cuadrigéminos, bulbo olfatorio, hipocampo, *tegmentum,* bulbo, cerebelo y médula espinal. Sus proyecciones, además, alcanzan a células gliales y a los vasos sanguíneos incluidos los capilares. Se han identificado también en el SNC los cuatro tipos de receptores histamínicos H_1-H_4 (v. cap. 20). La distribución de cada receptor es muy extensa por todo el SNC.

Se ha implicado al sistema histaminérgico en muy diversas funciones: estado de vigilia, diversas manifestaciones de conducta, funciones neuroendocrinas y vegetativas, modulación de la función vestibular y analgesia.

III. Sistemas por aminoácidos

1. Transmisión GABA

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es el prototipo de los aminoácidos que ejercen una poderosa función inhibidora en el SNC. Se encuentra ampliamente extendido por todo el SNC, si bien de forma irregular, desde la corteza hasta la médula espinal.

Pueden distinguirse dos tipos de proyección gabaérgica: *a)* de largo alcance, característica de la corteza cerebelosa, el *globus pallidus,* la sustancia negra *(pars reticulata)* y el núcleo reticular del tálamo, y *b)* de corto alcance, en forma de interneuronas de axón corto que actúan localmente sobre neuronas próximas. Ambos sistemas son inhibidores y controlan la actividad de sistemas excitadores, de forma que el aumento o la reducción del tono gabaérgico se traduce, respectivamente, en una disminución o un aumento de la actividad excitadora. La acción de la neurona de axón corto permite, asimismo, que su regulación se circunscriba a un grupo reducido de neuronas.

Dada la amplia distribución del sistema GABA, cualquier función del SNC —sensitivo-motriz, vigilia, memoria, atención o emoción— está sometida a la actividad equilibradora y ajustable del sistema GABA. Su eliminación general conlleva el descontrol del sistema, teniendo en las convulsiones su máxima expresión, mientras que su activación generalizada determina la depresión, también generalizada, con sueño y coma. Por el contrario, la modulación del sistema GABA en estructuras y sistemas concretos constituye la base de actuaciones farmacológicas de indudable beneficio terapéutico (v. más adelante).

La síntesis del GABA tiene lugar a partir del ácido glutámico (fig. 25-5), merced a la acción de la ácido glutámico-descarboxilasa (GAD), una enzima específica cuya actividad es el factor limitante de la síntesis. El GABA es metabolizado por la GABA-transaminasa (GABA-T) que origina semialdehído succínico y regenera el ácido glutámico a partir del ácido α-cetoglutárico; el semialdehído succínico se puede convertir en ácido succínico que entra en el ciclo de Krebs y se vuelve a formar α-cetoglutarato o se convierte en ácido γ-hidroxibutírico (GHB). La existencia de GAD constituye un importante marcador para identificar a las neuronas GABA.

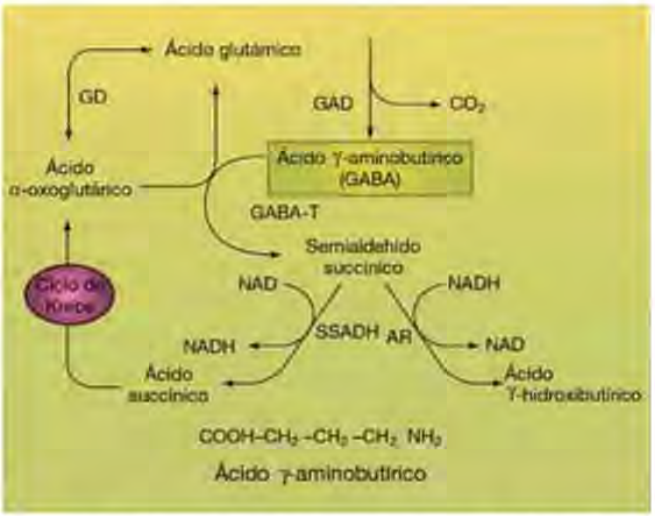


Figura 25-5 Vías de síntesis y metabolismo del GABA. AR: aldehído-reductasa; GABA-T: GABA-α-oxoglutarato-transaminasa; GAD: ácido glutámico-descarboxilasa; GD: ácido glutámico-deshidrogenasa; SSADH: semialdehído succínico-deshidrogenasa.

Tabla 25-1 Perfil de actividad sobre los receptores GABA

	$GABA_A$	$GABA_B$
Sistema efector	Canal de Cl^-	Proteína $G_{i/o}$
Agonistas		
Baclofeno	Débil	Potente
GABA	Potente	Potente
Muscimol	Potente	Débil
Antagonistas		
Bicuculina	Potente (competitiva)	Inactiva
Picrotoxina	Potente (no competitiva)	Inactiva
Penicilina	Baja potencia, bloquea ionóforo Cl^-	?

GABA: ácido γ-aminobutírico.

El GABA es liberado en la terminación nerviosa por un mecanismo exocítico dependiente de Ca^{2+}, aunque también cabe la posibilidad de que exista un mecanismo no exocítico. Al igual que ocurre con otros neurotransmisores, el GABA es recaptado en la membrana de su terminación por un sistema de transporte en que se han detectado un componente de alta afinidad y otro de baja afinidad. El transportador de alta afinidad es una glucoproteína que utiliza la energía liberada por la bomba de Na^+ para cotransportar Na^+ y Cl^- (v. cap. 3). Se han clonado dos subespecies de transportadores, el GAT-A y el GAT-B; el primero actúa en neuronas y glía, mientras que el segundo solo lo hace en neuronas.

Muchas de las neuronas GABA son neuronas de circuito local que actúan localmente sobre neuronas muy próximas, comportándose como interneuronas. Su función, pues, resulta muy precisa y concreta. En estructuras estratificadas, como las de la corteza cerebral, la cerebelosa o el hipocampo, cada capa posee sus propias neuronas GABA de circuitos locales, con una morfología propia. Numerosas neuronas gabaérgicas de la corteza cerebral y del hipocampo contienen, además, transmisores de carácter peptídico, como por ejemplo colecistocinina, somatostatina, neuropéptido Y y péptidos opioides. Es frecuente, por lo tanto, la existencia de cotransmisión en la inervación GABA, sin que se conozca todavía el papel que los péptidos pueden desempeñar como moduladores de la acción GABA.

Hay numerosas neuronas gabaérgicas en el estriado, el *globus pallidus* y la sustancia negra (zona reticulada), que conforman uno de los importantes sistemas eferentes del estriado (v. cap. 30); son neuronas GABA las células de Purkinje del cerebelo, así como algunas de las pequeñas interneuronas cerebelosas que conectan con las células de la corteza cerebelosa. Se encuentran también en el bulbo olfatorio, el núcleo cuneado, el hipocampo, el *septum* lateral, en la corteza cerebral y los núcleos vestibulares, en el asta dorsal y ventral de la médula espinal, en núcleos diferenciados del troncoencéfalo y en el hipotálamo, donde el GABA se puede comportar como neurotransmisor inhibidor o incluso ser vehiculado desde la eminencia media hacia la hipófisis.

1.1. Actividad funcional

El papel funcional del GABA, eminentemente inhibidor, puede tener lugar en múltiples sitios de la neurona, de acuerdo con el tipo de sinapsis que se establezca: inhibición presináptica y postsináptica, inhibición local (recurrente) y lateral, así como fenómenos de desinhibición cuando existen varias neuronas inhibidoras en serie. La inhibición *postsináptica* conlleva la apertura del canal de Cl^- en la membrana postsináptica con entrada masiva de este ión e hiperpolarización de la célula. Sin embargo, en la inhibición *presináptica* que se aprecia en las terminaciones de las neuronas sensoriales primarias, la activación del receptor $GABA_A$ axónico provoca un fenómeno de despolarización porque el equilibrio de Cl^- en ese caso provoca la salida del ión en lugar de la entrada; esta despolarización local de la terminación nerviosa hace que disminuya la liberación del neurotransmisor, ya que en estas condiciones de despolarización es menor la entrada de Ca^{2+}.

Los receptores sobre los que actúa el GABA son de tres tipos, A, B y C, cuya estructura molecular y sistemas efectores puestos en juego tras su activación se han descrito en el capítulo 3. El receptor $GABA_A$ está asociado al canal de Cl^- y forma parte de un magno complejo que permite la modulación alostérica de numerosos fármacos (v. figs. 3-7 y 27-3), mientras que el $GABA_B$ es un heterodímero (B_1 y B_2) que está asociado a proteínas $G_{i/o}$ que inhibe la adenilil ciclasa y, a través de ellas, a varios sistemas efectores que inhiben la entrada de Ca^{2+} y facilitan la salida de K^+ (v. tablas 3-1 y 3-3). El receptor $GABA_C$ es similar al $GABA_A$, rico en subunidades ρ y asociado también a la conductancia del Cl^-. En la tabla 25-1 se indica el perfil farmacológico de los receptores A y B.

La distribución de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ en el SNC es bastante coincidente, aunque en la mayor parte de las regiones cerebrales predomina el $GABA_A$. Son extraordinariamente abundantes en la corteza cerebelosa, en particular en las capas granular y molecular. Están ampliamente representados en el tálamo, el hipocampo, la corteza cerebral, los núcleos de la base, los núcleos del tronco y la médula espinal en sus diversas capas. Pero las subunidades que componen los receptores $GABA_A$ y sus respectivas variantes muestran una enorme variabilidad en su distribución dentro del SNC, según se ha podido comprobar con técnicas de hibridación *in situ*.

La combinación más abundante (60%) es la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Se localiza prácticamente en todas las regiones cerebrales, y su densidad es mayor en la corteza cerebral, el hipocampo, el giro dentado, el pálido, el estriado, los núcleos talámicos, el bulbo olfatorio y el cerebelo. Los receptores que contienen las subunidades α_2 y α_3 solo se expresan con alta densidad en tipos neuronales en los que la subunidad α_1 no está presente o lo está en muy baja densidad. La combinación $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ supone un 15-20% del total de receptores $GABA_A$ cerebrales. Se localiza con altos niveles de expresión en la corteza

cerebral, el hipocampo y el giro dentado, el estriado, el bulbo olfatorio, la oliva inferior, y en astas medulares anteriores y posteriores. La combinación $\alpha_5\beta_n\gamma_2$ representa un 10-15% del total y se localiza preferentemente en corteza cerebral, hipocampo, estriado, núcleo talámico reticular, cerebelo y formación reticular bulbar. La subunidad α_5 solo se expresa en cantidades relevantes en el hipocampo, donde supone el 20% de la población de receptores $GABA_A$; su bloqueo específico puede ser especialmente útil en situaciones de hiperactividad GABA en esa estructura. Téngase presente que la variabilidad en la composición de las subunidades va a tener una profunda repercusión en la afinidad de los correspondientes ligandos (GABA, fármacos como benzodiazepinas, hipnóticos, neuroesteroides, etc.) por los receptores. Todo ello se expone ampliamente en el capítulo 27.

Los receptores $GABA_C$ se hallaron primeramente en las células bipolares de la retina, y posteriormente en el núcleo caudado, tronco cerebral, protuberancia y cuerpo calloso.

La actividad funcional del sistema gabaérgico es enormemente amplia y variada como corresponde a su extraordinaria ubicuidad. Interviene en el control del movimiento, a través de las vías eferentes gabaérgicas del sistema de ganglios basales (pálido y sustancia negra; v. fig. 30-1). El control inhibidor generalizado evita o reprime la hiperactividad focal; de ahí su papel en la patogenia y control de las epilepsias (v. cap. 29). Es responsable de múltiples acciones inhibidoras circunscritas que pueden tener que ver con reducciones de función (p. ej., memoria, transmisión dolorosa y tono muscular). El incremento de la actividad gabaérgica conseguido mediante fármacos explica las acciones hipnóticas (v. cap. 27), ansiolítica y amnésica (v. cap. 27), así como la de algunos anestésicos generales (v. cap. 28), fármacos antiespásticos (v. cap. 30, apartado VIII) y antiepilépticos (v. cap. 29).

2. Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)

El GHB es un ácido graso identificado en el cerebro como derivado metabólico del GABA y neuromodulador natural del sistema nervioso. Se encuentra en terminales presinápticos junto con su enzima sintetizante, es liberado por despolarización de forma dependiente del calcio, es recaptado por un transportador específico y almacenado en vesículas, e interactúa con un receptor específico acoplado a proteínas G (receptor GHB) cuya activación inhibe la liberación de GABA. Sin embargo, la mayor parte de las acciones conseguidas a concentraciones fisiológicas o claramente farmacológicas se debe a su interacción con el receptor $GABA_B$. La activación de este receptor asociado a la vía de señalización de la adenilil ciclasa, en último término produce la activación de una corriente de entrada de K^+. Por sus distintas afinidades, a concentraciones fisiológicas (micromolar) activa el receptor GHB, mientras que a dosis farmacológicas activa también el $GABA_B$. El GHB que se une con alta afinidad al receptor GHB presináptico reduce la liberación de GABA; cuando se une al receptor $GABA_B$ postsináptico de baja afinidad inhibe su proceso de endocitosis incrementando así su disponibilidad para ser activado por el GABA. De forma adicional, concentraciones altas (farmacológicas) de GHB facilitan su conversión en GABA y la posterior activación de receptores $GABA_A$.

3. Glicina

Se considera que la glicina es el principal neurotransmisor inhibidor en el tronco cerebral y la médula espinal, mientras que el GABA lo es en regiones más superiores del SNC. De hecho, la glicina abunda particularmente en la médula espinal y más en las astas anteriores que posteriores, sobre todo en los segmentos cervicales y lumbares coincidiendo con el origen de las grandes raíces motoras y en los núcleos motores de los pares craneales. Sin embargo, existe también GABA en la médula espinal y glicina en regiones superiores del SNC.

La glicina es sintetizada en el propio organismo (no es un aminoácido esencial), pero también es recaptada por un sistema de alta afinidad en la médula y el bulbo. Aunque la glicina puede fluir de la neurona, existe un proceso de liberación provocado por la estimulación nerviosa y eléctrica, y por la alta concentración de K^+, proceso que es dependiente de Ca^{2+}.

El receptor de glicina (GlyR) y sus subtipos se han descrito en el capítulo 3. En el adulto, la isoforma α predominante es la x_1. La farmacología del receptor glicinérgico se ha desarrollado en buena parte merced a la disponibilidad de un antagonista específico, la **estricnina,** alcaloide obtenido de la semilla de *Strychnos nux vomica.* La estricnina se fija selectivamente a la isoforma α_1 y compite selectivamente en la fijación de la glicina al receptor. Por este motivo, la estricnina sirve para identificar en el SNC la existencia de los GlyR que contienen la isoforma α_1, no así la de los que contienen la α_2. En la médula espinal, los receptores están en las láminas I, II, V y VII; hay también en los núcleos bulbares y pontinos, y en menor grado en el mesencéfalo, el tálamo y la corteza.

El papel fundamental del sistema glicinérgico al parecer es el control de la sensibilidad sensorial y de la función motora. De hecho, su bloqueo con estricnina provoca hipersensibilidad a la excitación sensorial (visual, táctil o acústica) y un exceso de respuesta motora que termina expresándose en forma de convulsiones. Esta función del sistema glicinérgico se ha visto confirmada por el análisis genético de la «enfermedad del sobresalto» (hiperexplexia o enfermedad de Kok), una enfermedad genética hereditaria que consiste en que un estímulo intenso repentino de diverso carácter sensorial desencadena rigidez muscular. Muestra una mutación en el gen que codifica la subunidad α_1 del GlyR, razón por la cual disminuye la sensibilidad a la glicina y, por lo tanto, su función inhibidora sobre las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal.

4. Aminoácidos excitadores: glutamato y aspartato

El glutamato está abundantemente distribuido por todo el SNC, desde la corteza hasta la médula espinal, así como en algunos sistemas periféricos. La inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras en el SNC utilizan el glutamato como neurotransmisor. Es sintetizado a partir del α-cetoglutarato formado en el ciclo de Krebs, mediante transaminación que transfiere un grupo amino donado por un aminoácido (en el cerebro, habitualmente la alanina) bajo la acción de aminotransferasas. También se puede formar a partir de la glutamina mediante la enzima mitocondrial glutaminasa; pero esta glutamina proviene de astrocitos vecinos que, habiendo captado el glutamato liberado por la terminación glutamatérgica, lo transforman en glutamina mediante la acción de la glutamina sintetasa y posteriormente la transfieren a la terminación glutamatérgica (fig. 25-6).

El glutamato es liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} y posteriormente es captado en la membrana terminal por un transportador de alta afinidad (K_m = 10-40 μM), pero baja especificidad, ya que transporta también otros aminoácidos de carácter ácido. El transporte está asociado al gradiente electroquímico de Na^+ creado por una ATPasa-Na^+/K^+. Se asocia la entrada de 1 Glu^- y 2 Na^+ con la salida de 1 K^+ y 1 HCO_3^-. Se han clonado no menos de tres transportadores diferentes (GLAST-1, GLT-1 y EAAC-1), proteínas que poseen entre 6 y 10 segmentos transmembrana, lo que las diferencia de los transportadores de monoaminas (v. cap. 3, apartado I, B, 2.1). Su actividad reduce la concentración de glutamato en el espacio extracelular, pero en caso de isquemia, la despolarización puede invertir el sentido del transporte, elevar la concentración extracelular de glutamato y provocar un exceso de activación de receptores glutamatérgicos que puede ser neurotóxica.

Las vías nerviosas que utilizan glutamato son muy numerosas: *a)* vías descendentes largas que se originan en las células piramidales de la corteza y proyectan al estriado, sistema límbico, diencéfalo y estructuras del tronco cerebral; *b)* vías sensoriales aferentes, tanto auditivas, que van al ganglio coclear, como periféricas, que penetran en el asta posterior de la médula espinal; *c)* vías de proyección del hipocampo al septo, neuronas intraestriatales e intrahipocámpicas, fibras paralelas que llevan la información desde las células granulares del cerebelo hasta las de Purkinje, y *d)* interneuronas de la médula espinal.

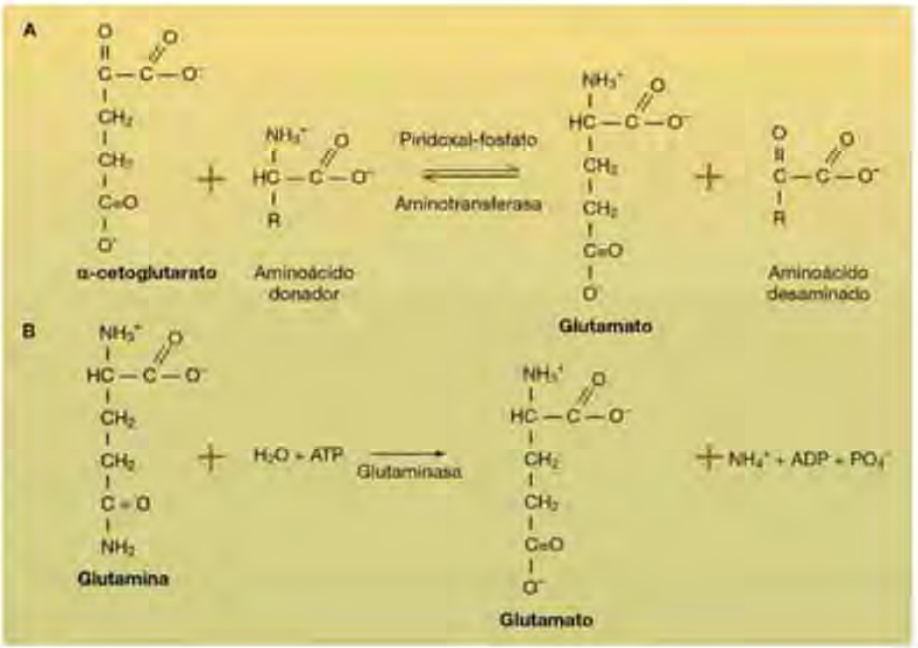


Figura 25-6 Síntesis del glutamato a partir de: **A,** cetoglutarato por transaminación, y **B,** de la glutamina (por la glutaminasa).

En el capítulo 3 (apartado I, A, 2.2) se describen los tres tipos de receptores glutamatérgicos ionotropos (AMPA, kainato y NMDA) y el metabotrópico. Todos ellos permiten el flujo de iones que despolarizan las membranas plasmáticas de las neuronas. Se encuentran distribuidos por todo el cerebro. La activación de los receptores AMPA y kainato presenta una cinética de rápida despolarización seguida de rápida desensibilización. El receptor AMPA es el que media la mayoría de los procesos de neurotransmisión de cinética rápida por glutamato; pero además de iniciar los trenes de potenciales de acción contribuye a modelar la plasticidad sináptica. Además de su estructura tetramérica por ensamblaje de una o más de sus subunidades GluA1-4 (homomérica o heteromérica; v. cap. 3), estos receptores se caracterizan por interactuar abundantemente con proteínas, muchas de las cuales están situadas en la misma membrana y son llamadas proteínas transmembrana reguladoras del receptor AMPA (TARP), como la **estragazina,** que modulan la actividad y tráfico del receptor. Los receptores kainato (KAR) no se encuentran de manera predominante en los complejos de señalización postsináptica excitadora sino que actúan principalmente como moduladores de la transmisión sináptica y de la excitabilidad neuronal. Además pueden asociarse a las vías de señalización metabotrópicas. Los KAR realizan su función mediante diversos mecanismos que incluyen la despolarización postsináptica en un conjunto de sinapsis excitadoras, la modulación presináptica tanto en la transmisión excitadora como inhibidora, el refinamiento de la fuerza sináptica durante el desarrollo, y el aumento de la excitabilidad neuronal. En conjunto, puede decirse que esta subclase de receptores está implicada en la regulación de la actividad de las redes sinápticas.

El receptor NMDA, en cambio, es permeable para Na^+, K^+ y Ca^{2+}, por lo que su activación, además de generar corrientes iónicas, generará otras acciones que son dependientes del aumento intraneuronal de Ca^{2+}: activación de la CM-cinasa II, PKC, PLA_2, activación de la NO sintasa (óxido nítrico [NOS]) e inducción de síntesis de derivados del ácido araquidónico, los eicosanoides. Además, el receptor NMDA necesita para ser activado que la región de membrana en que se encuentra sea despolarizada previamente para desplazar el bloqueo ocasionado por Mg^{2+} (v. fig. 3-9) tras la breve excitación (1 ms) de receptores AMPA y NMDA. El resultado es una corriente postsináptica excitadora (EPSC) que tiene dos componentes: el derivado de la excitación de AMPA, que se eleva y decae rápidamente, y el debido a la activación del receptor NMDA, con una elevación y caída mucho más lenta (varios cientos de milisegundos) que permite la suma temporal y espacial de otros estímulos. Su cinética es lenta, con una desensibilización más lenta que las de los otros receptores ionotropos y está sometida a la regulación de los diversos sitios moduladores que forman parte de su estructura molecular. En cuanto al receptor metabotrópico y sus diversos subtipos (de mglu1 a mglu8), por su asociación a $G_{q/11}$ o $G_{i/o}$ ocasiona la activación de numerosas cinasas y segundos mensajeros (v. tabla 3-1).

Los variados receptores glutamatérgicos están situados en la membrana de una misma neurona, de forma que la activación de los no NMDA con su consiguiente despolarización, cuando es persistente, termina por activar también el receptor NMDA y el metabotrópico, lo que provoca una amplificación en la respuesta efectora a partir de la implicación de los sistemas dependientes de Ca^{2+} (v. más adelante).

4.1. Papel funcional

La acción estimuladora del glutamato se traduce en un amplio espectro de acciones neuronales que van desde la activación mínima necesaria para mantener abierto un circuito o vía de transmisión nerviosa hasta la excitación persistente que termina por manifestarse en una actividad patológica.

La *actividad fisiológica* puede ser: *a)* la que se transmite en condiciones normales o fisiológicas en forma de potenciales excitadores (EPSP) tras excitación de receptores no NMDA, y *b)* la actividad que se conoce como *potenciación a largo plazo* (LTP), estudiada principalmente en el hipocampo, pero presente también en otras estructuras, en las que se implican ya receptores NMDA y metabotrópicos. La LTP es un fenómeno que se caracteriza por el hecho de que una estimulación aferente breve y de alta frecuencia provoca un aumento prolongado (minutos u horas) de los potenciales excitadores postsinápticos. En este proceso, que es claramente dependiente de Ca^{2+}, intervienen mecanismos tanto presinápticos como postsinápticos (fig. 25-7). La intensa estimulación aferente favorece la abundante liberación de glutamato que activa receptores AMPA y kainato, receptores NMDA (directamente o previa despolarización local provocada por la abertura del canal asociado al receptor AMPA) y receptores metabotrópicos. La activación de receptores NMDA facilita la entrada de Ca^{2+} y la consiguiente activación de CaMKII y otras cinasas, mientras que la activación del receptor metabotrópico activa la fosfolipasa C (PLC), con nueva activación de cinasas (muy especialmente la PKC) y la PLA_2 con liberación de ácido araquidónico (v. cap. 3, apartado II, 2.3). Las cinasas, entre otras funciones, fosforilarán receptores AMPA y NMDA, lo que refuerza su presencia y su función. Además, la CaMKII puede activar la NO sintasa y facilitar la liberación de NO que sale al espacio sináptico, penetra en la terminación presináptica y facilita la liberación de más glutamato. Lo mismo ocurre con los derivados prostanoides del ácido araquidónico que son liberados y estimulan receptores a nivel presináptico. De esta manera, se

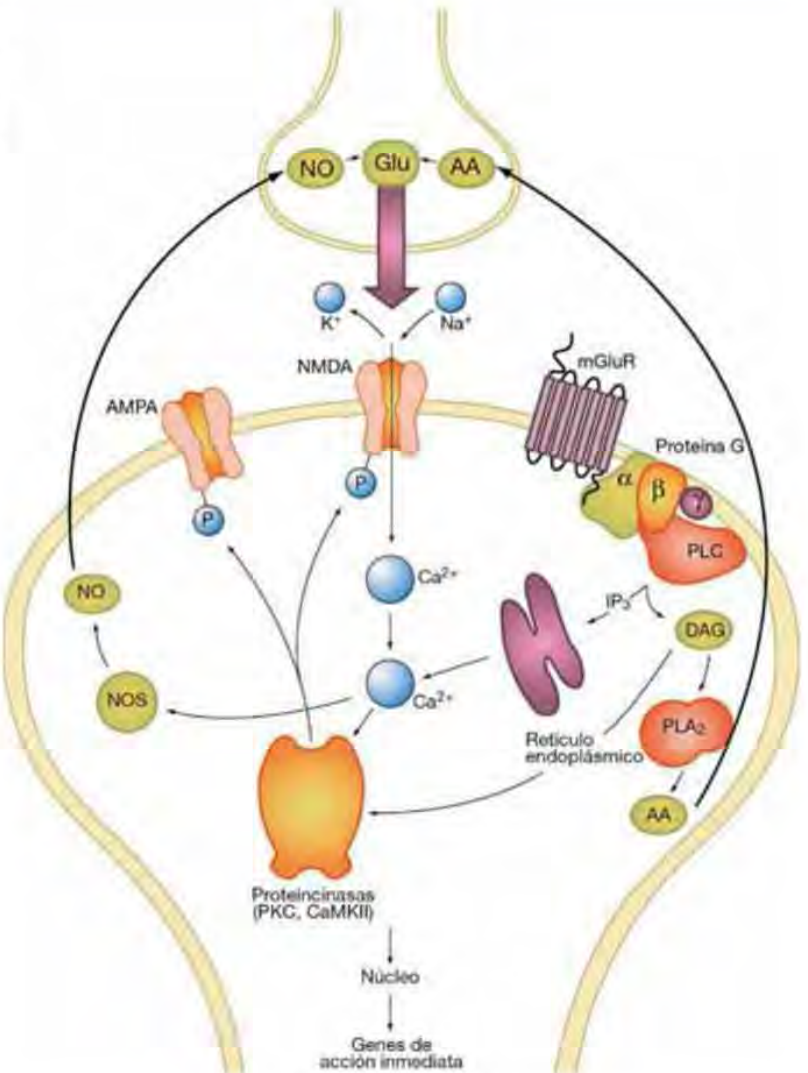


Figura 25-7 Mecanismos implicados en la potenciación a largo plazo (LTP) a partir de la activación de receptores glutamato (AMPA, NMDA y metabotrópicos). El Ca^{2+} moviliza diversas cinasas que mantienen funcionantes a los receptores glutamato y activan genes de acción inmediata. Se forman mensajeros con posible acción retrógrada (NO: óxido nítrico; AA: ácido araquidónico) sobre la terminación presináptica.

crean las condiciones para que exista un aumento persistente de transmisión sináptica en la que participan mecanismos presinápticos y postsinápticos. Se considera a la LTP como la base neurofisiológica de los procesos de memoria y aprendizaje, entre otros.

La actividad patológica del glutamato tiene dos líneas principales de expresión: a) el exceso de facilitación sináptica capaz de originar focos irritativos que terminan por provocar focos epilépticos (v. cap. 29), y b) el exceso de penetración intraneuronal de Ca^{2+} que termina por causar la toxicidad y la muerte de la neurona. Se están realizando notables esfuerzos farmacológicos dirigidos a bloquear estas acciones del glutamato mediante antagonistas de sus receptores, en especial del NMDA.

IV. Sistemas por neuropéptidos

A. Principios generales

El número de péptidos identificados en el SNC de mamíferos continúa creciendo; en la tabla 25-2 se exponen los principales. Su distribución en el SNC demuestra para cada neuropéptido una alta especificidad en la localización y en el patrón de arborización y despliegue. Su concentración es muy pequeña (10^3 veces menor que la de monoaminas). Muchos de ellos son liberados por un sistema dependiente de Ca^{2+} y es creciente el número de péptidos de los que se ha conseguido sintetizar análogos agonistas y antagonistas, algunos incluso de naturaleza no peptídica, que están permitiendo profundizar en sus acciones celulares y fisiológicas. La transmisión por péptidos presenta características peculiares que la diferencian claramente de la transmisión por monoaminas o por aminoácidos; esta diferenciación se manifiesta en los procesos de síntesis, liberación, degradación y velocidad de recambio.

1. Síntesis

A diferencia de las monoaminas, los neuropéptidos son sintetizados en el retículo endoplásmico rugoso (RER) del cuerpo neuronal, donde se forma un gran precursor, la *pre-proproteína*, que es el producto inicial del gen específico del neuropéptido.

La secuencia de aminoácidos «pre» o «señal» (15-30 aa) es separada de la proteína incluso antes de que se termine de sintetizar toda la molécula, merced a una metaloendopeptidasa de las cisternas del RER, formándose así la *proproteína*. Esta es posteriormente vehiculada hacia el aparato de

Tabla 25-2 Principales neuropéptidos aislados en el sistema nervioso central

Péptidos gastrointestinales

Protaquicininas
- Neurocinina A (NKA)
- Neurocinina B (NKB)
- Sustancia P (SP)

Bombesina
Colecistocinina (CCK-8)
Gastrina
Glucagón
Insulina
Motilina
Neuropéptido Y (NPY)
Neurotensina
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Polipéptidos pancreáticos
Secretina

Péptidos hipofisarios

ACTH (de la POMC)
Melanocortinas

Péptidos hipotalámicos

Corticoliberina (CRH/CRF, urotensina)
LHRH (Gn-RH)
Neurofisina(s)
Oxitocina
Somatocrinina
Somatostatina
TRH
Vasopresina

Péptidos opioides

Prodinorfina
- *α-neoendorfina*
- *β-neoendorfina*
- *Dinorfina A (1-8), (1-17)*
- *Dinorfina B (rimorfina)*
- *Leumorfina (dinorfina B, 1-29)*

Proencefalina A
- *Amidorfina*
- *Heptapéptido*
- *Leu-encefalina*
- *Met-encefalina*
- *Metorfamida*
- *Octapéptido*

Proopiomelanocortina (POMC)
- *β-endorfina (1-31), (1-27)*
- *N-acetil-β-endorfina (1-31), (1-27)*

Otros
- *Endomorfina-1*
- *Endomorfina-2*

Otros péptidos

Angiotensina II
Bradicinina
Factor auricular natriurético (ANF)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Golgi, donde se va acumulando en gránulos secretores; a lo largo de este proceso de transporte y almacenamiento granular, la proproteína sufre modificaciones estructurales (glucosilación, formación de puentes S-S y fosforilación) mediante enzimas específicas y sucesivos procesos de proteólisis que darán origen a los neuropéptidos.

La biosíntesis de neuropéptidos requiere un conjunto de endoproteasas, exoproteasas y otras enzimas que modifican las terminaciones de los péptidos. La rotura endoproteolítica de los propéptidos suele ser la reacción que limita la velocidad en el procesamiento de síntesis del péptido. Una importante exopeptidasa neuronal es la carboxipeptidasa E (CPE) que separa residuos básicos Lis o Arg de la terminación –COOH en los productos peptídicos intermedios originados tras la acción de las convertasas. La actividad y la especificidad de las endopeptidasas y carboxipeptidasas son factores importantes porque de ellas dependen la rapidez, la cantidad y la naturaleza de la división de neuropéptidos. Algunas son específicas de toda una familia de neuropéptidos, mientras que otras muestran relativa inespecificidad. Así, por ejemplo, la carboxipeptidasa B procesa numerosos neuropéptidos y hormonas, mientras que la carboxipeptidasa E parece específica de la síntesis de encefalina (encefalina convertasa).

Existen propéptidos cuyo procesamiento origina varios neuropéptidos activos. Esto significa que, en función de la presencia y la actividad de las enzimas procesadoras, una neurona puede dirigir la formación de neuropéptidos en una dirección o en otra o modificar la cantidad formada de un determinado neuropéptido. Ejemplo característico, pero en ningún modo único, es el de la proopiomelanocortina (v. apartado IV, B, 5) en las células de la hipófisis anterior en que predomina la formación de ACTH, mientras que en las de las células de la hipófisis intermedia predomina la formación de MSH. Además, dependiendo de que la secuencia o el núcleo fundamental de un neuropéptido vaya acompañado de una cadena más larga o menos larga de aminoácidos, su capacidad de unirse a su receptor (afinidad) y de activarlo (actividad intrínseca) variará de forma sustancial. Esto significa que la neurona que comunica mediante neuropéptidos dispone de una particular versatilidad en función de cómo actúe su dotación de enzimas responsables del procesamiento del propéptido. Esta dotación está genéticamente controlada, pero su expresión puede estar sometida a sistemas epigenéticos, lo que significa que, según cuál sea la señal, puede cambiar el tipo de información codificada en el neuropéptido particular que se libere. Además, si la neurona tiene capacidad para liberar varios neuropéptidos, puede emitirlos a todos por todas las terminaciones axónicas o bien ser emitidos selectivamente por distintas terminaciones. Por todo ello parece que, en principio, una neurona neuropeptídica dispone de mecanismos de comunicación mucho más versátiles que la monoamínica, que solo puede modular cuantitativamente la liberación de transmisor (salvo que posea cotransmisores).

2. Familias de péptidos

Un hecho que caracteriza la síntesis de neuropéptidos es la frecuencia con que se generan en forma de familias. Se trata de péptidos que poseen secuencias comunes de aminoácidos con algunas variantes. Naturalmente, cada variante significa un péptido diferente con propiedades fisiológicas y farmacológicas distintas, pero que indica la existencia de una homología transmitida desde el origen génico.

En ocasiones, los miembros de una familia neuropeptídica son expresión de genes diferentes con secuencias homólogas de bases, lo que hace suponer que estos genes derivan o son producto evolutivo de un gen ancestral común. Es el caso de los genes originadores de los péptidos opioides (proencefalina A, proencefalina B o prodinorfina y proopiomelanocortina), los genes que originan, respectivamente, las familias de gastrinas y la familia de colecistocininas, relacionadas entre sí, y los genes originadores de vasopresina, oxitocina y péptidos afines.

Otras veces, un mismo gen origina varios neuropéptidos; en ocasiones, estos péptidos tienen secuencias homólogas, pero en otras no. Ejemplos son: el gen de proopiomelanocortina que origina, por una parte, tres melanotropinas y la ACTH, con secuencias homólogas, y, por la otra, β-endorfina; el gen que origina el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilisoleukina; el gen que origina el neuropéptido Y (NPY) y los llamados péptidos pancreáticos; el gen de la prodinorfina que origina varias dinorfinas y neoendorfinas; el gen de las proencefalinas A que contiene cinco secuencias de metencefalina, originando numerosos péptidos con dicha secuencia; el gen de las protaquicininas, que se caracteriza por transcribir varios ARNm por procesos de corte y empalme, originando así las diversas taquicininas (v. más adelante).

3. Liberación y activación de receptores

La liberación del neuropéptido es un proceso dependiente de Ca^{2+}, pero la molécula no es recaptada sino que sufre fenómenos de dispersión o difusión local, así como metabolización y degradación por peptidasas específicas e inespecíficas. El péptido actúa sobre receptores específicos a concentraciones muy pequeñas; sus acciones, sin embargo, pueden ser de larga duración, consistiendo a veces en cambios iónicos con traducción bioeléctrica o en modificaciones bioquímicas derivadas de la interacción y producción de los segundos mensajeros analizados en el capítulo 3. Por ello, a menudo resulta difícil definirlos en términos de neurotransmisión o neuromodulación. Además, el hecho de que con inusitada frecuencia se encuentren localizados en neuronas poseedoras de otros transmisores dando origen al fenómeno de la *cotransmisión* (v. cap. 13) hace aún más difícil el análisis de su acción final.

Ciertamente, la cotransmisión amplía las posibilidades que una neurona tiene de transferir su información a nivel sináptico. La cotransmisión se encuentra extendida por todo el SNC, en cualquier región y núcleo. Sorprende a primera vista el hecho de que coexistan un transmisor cuya acción bioeléctrica es inhibidora (p. ej., el GABA) con otros péptidos considerados excitadores (p. ej., SP y CCK). Es preciso referirse a lo expuesto en el capítulo 13 para comprender el plantel de posibilidades moduladoras en la comunicación interneuronal, tanto a nivel presináptico como postsináptico.

El tipo de síntesis y liberación de un neuropéptido indica que, a diferencia de los transmisores convencionales, no es reciclado y, por lo tanto, la sinapsis tarda en ser rellenada una vez vaciada de péptido (si el estímulo liberador ha sido intenso). Puesto que las neuronas peptidérgicas se apoyan únicamente en la síntesis del propéptido y en su transporte axonal para replecionar las sinapsis, es lógico que su velocidad de repleción varíe de una sinapsis a otra e incluso guarde relación con la distancia a la que se encuentre de los órganos de síntesis y procesamiento. Más aún, si incluso en condiciones basales, determinados impulsos aferentes que la neurona peptídica recibe son decisivos para la movilización del genoma y la síntesis del ARNm y el propéptido, la velocidad de síntesis será función de la intensidad de estímulos —neurológicos o humorales— que recibe y la concentración final del péptido en cada sinapsis será variable en función de la velocidad con que recibe el péptido y la intensidad con que lo libera. Ahora bien, como la síntesis del péptido depende de un gran número de estímulos que influyen sobre ella, su concentración será muy variable a lo largo del tiempo y a lo largo del axón, y, si existe cotransmisión, la relación de las concentraciones entre un transmisor y otro será igualmente variable en el tiempo y en el espacio, lo que de nuevo introduce un factor de «plasticidad» en la expresión de su mensaje.

B. Principales sistemas neuropeptídicos

En la imposibilidad de describir todos y cada uno de los sistemas neuropeptídicos, elegimos algunos que consideramos especialmente representativos por su interés histórico o funcional.

1. Taquicininas

Forman una familia de péptidos que contienen la siguiente secuencia terminal en el extremo C: Phe-X-Gly-Leu-Met-NH_2, donde X es un residuo hidrofóbico o aromático (fig. 25-8). El primer péptido de la serie fue detectado en 1931, el undecapéptido **sustancia P** (SP). Posteriormente se aislaron la **neurocinina A** (NKA), la **NKA_{3-10}**, la **neurocinina B** (NKB o neuromedina K), el **neuropéptido K** (NPK) y el **neuropéptido γ**. Todos estos péptidos, excepto la NKB, se forman a partir de un gen que se conoce con el nombre de preprotaquicinina A (PPT A o PPT I), mientras que la NKB deriva del gen *PPT* B (PPT II).

La localización de las taquicininas es intraneuronal, tanto en el SNC como en el periférico. Se encuentran en zonas neuronales ampliamente distribuidas por todo el SNC, destacando los ganglios basales, en particular el estriado en su proyección a la sustancia negra, la amígdala, el hipocampo, ciertos núcleos del tronco, la corteza cerebral y el asta posterior de la médula espinal, donde se aprecian abundantes terminaciones nerviosas. Se encuentra también en numerosos nervios periféricos, tanto somáticos

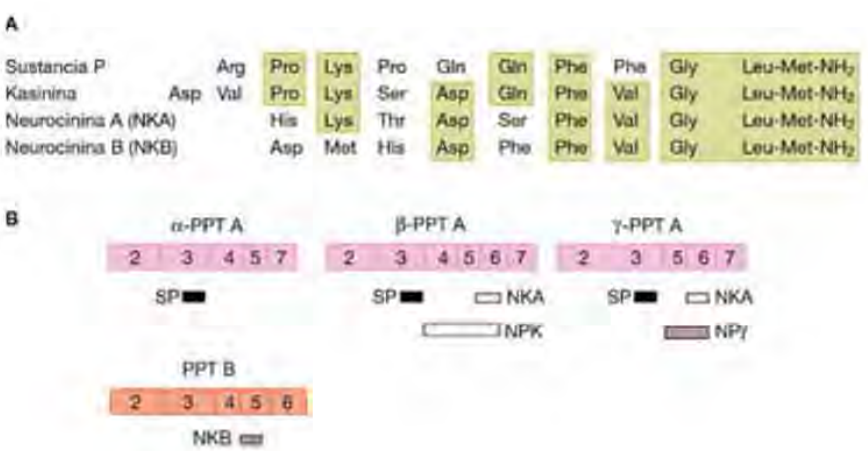


Figura 25-8 **A.** Secuencias de aminoácidos en las taquicininas de mamífero (obsérvense sus homologías). **B.** El gen *PPT A* codifica para tres proteínas precursoras (α-PPT A, β-PPT A y γ-PPT A) mediante corte y empalme de ARNm. Su procesamiento postranslacional origina las taquicininas SP, NKA, NPK y NPg. La NKB deriva de la proteína precursora PPT B, codificada por el gen *PPT B*.

como vegetativos, en general como cotransmisor (v. cap. 13). Ha sido muy estudiada la localización de la SP en los ganglios raquídeos y en su proyección hacia la médula espinal, y se considera uno de los transmisores de las aferencias sensitivas de fibras no mielínicas (fibras Aδ y C; v. fig. 26-3); la SP se encuentra también en abundancia en ganglios vegetativos y en el sistema nervioso entérico, formando parte de los plexos nerviosos (v. cap. 43).

Se han propuesto tres subtipos de receptores para las taquicininas, en función de las respectivas afinidades, de las acciones farmacológicas ocasionadas sobre diversas preparaciones de tejidos aislados y de los estudios de fijación. El subtipo NK_1 muestra mayor afinidad por la SP; el subtipo NK_2 muestra especial afinidad por NPK y NKA, y el subtipo NK_3 tiene alta afinidad por la NKB. Estos subtipos se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC y por tejidos periféricos, pudiendo coexistir en un mismo tejido.

La SP produce con frecuencia fenómenos de activación celular; la aplicación local provoca en las neuronas despolarización de membrana con un fuerte aumento en la frecuencia de descarga de potenciales de acción, que persiste cierto tiempo después de retirada la SP. En tejidos aislados provoca contracción de células musculares lisas de órganos muy diversos (tracto gastrointestinal, tráquea y bronquios y vejiga urinaria), estimulación de secreción salival; produce también vasodilatación. Los receptores NK están asociados a proteínas $G_{q/11}$, produciendo activación del ciclo de fosfoinosítidos y de la PLC. La acción excitadora puede deberse a la inhibición de la conductancia al K^+, mediada de forma primaria por una proteína G.

Varias endopeptidasas pueden inactivar la SP; entre ellas se encuentran la enzima conversora de la angiotensina, la encefalinasa y otras de especificidad muy variable.

Se han sintetizado análogos de la SP con propiedades antagonistas, mediante la incorporación de D-aminoácidos en diversas posiciones, tanto en derivados undecapéptidos como octapéptidos sin aplicación y eficacia comprobadas. Pero un antagonista sintético de receptores NK_1, el **aprepitant**, posee actividad antiemética (v. cap. 43, apartado IV, B, 4).

La sustancia P interviene activamente, entre otras funciones, en la transmisión de la información somatosensorial llevada por las fibras amielínicas C (en cotransmisión con glutamato), que penetran en el asta posterior de la médula espinal; en la inflamación, tras liberación en la terminación periférica sensorial provocada por reflejos axónicos, en la formación de reflejos peristálticos dentro de la pared intestinal, y en el proceso del vómito inducido por estímulos químicos en el aparato digestivo.

La liberación de SP en las fibras sensoriales es favorecida por la **capsaicina**, sustancia contenida en el grano de pimienta «chile» que produce picor y quemazón intensos. La capsaicina actúa sobre canales TRP (v. cap. 3) situados en la membrana de estas neuronas sensoriales, provocando la apertura de un canal iónico no selectivo que permite la entrada de Ca^{2+} y Na^+, y la salida de K^+; la consiguiente despolarización favorece la liberación de SP. La acción mantenida de la capsaicina termina por desensibilizar la neurona con pérdida de respuesta al estímulo sensorial. Dosis altas de capsaicina pueden llegar a provocar lesiones neurotóxicas de las células que contienen SP sensibles a capsaicina, con degeneración neuronal y depleción de SP.

2. Colecistocinina

El gen de la colecistocinina (CCK) origina un propéptido del que son procesados varios neuropéptidos que, manteniendo la misma secuencia carboxiterminal, poseen aminoácidos adicionales en el lado aminoterminal según el tipo de procesamiento realizado. El gen de la CCK es homólogo al de la **gastrina**, de ahí que la CCK y la gastrina presenten rasgos comunes (fig. 25-9).

La CCK fue inicialmente aislada en las glándulas del tubo digestivo y debe su nombre a su poderosa capacidad de contraer la vesícula biliar. En el SNC y en el intestino se aisló la CCK de 33 aminoácidos, que se considera la precursora del neuropéptido activo CCK-8, el cual posee los ocho aminoácidos finales de la terminación carboxi; su forma más activa es la sulfatada en posición 2. Existe asimismo la CCK-4, un tetrapéptido que también puede considerarse un neuropéptido activo, con localización diferente a la de la CCK-8.

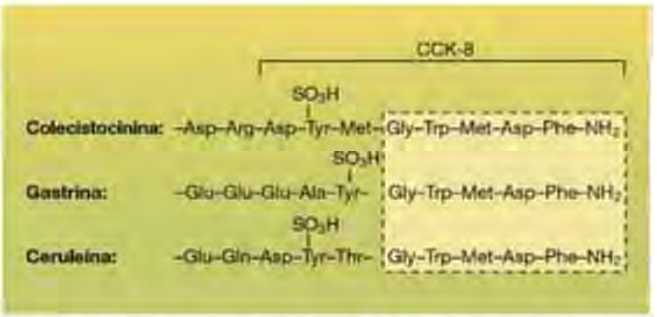


Figura 25-9 Secuencias de aminoácidos en el grupo CCK/gastrina y homologías.

La CCK-8 se encuentra distribuida amplia e irregularmente en el SNC; existe en la corteza cerebral, donde es, con mucho, el neuropéptido más abundante, presente en interneuronas intracorticales y con frecuencia como cotransmisor; se encuentra también en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y algunos núcleos del tronco cerebral. Destaca su presencia como cotransmisor en algunas neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (A10) que proyectan al sistema límbico, núcleo *accumbens*, tubérculo olfatorio, etc. (v. apartado II, 4). También se halla en el sistema nervioso periférico y forma parte del sistema nervioso entérico.

Es liberada por estímulos despolarizantes, mediante un mecanismo dependiente de Ca^{2+}. En aplicación microiontoforética, lo más frecuente es que produzca intensa excitación bioeléctrica de las neuronas, de inmediata aparición y desaparición en forma similar a como lo hace el glutamato; pero en algunos campos se ha observado una acción inhibidora. La CCK-8 actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por fijación y por autorradiografía. Existen dos subtipos de receptores, el CCK-A y el CCK-B, que pertenecen a la familia de receptores asociados a proteínas $G_{q/11}$ (v. cap. 3). Los CCK-B predominan en el cerebro y los CCK-A se encuentran ampliamente representados en el aparato digestivo, aunque también se detectan en ciertos núcleos del tronco cerebral que precisamente tienen que ver con aferencias provenientes del tubo digestivo.

La CCK ha sido implicada en procesos que generan ansiedad y en el control del apetito.

3. Péptido intestinal vasoactivo

En un péptido de 28 aminoácidos (fig. 25-10) que se encuentra en el tracto gastrointestinal y en el SNC. Al igual que la CCK, en la corteza cerebral se encuentra en mayor concentración, en particular en interneuronas distribuidas homogéneamente por toda la corteza, en algunas como cotransmisor. Se halla también en el hipocampo, el núcleo central de la amígdala, el hipotálamo, el núcleo basal de la estría terminal y la sustancia gris periacueductal. Muchas de las fibras circulan por la estría terminal y el fascículo prosencefálico medial; algunas terminan en la eminencia media, donde puede tener un papel como elemento regulador de la secreción hipofisaria. También se encuentra en abundancia en el sistema nervioso periférico, en las terminaciones aferentes primarias cuyos somas están en los ganglios sensitivos; estas neuronas pueden pertenecer al sistema aferente vegetativo. Se aprecian, asimismo, abundantes fibras en la pared vascular, tanto de vasos cerebrales (v. apartado VI) como en la circulación extracerebral.

Es liberado por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} y actúa sobre receptores específicos que han sido identificados por los métodos habituales. Produce despolarización neuronal en aplicación local y activación de la adenilil ciclasa. Sobre los vasos produce relajación, tanto *in vivo* como *in vitro*.

4. Neurotensina

Es un tridecapéptido que se encuentra en el SNC (v. fig. 25-10) y en el intestino. En el SNC está en estrecha asociación con núcleos sensoriales dentro de interneuronas, como, por ejemplo, la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de la médula espinal) y los núcleos sensoriales de los pares craneales, pero también se encuentra abundantemente en el hipotálamo

Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH_2

Neurotensina

p-Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu

Neuropéptido Y (NPY)

Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH_2

Figura 25-10 Secuencias de aminoácidos de varios neuropéptidos.

(área preóptica y eminencia media), el núcleo amigdaloide central, el núcleo basal de la estría terminal y el núcleo *accumbens*. Existen terminaciones en el *locus coeruleus*, el núcleo dorsal del rafe, la sustancia gris periacueductal, la sustancia negra y el *tegmentum* ventral; en cambio, su existencia en la corteza cerebral es más bien escasa.

Por los métodos convencionales se han detectado receptores de la neurotensina, que la fijan de manera específica. Muchos de ellos están localizados en neuronas catecolaminérgicas, como el *locus coeruleus*, el *tegmentum* ventral y la sustancia negra. Esto sugiere claros mecanismos de interacción entre ambos sistemas. En aplicación microiontoforética, la neurotensina produce con frecuencia hiperpolarización e inhibición de la actividad bioeléctrica neuronal.

5. Péptidos opioides

Son denominados así porque actúan como ligandos naturales de los receptores opioides (v. cap. 26). Los primeros descubiertos fueron los pentapéptidos **met-encefalina** y **leu-encefalina** (fig. 25-11) y el péptido de 31 aminoácidos **β-endorfina**. Posteriormente se identificaron otros péptidos naturales de diverso tamaño (v. tabla 26-2), caracterizados por tener la misma secuencia, por lo menos, de met- o de leu-encefalina. Identificado un cuarto receptor opioide, el NOR, se aisló su ligando natural la orfanina-FQ o **nociceptina**. Los péptidos derivan de sus respectivas moléculas precursoras (v. fig. 25-11). La **proencefalina** (PENC) contiene seis copias de **met-encefalina** y una de **leu-encefalina;** la **prodinorfina** (PDIN) presenta tres copias de leu-encefalina que conforman la **dinorfina A** y **B;** la **proopiomelanocortina** (POMC) contiene un péptido opioide (β-endorfina) y otros no opioides (**melanocortinas** y **ACTH**), y la **proorfanina** codifica a la orfanina y otros péptidos. Las enzimas que fragmentan las moléculas precursoras no siempre liberan en forma pura las secuencias de met-encefalina y de leu-encefalina sino asociadas a fragmentos de cadenas de aminoácidos que modifican sustancialmente la afinidad y la potencia de acción sobre los receptores opioides. Por último, se identificaron en el SNC de mamífero, incluido el humano, dos tetrapéptidos: la **endomorfina 1** (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) y la **endomorfina 2** (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2). Destacan por mostrar extraordinaria potencia y selectividad por el receptor opioide μ (v. cap. 26), pero no se conocen todavía la proteína ni el gen de los que proceden; se investiga muy activamente en la obtención de análogos agonistas y antagonistas.

La distribución de los péptidos propios de cada sistema génico en el SNC y periférico es muy diferente (fig. 25-12). Las neuronas de la POMC se encuentran concentradas en el núcleo arcuato del hipotálamo y el núcleo del tracto solitario, desde donde proyectan sus axones largos hacia muy diversas estructuras. La POMC se encuentra en grandes cantidades en los lóbulos anterior y medio de la hipófisis. Su procesamiento en términos de ACTH, β-endorfina o melanotropinas depende de la naturaleza de la célula, su ubicación y su especialización, por lo que la distribución de cada péptido en el SNC difiere sustancialmente. Las neuronas que contienen péptidos derivados de la PENC se hallan distribuidas por todo el SNC desde la corteza hasta la médula en sus astas posteriores (v. fig. 25-12). Algunas forman pequeños circuitos locales, mientras que otras extienden sus proyecciones a regiones más distantes. Por su extensa distribución de neuronas PENC en el sistema nervioso, el sistema participa en abundantes funciones nerviosas, tanto sensoriales como motoras y neuroendocrinas. El

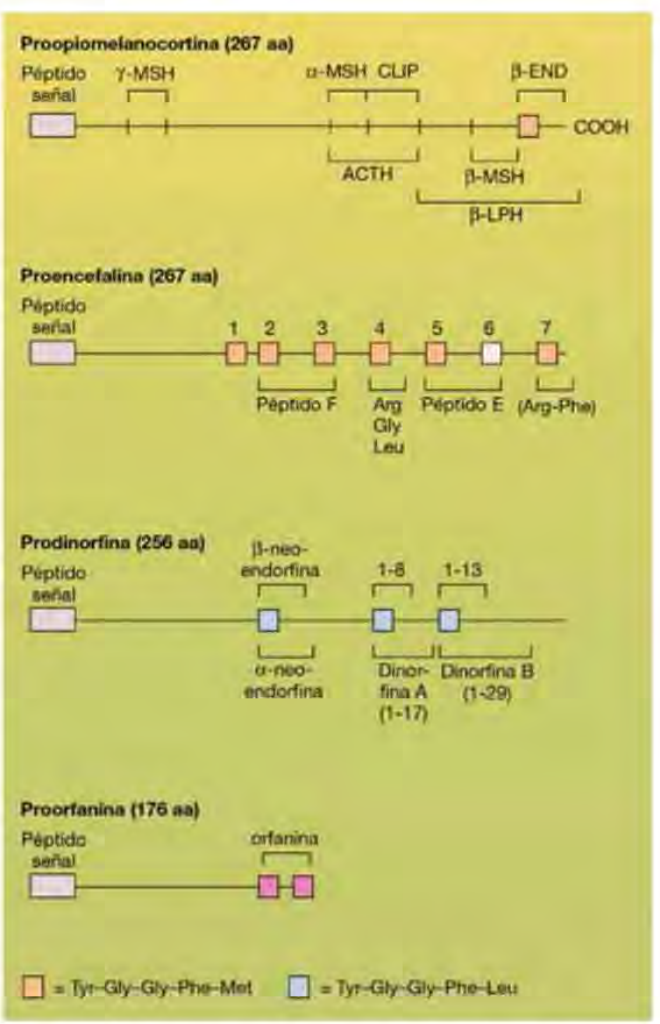


Figura 25-11 Diagramas de estructuras de las proteínas precursoras *(esquema superior)* y genes *(esquema inferior)* de las cuatro familias de péptidos opioides. En la base, se detalla la secuencia de la met-encefalina y la leu-encefalina.

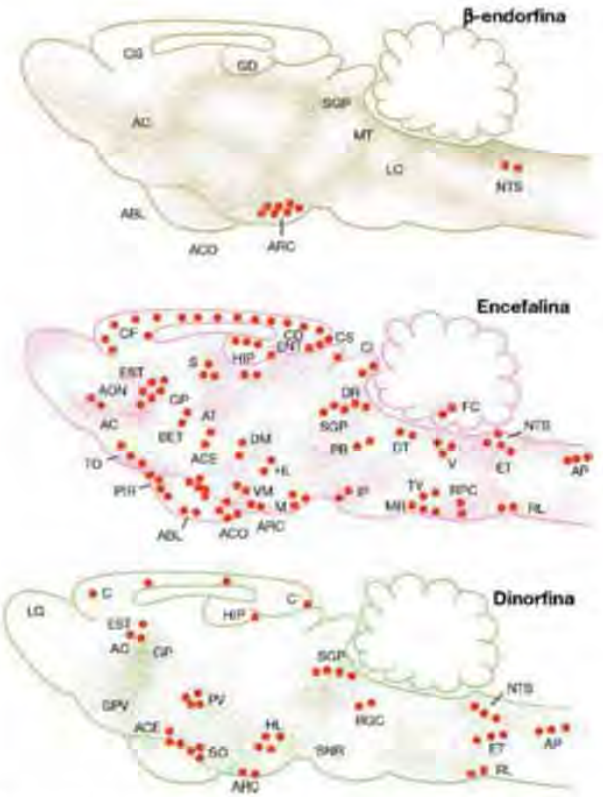


Figura 25-12 Representación esquemática de los tres sistemas de péptidos opioides en el SNC de rata, sección sagital. Los cuerpos neuronales se señalan con círculos negros, y las fibras y terminaciones con puntos finos. (Según Watson et al., con autorización de Taylor & Francis.) ABL: amígdala, núcleo basolateral; AC: núcleo *accumbens;* ACE: amígdala, núcleo central; ACO: amígdala, núcleo cortical; AM: amígdala, núcleo medial; AON: núcleo olfatorio anterior; AP: asta posterior de la médula espinal; ARC: núcleo arcuato; AT: núcleo anterior del tálamo; BET: núcleo basal de la estría terminal; CF: corteza frontal; CG: corteza cingulada; CI: tubérculo cuadrigémino inferior; CO: corteza occipital; CS: tubérculo cuadrigémino superior; DM: núcleo dorsomedial; DR: núcleo dorsal del rafe; DT: núcleo dorsotegmental; ENT: corteza entorrina; EST: neoestriado; ET: núcleo espinal trigémino; FC: núcleo fastigial cerebelo; GD: *gyrus dentatus;* GP: *globus pallidus;* GPV: pálido ventral; H: habénula; HIP: hipocampo; HL: hipotálamo lateral; IP: núcleo interpeduncular; LC: *locus coeruleus;* LG: lámina glomerulosa del bulbo olfatorio; M: núcleo mamilar; MR: núcleo magno del rafe; MT: núcleo medial del trigémino; NTS: núcleo del tracto solitario; PB: núcleo parabraquial; PIR: corteza piriforme; PV: núcleo paraventricular; PVT: núcleo periventricular del tálamo; RGC: núcleo reticular gigantocelular; RL: núcleo reticular lateral; RPG: núcleo reticular paragigantocelular; S: *septum;* SGP: sustancia gris periacueductal; SNR: sustancia negra, *pars reticulata;* SO: núcleo supraóptico; TO: tubérculo olfatorio; TV: núcleo tegmental ventral; V: núcleo vestibular; VM: núcleo ventromedial.

sistema PDIN también se halla ampliamente extendido por el SNC, pero en un grado mucho menor que el PENC (v. fig. 25-12). Tanto la PENC como la PDIN se expresan también en los lóbulos de la hipófisis, el sistema nervioso vegetativo y entérico y la médula suprarrenal. La distribución del sistema orfanina (N/OFQ) en el SNC es muy extensa en la corteza, amígdala, núcleo subtalámico y áreas sensoriales. Su relación con la sensibilidad dolorosa es muy especial, de modo que el ligando endógeno puede ejercer analgesia o antianalgesia, dependiendo del estado fisiológico del organismo. En cuanto a la distribución de las endomorfinas, la endomorfina 1 se encuentra en la corteza cerebral, septo, banda diagonal de Broca y núcleo del lecho de la estría terminal. La contribución de la endomorfina 2 en las estructuras telencefálicas es mucho menor. En el tronco cerebral ambos péptidos están en los tubérculos cuadrigéminos, sustancia gris periacueductal, *locus coeruleus,* núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y núcleo espinal del trigémino. En la médula espinal predomina la endomorfina 2 en astas posteriores, pero se encuentra también en las neuronas de los ganglios raquídeos y en las terminaciones aferentes primarias (en colocalización con sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

Los receptores opioides (naturaleza, distribución y funciones) se explican ampliamente en el capítulo 26.

6. Neuropéptidos hipotalámicos e hipofisarios

En el capítulo 49 se detallan las características principales de las hormonas hipotalámicas y en el capítulo 50 las de la vasopresina y la oxitocina. El hecho de que muchos de ellos se encuentren incorporados a neuronas ampliamente distribuidas por el SNC y que estas neuronas proyecten a diversos núcleos y áreas cerebrales, obliga a considerar su función en términos mucho más amplios. En este caso, solo se indican algunos ejemplos.

6.1. Melanocortinas

Además de generar β-endorfinas, el gen codificador de la proopiomelanocortina (POMC) promueve un segundo producto, las melanocortinas, que comprende a las hormonas adrenocorticotropina (ACTH) y las α-, β- y γ-estimuladoras de melanocitos (melanotropinas o MSH, que estimulan la melanogénesis). Dentro del SNC, la POMC expresa melanocortinas en neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo (las mismas neuronas que expresan el tránscrito anoréctico relacionado con la cocaína-anfetamina, CART) y el núcleo comisural del tracto solitario. En la periferia lo hace en la hipófisis, piel y folículo piloso. Las melanocortinas actúan por activación de sus cinco subtipos de receptores, MC1R a MC5R, que pertenecen a la clase A de los GPCR, activadores del AMPc (v. cap. 3).

En el SNC, las melanocortinas son agonistas de MC3R y MC4R. El MC2R es activado específicamente por la ACTH. Desde el núcleo arqueado, las neuronas POMC proyectan a diversos núcleos de la comisura anterior, región septal, núcleo *accumbens,* varios núcleos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta y la saciedad, y otros diversos del tronco cerebral incluido el núcleo del tracto solitario. En el núcleo arqueado se encuentran junto a neuronas que expresan NPY y la proteína relacionada con el gen agutí (NPY/AgRP), potentes péptidos antagonistas de los receptores MC3R y MC4 que tienen marcado carácter anorexígeno.

Las funciones de las melanocortinas en el SNC abarcan la estimulación de la ingesta en interrelación con las neuronas NPY/AgRP de acción contrapuesta y los compuestos grelina y leptina (v. cap. 55), la actividad neuroprotectora y antiinflamatoria mediante la inhibición del NF-κB, y diversas actividades autonómicas (cardiovascular, función eréctil, natriuresis).

6.2. Factor liberador de corticotropina (CRF y CRH)

El CRF humano es un polipéptido de 41 aminoácidos que se forma a partir del precursor pre-proCRF de 196 aminoácidos. Pertenece a una familia de neuropéptidos que comprende a la *sauvagina,* la *urotensina,* la *urocortina* (UCN) y sus congéneres *estrescopina* o *urocortina II,* y el péptido relacionado con la estrescopina o *urocortina III.* El CRF es sintetizado mayoritariamente en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que proyecta a la eminencia media, pero también es producido por numerosas neuronas de otros núcleos hipotalámicos, corteza cerebral (capas 2 y 3), núcleo ventral de la amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia innominada, diversas regiones del hipocampo, *septum* y muy diversos núcleos del tronco cerebral incluidos el *locus coeruleus,* la sustancia gris periventricular, el núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario. En la médula espinal hay neuronas CRF en la columna intermediolateral y en las láminas V a VII y X.

La extensa distribución del CRF y su lógica asociación con la secreción de ACTH a la que estimula explican el importante papel que el sistema CRF desempeña en los estados de adaptación al estrés, el aprendizaje y la memoria.

Estos péptidos actúan sobre receptores específicos CRF_1 y CRF_2, que presentan gran homología de identidad (70%). Pertenecen a la clase B de receptores GPCR que provocan activación de PKA y de PKC. El CRF_1 se encuentra ampliamente distribuido por la hipófisis (secreción de ACTH) y SNC (corteza, cerebelo, amígdala, hipocampo, bulbo olfatorio, hipotálamo, *locus coeruleus*). En tejidos periféricos se encuentra en pequeñas cantidades en los testículos, ovarios y glándulas suprarrenales. El receptor CRF_2 tiene tres variantes funcionales. El receptor CRF_{2A} es el que predomina en la especie humana y se expresa principalmente en tejidos periféricos (miocitos cardíacos, tracto gastrointestinal, pulmón, ovario y músculo esquelético), si bien también se aprecia en el SNC (núcleo parvocelular del hipotálamo, *septum* lateral, amígdala, hipocampo).

Los estímulos estresantes provocan la estimulación del sistema CRF y la liberación del neuropéptido a nivel hipotalámico (v. cap. 27), con el consiguiente aumento de ACTH (por procesamiento selectivo de la POMC, antes descrita) y de hormonas corticoides, pero al mismo tiempo aumenta la actividad en otros grupos neuronales CRF, cuya función ya no es incrementar la secreción de ACTH sino activar determinados núcleos cerebrales que contribuyen a formar la respuesta al estímulo estresante: aumento de actividad simpática e incremento del estado de vigilia (mediante la activación del *locus coeruleus* y su sistema difuso de activación, descrito en el apartado II, 2), inhibición de la ingesta alimenticia y de la actividad psicomotora, interrupción de conductas interactivas o aumento de la conducta de evitación que indican cierto estado de ansiedad o de conflicto.

Las posibilidades de manipular terapéuticamente el sistema CRF se analizan en el capítulo 49, apartado V, B.

6.3. Vasopresina y oxitocina

Además de encontrarse en las células magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo (v. cap. 50), se encuentran en neuronas de otras regiones del cerebro. La vasopresina está en el núcleo supraquiasmático, la amígdala medial, el núcleo del lecho de la estría terminal y el *locus coeruleus*. La oxitocina está preferentemente en el núcleo paraventricular. Sus proyecciones son profusas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo, la amígdala y la médula espinal, conectando en su recorrido con numerosos grupos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario y dorsal del vago. Dentro de la médula espinal, sus terminaciones se encuentran alrededor del epéndimo, en la lámina II y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior.

Los receptores vasopresínicos están asociados a proteínas G (v. tabla 3-2 y cap. 51); los que se encuentran en el cerebro son los V_{1A}. La acción central más estudiada de la vasopresina ha sido la relacionada con la adquisición de memoria y el aprendizaje. Aunque existen serias dudas sobre la actividad facilitadora de la vasopresina en estos procesos, no se puede descartar por completo que puedan tener cierto papel favorecedor.

La oxitocina actúa sobre receptores OT asociados a proteínas G, y su presencia está fuertemente influenciada por las hormonas sexuales. Los sistemas oxitocínicos intervienen abundantemente en conductas de carácter social, como el apego materno-filial y el cuidado materno, la afinidad y la relación entre parejas, la confianza, la familiaridad, el recuerdo y la memoria; buena parte de estas actividades requieren la interacción con los sistemas dopaminérgicos de la satisfacción y premio.

7. Neuropéptido Y

El neuropéptido Y (NPY) es un péptido de 36 aminoácidos (v. fig. 25-10) que pertenece a una familia de péptidos que comprende el polipéptido pancreático de ave (APP) y el péptido YY (PYY) que se localiza principalmente en el intestino.

El NPY es el péptido más abundante del sistema nervioso de mamífero, se halla tanto a nivel central como periférico. En su mayor parte se encuentra almacenado junto con la noradrenalina. En el SNC, los somas neuronales de NPY se sitúan en la corteza cerebral, el neoestriado, el hipocampo, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Del hipotálamo (núcleo arqueado), las neuronas proyectan al núcleo paraventricular y al área preóptica medial. Existen terminaciones de NPY en amígdala, núcleos talámicos paraventriculares, núcleo *accumbens*, *septum* y núcleo intermediolateral de la médula espinal. Es muy abundante su participación en la inervación constrictora de vasos cerebrales (v. apartado VI).

Se han identificado y clonado receptores específicos asociados a proteínas G ($G_{i/o}$); algunos son presinápticos y otros postsinápticos. El NPY tiene mayor o igual afinidad que PYY en Y_4 e Y_5 (denominado receptor de ingesta de alimentos). El NPY, además de actuar mediante la activación de sus receptores específicos, puede hacerlo por mecanismos indirectos, por ejemplo, inhibiendo presinápticamente su liberación y la de otros cotransmisores (5-HT y NA), potenciando la acción vasoconstrictora de otros neurotransmisores (NA y angiotensina II) o induciendo liberación de histamina. Los receptores Y se encuentran ampliamente distribuidos por todo el SNC, con predominio en la corteza cerebral, el hipocampo y el hipotálamo.

8. Bombesina

Es un péptido de 14 aminoácidos. En el SNC, se han identificado y caracterizado dos péptidos relacionados con la bombesina: el **péptido liberador de gastrina** (GRP) y la **neuromedina B** (NMB). Todos ellos producen acciones periféricas, pero, en el SNC, parecen ejercer su influencia reguladora sobre la secreción de jugo gástrico, la motilidad gastrointestinal, la temperatura corporal, la glucemia, la sensación de saciedad, ciertas formas de conducta estereotipada y la regulación y el mantenimiento de ritmos circadianos. Existen dos tipos de receptores, uno más específico para el GRP y otro para la NMB, con características propias de los GPCR.

9. Péptidos relacionados con la calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica aislada inicialmente en la glándula tiroides, que contiene 32 aminoácidos y ejerce funciones importantes sobre el metabolismo fosfocálcico (v. cap. 56). El mismo gen que expresa la calcitonina es capaz de expresar otro péptido distinto de 37 aminoácidos, el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRPα), mucho menos potente que la calcitonina sobre el metabolismo cálcico, y presente en numerosos grupos neuronales del SNC y periférico. Un segundo homólogo CGRPβ es derivado de otro gen distinto. Existen otros dos miembros de la misma familia CGRP: la *amilina*, de 37 aminoácidos, y la *adrenomedulina*, de 52 aminoácidos. Los cuatro péptidos poseen un puente disulfuro. Se encuentran distribuidos ampliamente en el SNC y en los tejidos periféricos, donde producen diversos efectos; algunos de estos efectos son similares (p. ej., vasodilatación periférica), mientras que otros difieren según el producto, lo que indica la variedad de receptores sobre los que actúan. El CGRPα es abundante en varios núcleos motores y sensoriales de los pares craneales, en los núcleos parabraquiales, en las motoneuronas y en terminaciones nerviosas de las aferencias sensoriales primarias, en el hipotálamo, en los ganglios del trigémino y en los ganglios raquídeos, donde se encuentra a menudo como cotransmisor junto con la sustancia P.

Se distinguen tres subtipos de receptores: $CGRP_1$ (para ambas formas α y β), amilina y adrenomedulina; todos ellos activan la proteína $G_{\alpha s}$. La particularidad de estos receptores estriba en la presencia necesaria de proteínas chaperonas que contribuyen a la especificidad de la interacción ligando-receptor.

10. Otros neuropéptidos

Las características y propiedades de la **angiotensina** se estudian en el capítulo 22. Debe señalarse en este caso que en el cerebro existen también angiotensinógeno, la enzima renina que genera angiotensina I y la enzima conversora que la transforma en angiotensina II activa. Esta se halla en distintos núcleos hipotalámicos, núcleo amigdalino central, cuerpo calloso, *locus coeruleus* y sustancia gelatinosa de la médula espinal. Actúa sobre receptores específicos que son bloqueados por antagonistas.

Las **atriopeptinas** forman una familia de péptidos inicialmente localizados en la pared auricular y más tarde hallados en neuronas hipotalámicas cuyas proyecciones han sido definidas (v. cap. 22, apartado I, D).

Aunque la **grelina** es una hormona peptídica que se produce y segrega en el estómago, ejerce importantes acciones en el SNC. Posee 28 aminoácidos y deriva de la pre-progrelina; la forma activa es la forma acetilada que pasa a la sangre y penetra en el cerebro. En él actúa sobre el receptor $GHSR_1$ (de la familia de los GPCR) que se encuentra en la hipófisis donde estimula la secreción de la hormona de crecimiento (GH; v. cap. 49), en el hipotálamo donde promueve la ingesta, en el hipocampo, sustancia negra, área tegmental ventral, diversos núcleos del tálamo y del tronco cerebral, y médula espinal. Por ello, además de regular de manera importante la secreción de GH y la ingesta, se piensa que puede participar en los procesos de memoria y aprendizaje, motivación y premio, ansiedad y depresión, y neuroprotección.

V. Otros sistemas

1. Adenosina y trifosfato de adenosina

Además de participar en el metabolismo celular, las purinas son liberadas por las neuronas y la glía e interactúan con receptores específicos. Los principales ligandos de estos receptores son, el trifosfato de adenosina (ATP), el uridintrifosfato (UTP), la adenosina y los polifosfatos de diadenosina (dos adenosinas unidas por enlace éster a tres o seis radicales fosfato).

El ATP es captado por las neuronas mediante el transportador VNUT, es empaquetado en los gránulos secretores de las neuronas, glía y células cromafines, y liberado en «quanta» por los potenciales de acción. Frecuentemente, el ATP es liberado como cotransmisor de la acetilcolina, de la noradrenalina, o del glutamato, GABA, CGRP, SP, VIP, NPY, etc. Una vez liberado el ATP es hidrolizado por diversas ectonucleotidasas. La adenosina no suele ser considerada como neurotransmisor clásico. Abunda en el espacio extracelular, en parte por el catabolismo de los nucleótidos extracelulares (p. ej., ATP) y en parte por translocación desde el citoplasma de las células mediante proteínas de transporte de nucleósidos, especialmente en tejidos isquémicos. De esta manera, la adenosina se comporta como un mensajero metabólico que informa sobre el estado metabólico intracelular de una determinada célula a través de receptores de membrana. La adenosina puede ser recaptada o degradada en inosina por la adenosindesaminasa.

Existen receptores P_1 (o A) para la adenosina, y P_2 para el ATP divididos en los ionotropos P2X y metabotrópicos P_{2Y}. De los cuatro receptores adenosínicos A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3, los A_1 y A_3 están acoplados a $G_{i/o}$ y, además de inhibir la adenilil ciclasa, activan canales de K^+ e inhiben canales de Ca^{2+} tipo N. Se encuentran repartidos por todo el cerebro y ocasionan reducción de la liberación de neurotransmisores, tanto excitadores como inhibidores. Los A_{2A} y A_{2B} se acoplan a la G_s y estimulan la adenilil ciclasa. Por todo ello la adenosina ejerce múltiples funciones en el SNC, incluida la modulación de funciones neuronales y gliales, de la señalización neurona-glía y del desarrollo neural.

Los receptores P_{2X} están asociados a canales iónicos; son trímeros formados por subunidades codificadas de siete genes distintos (P_{2X1} a P_{2X7}) que se expresan siempre en células neurales, tanto centrales como periféricas, de forma homo- o heteromérica. Los receptores P_{2Y} son GPCR; los P_{2Y1}, P_{2Y2}, P_{2Y4}, P_{2Y6} y P_{2Y11} utilizan G_q/G_{11}, mientras que P_{2Y12} a P_{2Y14} utilizan $G_{i/o}$. Se distribuyen en neuronas y glía. Los P_{2Y} generan homodímeros y heterodímeros con otros receptores P_{2Y} o con receptores de otros neurotransmisores.

Las funciones del ATP en el SNC son variadas. Puede mediar corrientes sinápticas excitadoras, ser liberado como cotransmisor de varios neurotransmisores modulando la actividad presináptica o postsináptica, actuar como transmisor en la glía, tener junto a la adenosina una función neuroprotectora, actuar en la transmisión de la información del dolor y actuar en la neurorregeneración.

2. Neuroesteroides

Al igual que las suprarrenales, las gónadas o la placenta, el SNC es capaz de sintetizar esteroides que, por su localización y efectos, reciben el nombre de neuroesteroides. Para ello, el SNC requiere la expresión coordinada y la regulación de genes que codifican las enzimas esteroidogénicas, que se ubican en diferentes tipos de células (neuronas y glía) y en diferentes localizaciones que van desde la corteza a la médula espinal. Esta síntesis se inicia a partir del colesterol (fig. 25-13) y sufre variaciones a lo largo del desarrollo; a su vez, los productos resultantes —neuroesteroides— pueden influir poderosamente sobre el desarrollo (p. ej., determinados aspectos de la diferenciación sexual; v. cap. 51).

Las enzimas neuroesteroidogénicas son de dos clases: *a)* relacionadas con el citocromo P450, son oxidasas unidas a un grupo hemo (v. cap. 6), de localización mitocondrial o microsomal; una enzima puede actuar sobre múltiples pasos enzimáticos; *b)* no relacionadas con el citocromo P450, también de localización mitocondrial o microsomal; cada proteína regula una única reacción específica.

Además de la síntesis *de novo* de los neuroesteroides, los esteroides circulantes, tanto naturales como sintéticos, penetran en el SNC donde pueden actuar como tales, uniéndose a sus específicos receptores, o ser previamente convertidos en diversos neuroesteroides por las enzimas citadas.

Las acciones de los neuroesteroides comprenden dos tipos fundamentales de mecanismos: *a)* genómicos, por acción directa sobre su receptor intracitoplásmico o indirecta, y *b)* no genómicos, por activación de su propio receptor o por la modulación de la actividad de receptores pertenecientes a otros neurotransmisores, como se señala en la tabla 25-3.

La acción moduladora sobre el receptor $GABA_A$ se ejerce a través de algunas de sus subunidades (p. ej., α, β, δ). La potenciación de la inhibición propia del GABA puede deberse a cambios en la frecuencia y duración de la apertura del canal de Cl^-, o a la prolongación de los procesos de desactivación del canal.

Las consecuencias de la acción central de los neuroesteroides son múltiples, dada la variedad de compuestos, de ubicación de su síntesis y sus receptores, así como de sus acciones. Son de destacar sus posibles efectos sobre las reacciones al estrés, la ansiólisis, los fenómenos relacionados con la memoria y el aprendizaje, la neuroprotección, el humor y la depresión (tan cambiante, p. ej., según el ritmo de producción de esteroides).

3. Óxido nítrico

Además de su presencia y función como mediador intercelular en múltiples órganos y sistemas, el óxido nítrico (NO) actúa como neurotransmisor tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, incluida la médula espinal. Las neuronas poseen una isoforma especial de NO sintasa (NOSn). En el capítulo 21 se expone ampliamente la acción del NO en el sistema nervioso.

4. Sistema cannabinoide

La identificación de receptores cannabinoides específicos mediante el producto específico de la *Cannabis sativa* Δ^9-tetrahidrocannabinol y otros análogos puso de manifiesto la existencia de un sistema cannabinoide endógeno en el SNC y la ulterior identificación de sus posibles ligandos endógenos. Existen dos

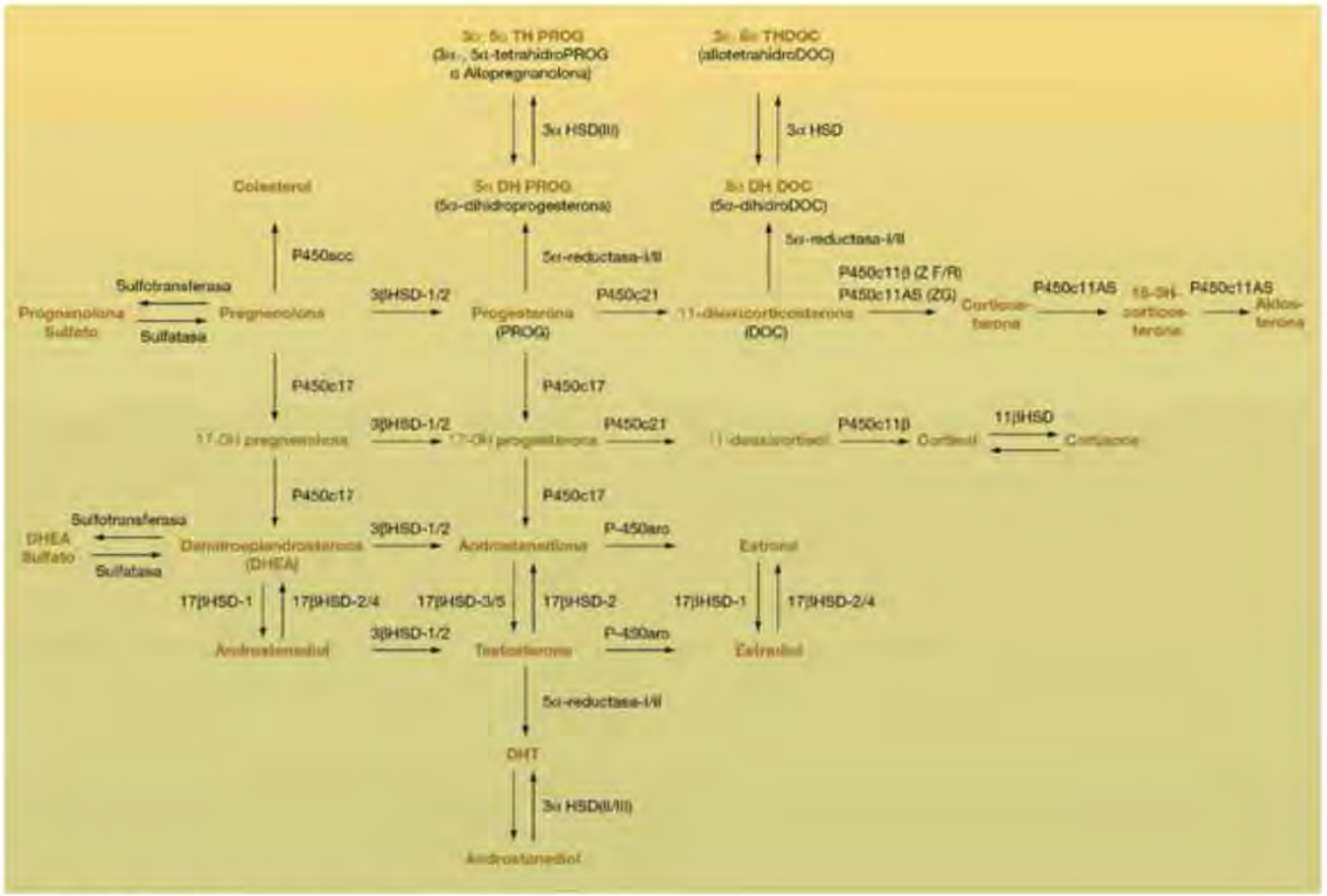


Figura 25-13 Síntesis de neuroesteroides.

subtipos de receptores, el CB_1 y el CB_2, que pertenecen a la clase GPCR (v. cap. 3). Se postulan otras variedades (GPR18, GPR55) aún no bien caracterizadas. El CB_1 humano interactúa con la proteína $G_{i/o}$ que provoca la inhibición de la adenilil ciclasa, bloqueo de canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q, y la activación del canal rectificador de entrada de K^+; también estimula las cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y ejerce una acción ambivalente sobre el sistema NO, ya que puede inhibir la síntesis de NO, o facilitar su liberación.

En el cerebro humano adulto, los CB se encuentran ampliamente representados en numerosos núcleos del cerebro, cerebelo, tronco cerebral y médula espinal. Los receptores se ubican preferentemente en las fibras nerviosas y terminaciones axónicas. Muchas de las neuronas que poseen receptores CB_1 son de carácter gabaérgico y glutamatérgico, por lo que se piensa que la acción cannabinoide modula la actividad de estas neuronas. La distribución de estos receptores explica buena parte de las acciones de los cannabinoides, como los efectos sobre la percepción y la cognición, sensoriales, hipotérmico, antinociceptivo y antiemético (v. cap. 43), motóricos y posturales, y sistemas de satisfacción y premio (v. cap. 33, apartado II, 9).

En el SNC existen varios derivados de ácidos grasos que ejercen efectos similares a los de los cannabinoides exógenos. Algunos de ellos poseen estructura de tipo eicosanoide, con notable afinidad por los receptores CB. Entre estas moléculas destacan dos: la *anandamida* (araquidoniletanolamida) como agonista parcial y el *2-araquidonil glicerol* (2-AG) como agonista pleno, en los receptores CB_1 y CB_2. Ambas sustancias son sintetizadas y liberadas bajo demanda por células neuronales y, aunque por su naturaleza hidrofóbica no son almacenadas en vesículas sinápticas, difunden al espacio sináptico, y se unen y activan los receptores CB. Sus acciones son bloqueadas por antagonistas competitivos y agonistas inversos específicos exógenos (p. ej., SR141716A). Su acción es finalizada tanto por recaptación mediante transportador específico, como por degradación enzimática. Los endocannabinoides pueden actuar sobre otros receptores no CB, lo que explica su amplia acción neuromoduladora.

5. Melatonina

Es la N-acetil-5-metoxitriptamina, una hormona derivada de la 5-hidroxitriptamina (v. cap. 20) que se secreta fundamentalmente en la glándula pineal y la retina de los vertebrados durante las horas de oscuridad. Su importancia estriba en su capacidad de regular numerosos procesos fisiológicos relacionados con los ritmos biológicos y la función neuroendocrina. Su acción bioquímica consiste principalmente en la inhibición de la adenilil ciclasa, probablemente por actuar sobre receptores asociados a proteínas G. Dentro del SNC se han descrito sitios de fijación específicos para melatonina en la retina, *pars tuberalis*/eminencia media, núcleo supraquiasmático del hipotálamo, área postrema y otras estructuras relacionadas con la sincronización de ritmos biológicos (v. cap. 27, apartado II, A, 6).

VI. Factores de crecimiento y factores neurotróficos

1. Características generales y principales familias

Los factores neurotróficos o factores de crecimiento conforman un gran grupo de polipéptidos y proteínas que promueven y regulan el desarrollo, el crecimiento y la supervivencia de las neuronas y células gliales. Además regulan la plasticidad morfológica y funcional

Tabla 25-3 Receptores de neurotransmisores afectados por los neuroesteroides

Receptor	Esteroide	Modulación
AMPA	Sulfato de pregnenolona	Negativa
$GABA_A$	Derivados 3α5α y 3α5β de la progesterona, 11-desoxicorticosterona y testosterona	Positiva
	Pregnenolona y sulfato de pregnenolona	Negativa
Glicina	Progesterona y sulfato de pregnenolona	Negativa
$5\text{-}HT_3$	17α y 17β-estradiol, progesterona, testosterona y 3α5α-tetrahidroprogesterona	Negativa
Kainato	17β-estradiol y progesterona	Positiva
	Sulfato de pregnenolona	Negativa
NMDA	Deshidroepiandrosterona y sulfato de pregnenolona	Positiva
	17β-estradiol	Negativa
Nicotínico	Progesterona	Negativa
Oxitocina	Progesterona	Negativa
Sigma (tipo I)	Sulfato de deshidroepiandrosterona	Positiva
	Sulfato de pregnenolona	Negativa

mediante la regulación de la síntesis y liberación de neurotransmisores, de la plasticidad sináptica y de la estabilización de los contactos sinápticos. Actúan sobre receptores específicos situados en la membrana de la célula (v. más adelante).

Los factores de crecimiento proceden, por una parte, de las células diana con las que las neuronas han de establecer contacto; pero también las neuronas y la glía los reciben por mecanismos menos específicos, ya que numerosas células los sintetizan y los vierten al espacio extracelular y, a partir de ahí, pueden ejercer una acción paracrina o, incluso, autocrina. Cada neurona o célula glial puede recibir la influencia de uno o varios factores, y un mismo factor puede ejercerla sobre diversas células. Muchas células poseen receptores pertenecientes a distintos factores de crecimiento, por lo que pueden recibir señales múltiples que se complementan.

Además, es posible que la actividad de un factor sobre una neurona se manifieste solo en un período concreto del desarrollo o de la vida de adulto, lo cual significa que las neuronas tienen capacidad para expresar los receptores de ese factor en un período determinado de su existencia y no en otro; es decir, una vez conseguida la diferenciación es posible que no necesiten un factor determinado que era el que dirigía su diferenciación y, en cambio, pasan a depender de otro que asegure su mantenimiento. Una lesión o factor tóxico puede desencadenar la expresión de receptores que permitan a la neurona responder a la acción reparadora o rescatadora de los correspondientes factores. Pero la acción de estos factores no atañe solamente a influencias a largo plazo que tienen que ver con desarrollo, crecimiento y mantenimiento de una neurona, sino que puede mostrarse también como acción inmediata, a corto plazo, que provoca cambios sustanciales en la actividad neuronal.

Todos estos hechos indican las posibilidades que se abren a la aplicación de factores neurotróficos, pero al mismo tiempo complican su aplicabilidad práctica porque, siendo todos ellos de naturaleza peptídica, tienen un acceso difícil para llegar al grupo o grupos de neuronas sobre las que deben actuar. A pesar de estos inconvenientes, son ya numerosos los intentos terapéuticos que se realizan, una vez conocida la posibilidad de que un determinado grupo neuronal responda positivamente a un determinado factor. Además, puesto que algunos de ellos se sintetizan en órganos diana (p. ej., músculo esquelético) y desde ahí influyen retrógradamente sobre las neuronas, es posible aplicarlos en enfermedades degenerativas para que, desde la periferia, actúen sobre los grupos de motoneuronas espinales. Por último, teniendo en cuenta que los factores neurotróficos, en general, se caracterizan por ejercer acciones de duración mantenida y, a largo plazo, se considera la posibilidad de que influyan sobre fenómenos funcionales que también tienen un desarrollo lento porque dependen de modificaciones que se realizan a largo plazo, ya que exigen modificaciones en la síntesis de proteínas; por ejemplo, cambios cualitativos y cuantitativos en la síntesis de determinados neurotransmisores que coexisten en una misma neurona, fenómenos implicados en la adquisición de memoria y aprendizaje, etc. Esta es la base de la abundante investigación sobre el estado de los factores neurotróficos en enfermedades psiquiátricas, neurodegenerativas y del desarrollo.

En la tabla 25-4 se señalan las principales familias de factores neurotróficos que actúan en el sistema nervioso, sus receptores y algunas situaciones clínicas en las que han sido ensayados como agentes terapéuticos.

2. Sistemas de receptores

Las acciones intraneurales iniciadas tras la estimulación de los receptores específicos de los factores neurotróficos están, en su inmensa mayoría, asociadas con la activación de tirosincinasas y de las consiguientes cascadas de reacciones que se originan y que conforman una o varias vías de señalización intraneuronal.

En una gran parte de factores, la tirosincinasa forma parte constitutiva del receptor (v. cap. 3, apartado II, B, 4). Es el caso de los receptores para las familias de neurotrofinas (Trk), del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), de factores derivados de plaquetas (PDGFR), de factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER) y de receptor tipo-insulina (IGF-1R). La inicial activación tirosincinásica puede desencadenar simultáneamente varias cascadas de señalización. Así, por ejemplo, en el caso de los Trk inicia la cascada RAS/ERK (v. cap. 3), la cascada PLC-γ (que, a diferencia de la PLC-β asociada a proteínas G, está asociada a tirosincinasa) inductora de diacilglicerol e inositol trifosfato, y la cascada de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) que, en último término, activará otras cinasas como la Akt que ejerce efectos antiapoptósicos.

En otros receptores, la tirosincinasa se encuentra desligada del receptor, en el interior de la célula en la superficie interna de la membrana o en el citoplasma, o incluso en el núcleo. En este caso, la unión del factor neurotrófico a su receptor o a un complejo de subunidades receptoriales favorece la producción de señales de interacción con las tirosincinasas intraneuronales. En el caso de la familia de las neurocinas (v. tabla 25-4), el complejo receptorial está compuesto por diversas subunidades (LIFRβ, gp130, CNTFRα, IL6Rα) en combinaciones múltiples, y este complejo traduce la señal a tirosincinasas de la familia KAK, a partir de las cuales se estimulan diversas vías de señalización intracelular. A diferencia de las anteriores familias, la del factor β transformador del crecimiento (TGF-β) utiliza un complejo receptorial formado por dos subunidades, y ambas poseen actividad serina/treonina cinásica.

La acción sobre algunos receptores puede ser transactivada por la acción de otros receptores no neurotróficos, por ejemplo los A_{2A}.

Tabla 25-4 Principales factores neurotróficos activos en el sistema nervioso

Familia y factor neurotrófico	Receptor	Células diana (SN)	Posible indicación terapéutica
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	TrkA, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, estriato-colinérgicas, simpáticas y sensoriales periféricas pequeñas	EA, LME
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	TrkB, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, motoneuronas, estriato-gabaérgicas, sensoriales periféricas pequeñas, ganglionares retina	EA, ELA, EH, EP, LME
Neurotrofina 3 (NT-3)	TrkC, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, *locus coeruleus,* dopaminérgicas mesencéfalo estriato-gabaérgicas, sensoriales grandes	EA, EH, EP, LME
Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)	TrkB, $p75^{NTR}$	Neuronas colinérgicas ganglios basales, *locus coeruleus,* dopaminérgicas mesencéfalo estriato-gabaérgicas, motoneuronas, simpáticas y sensoriales periféricas, retina	EA, ELA, EH, EP, LME
Factores de crecimiento fibroblástico (FGF)			
FGF-1 (FGF ácido)	FGFR1 a 4	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, motoneuronas, retina	EP, LME, ictus
FGF-2 (FGF básico)	FGFR1 a 3	Neuronas colinérgicas ganglios basales, dopaminérgicas mesencéfalo, estriatales, corticales, hipocámpicas, retina, células progenitoras O-2A	EA, EDM, EP, LME, ictus
Neurocinas			
Cardiotrofina 1 (CT-1)	[CT-1Rα + LIFRβ + gp130]	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas y simpáticas	ELA, EP
Factor inhibidor de leucemia (LIF)	[LIFRβ + gp130]	Células diana de CNTF más neuronas cerebelosas, cocleares, olfatorias y trigeminales	ELA, LME
Factor neurotrófico ciliar (CNTF)	[CNTFRα + LIFRβ + gp130]	Neuronas colinérgicas ganglios basales, gabaérgicas ganglios basales, hipocámpicas, motor hipotalámicas, sistema simpático, neuronas sensoriales, células progenitoras O-2A	ELA, EDM, EM, LME
Factor-b de crecimiento transformante (TGFb)			
Artemina (ART)	[GFRα-3 + RET], [GFRα-1 + RET]	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, simpáticas, sensoriales	EP
Factor neurotrófico derivado de línea células gliales (GDNF)	[GFRα-1 + RET], [GFRα-2 + RET]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo y estriado, hipotalámicas, *locus coeruleus,* parasimpático, sensoriales, motoneuronas, estriatales colinérgicas y gabaérgicas, simpáticas, talámicas	EA, ELA, EH, EM, EP, LME, ictus
Factores de crecimiento/diferenciación (GDF)	[BMPR-I + BMPR-II]; [otras ALK + ActR-II]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo, serotonérgicas del rafe	EP
Neurturina (NTN)	[GFRα-2 + RET], [GFRα-1 + RET]	Neuronas hipotalámicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas, gabaérgicas estriatales, simpáticas, talámicas	EH, EM, EP
Persefina (PSP)	GFRa-4	Neuronas cerebelosas, corticales, hipocámpicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas	EM, EP
Proteínas morfogénicas del hueso (BMP)	[BMPR-I + BMPR-II]; [otras ALK + ActR-II]	Neuronas cerebelosas, corticales, hipocámpicas, dopaminérgicas mesencefálicas	EP, ictus, LCTA
TGFβ	[TβR-I + TβR-II]	Neuronas dopaminérgicas mesencéfalo y estriado, hipocámpicas, retinianas amacrinas	EDM, EP, ictus, LCTA
Factores de crecimiento epidérmico			
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	HER1/ErbB1	Neuronas cerebelosas, dopaminérgicas mesencefálicas, neocorticales, olfatorias	EP

Tabla 25-4 Principales factores neurotróficos activos en el sistema nervioso *(cont.)*

Familia y factor neurotrófico	Receptor	Células diana (SN)	Posible indicación terapéutica
Factor de crecimiento transformante-a (TGFα)	HER1/ErbB1	Neuronas cerebelosas, dopaminérgicas mesencefálicas, neocorticales, olfatorias	EP
Neurregulinas	HER2/ErbB2 HER3/ErbB3 HER4/ErbB4	Neuronas cerebelosas y simpáticas; células progenitoras O-2A	EDM
Factores de crecimiento de tipo insulina			
Factor-1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1)	IGF-1R, IGF-2R, receptor de insulina	Neuronas colinérgicas basales, cerebelosas, corticales, hipocámpicas, hipotalámicas, dopaminérgicas mesencefálicas, motoneuronas, simpáticas, células progenitoras O-2A	EA, ELA, EDM, EM, EP, ictus, LCTA
Factor-2 de crecimiento de tipo insulina (IGF-2)	IGF-2R, IGF-1R, receptor de insulina	Neuronas colinérgicas basales, cerebelosas, hipocámpicas, motoneuronas, sensoriales y simpáticas	
Otros factores neurotróficos			
Factor neurotrófico dependiente de actividad (ADNF)		Neuronas corticales, hipocámpicas y espinales	EP, ictus
Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PGDF)	PGDFRα, PGDFRβ	Neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, células progenitoras O-2A	EDM, EP, ictus

ActR: receptor de tipo activina; ALK: cinasas de receptor de tipo activina; EA: enfermedad de Alzheimer; EDM: enfermedades desmielinizantes; EH: enfermedad de Huntington; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EM: enfermedad de la motoneurona; EP: enfermedad de Parkinson; LCTA: lesión cerebral traumática aguda; O-2A: oligodendrocito de tipo 2; $p75^{NTR}$: receptor neurotrofinas de baja afinidad; trk: receptor de neurotrofinas de alta afinidad.
Tomado de Thorne y Frey, 2001.

BIBLIOGRAFÍA

Abbrachio MP, Burnstock G, Verkhratsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. Trends Neurosci 2008;32:19-29.

Andrews ZB. The extra-hypothalamic actions of grhelin on neuronal function. Trends Neurosci 2011;34:31-40.

Balaratnasingam S, Janca A. Brain derived neurotrophic factor: a Novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. Pharmac The 2012;134:116-24.

Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. Trends Neurosci 1991;14:21-7.

Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, editors. Basic neurochemistry. Principles of molecular, cellular, and medical neurobiology. 8th ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2011.

Chisari M, Eisenman LN, Covey DF, Mennerick S, Zorumski CF. The sticky issue of neurosteroids and $GABA_A$ receptors. Trends Neurosci 2010;33:299-306.

Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nature Neurosci 2005;8:571-6.

Conn PJ. Physiological roles of and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. Ann Y Acad Sci. 2003;1003:12-21.

Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacologic principles. Prog Neuro-Psychopharmacol Bio Psychiat 2012;38:4-15.

Contractor A, Mulle C, Swanson GT. Kainate receptors coming of age: milestones of two decades of research. Trends Neurosci 2011;34:154-63.

Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:699-729.

Dautzenberg FM, Hauger RL. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. Trends Pharmacol Sci 2002;23:71-7.

Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. Pharmacol Rev 1999;51:7-61.

Düzel E, Bunzeck N, Guitart-Masip M, et al. Functional imaging of the human dopaminergic midbrain. Treds Neurosci 2009;32:321-8.

Flórez J. La farmacología del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Flórez J, Pazos A. Anatomía neuroquímica de la transmisión cerebral. In: Tolosa E, Alom J, editors. Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Doyma; 1990.

Fuxe K, Marcellino D, Rivera A. Receptor-receptor interactions within receptor mosaics. Impact on neuropsycopharmacology. Brain Res Rev 2008; doi:1016/j.brainresrev.2007.11.007.

Genslet JG, Serotonin, En: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 7th ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.

Gómez-Ruiz M, Hernández M, de Miguel R, Ramos JA. An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. Mol Neurobiol 2007;36:3-14.

Hölscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. Trends Neurosci 1997;20:298-303.

Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous μ-opioid receptor agonists. Pharmac Ther 2000;88:437-63.

Kato AS, Gill MB, Yu H, Nisenbaum ES, Bredt DS. TARPs differentially decorate AMPA receptors to specify neuropharmacology. Trends Neurosci 2010;33:241-8.

Landreth GE. Growth factors. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, editors. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 7th ed. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.

Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. Pharmac Ther 2008;117:231-43.

Lazarus LH, Okada Y. Engineering endomorphin drugs: state of the art. Expert Opin Ther Pat 2012;22:1-14.

Lee H-J, Macbeth AH, Pagani JH, Scott Young W. Oxytocin: the great facilitator of life. Progr Neurobiol 2009,;88:127-51.

Leone S, Noera G, Bertolini A. Melanocortins as innovative drugs for ischemic diseases and neurodegenerative disorders: established data and perspectives. Curr Med Chem 2013;20:735-50.

Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. Trends Endocrinol Metabol 2002;13:35-43.

Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. Physiol Rev 1993;73:229-308.

Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. Behav Neurosci 1994;108:1163-71.

Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2005;168:1-51.

Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR. The glycine receptor. Pharmacol Therap 1997;59:171-91.

Regoli D. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. Pharmacol Rev 1994;46:551-99.

Thorne RG, Frey II WH. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system. Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokin 2001;40:907-46.

Watson SJ, Akil H, Khachaturian H, Young E, Lewis ME. Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives. In: Hughes J, Collier HOJ, Rance MJ, Tyers MB, editors. Opioids: past, present and future. London: Taylor & Francis; 1984.

Wooley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:657-80.

Capítulo **26**

Fármacos analgésicos opioides

M.A. Hurlé y J. Flórez

I. Propiedades generales

1. Origen y características químicas

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos con afinidad selectiva por los receptores opioides de cuya activación se deriva analgesia de elevada intensidad. El representante principal es la **morfina,** alcaloide pentacíclico fenantrénico (fig. 26-1) presente en el opio, jugo extraído de la adormidera *(Papaver somniferum)*.

En el opio coexisten: *a)* otros derivados fenantrénicos: la **codeína,** de menor actividad analgésica, y la **tebaína,** que carece de propiedades analgésicas, y *b)* derivados bencilisoquinolínicos, entre los que destacan la **papaverina** y la **noscapina.**

Se suelen utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioide.* Pero, en sentido estricto, *opiáceo* se refiere a los productos obtenidos del opio y, por extensión, a los productos derivados de la morfina, mientras que *opioide* abarca al conjunto de sustancias endógenas o exógenas con afinidad por receptores opioides y que interactúan con ellos de manera específica.

En un intento de reducir sus efectos adversos, se realizaron modificaciones de la estructura morfínica, lo que dio lugar a numerosas familias de opioides, con diferentes características químicas, cuyas propiedades de agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros se explicarán más adelante.

a) Estructura pentacíclica:
- **i)** Productos naturales del opio: **morfina** y **codeína.**
- **ii)** Derivados semisintéticos: los agonistas **heroína** y **dihidrocodeína,** y el agonista/antagonista mixto **nalorfina.**
- **iii)** Derivados morfinónicos: los agonistas **oxicodona, oximorfona, hidromorfona, hidrocodona,** el agonista/antagonista mixto **nalbufina,** y los antagonistas puros **naloxona** y **naltrexona.**

b) Estructura hexacíclica: *oripavinas.* El agonista puro **etorfina** y el agonista parcial **buprenorfina.**

c) *Estructura tetracíclica: morfinanos.* El agonista **levorfano,** el antagonista **levalorfano** y el agonista/antagonista mixto **butorfanol.** El **dextrorfano** es un estereoisómero del levorfano que carece de actividad opioide.

d) Estructura tricíclica: benzomorfanos. Los agonistas/antagonistas mixtos **pentazocina, ketociclazocina** y **ciclazocina.**

e) Estructura bicíclica.
- **i)** *4-Fenilpiperidinas.* Las principales son el agonista **petidina** (meperidina) y los antidiarreicos **loperamida** y **difenoxilato** (v. cap. 43).
- **ii)** *1,2- y 1,3-Diaminas.* Sus principales representantes son **fentanilo, sufentanilo, alfentanilo** y **remifentanilo.**

f) Derivados de 3,3-difenilpropilamina. **Metadona, ι-α-acetilmetadol.**

g) Otros. **Tramadol, tapentadol.**

2. Receptores opioides

La existencia de receptores opioides específicos fue inicialmente postulada sobre la base de rigurosos datos farmacológicos: la estereoselectividad de los diversos fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos, la existencia de un antagonismo específico y la capacidad para fijarse a los tejidos de manera estereoselectiva, saturable y compatible. Además, los perfiles farmacológicos y la batería de efectos subjetivos y objetivos, tanto agudos como crónicos, mostrados por los diversos fármacos y antagonistas *in vivo,* obligaron a postular la existencia funcional de diversos tipos de receptores. La presencia de receptores opioides fue corroborada por el descubrimiento de péptidos opioides endógenos y finalmente confirmada por el clonaje conseguido primero en tejidos de rata y ratón y después en tejido humano. El camino que condujo al descubrimiento de los péptidos opioides en 1975, hallazgo que revolucionó la ciencia neurobiológica, estuvo jalonado por tres datos fundamentales: *a)* la demostración de que se podía inhibir la penetración de estímulos dolorosos en la médula espinal mediante activación cerebral, *b)* esta analgesia era antagonizada por naloxona, y *c)* había moléculas en el SNC a las que se fijan de forma específica y estereoselectiva las moléculas opioides. Los primeros ligandos opioides endógenos descubiertos fueron los pentapéptidos **met-encefalina** y **leu-encefalina,** a los que siguió el aislamiento de la **β-endorfina,** las **dinorfinas A** y **B** y la **nociceptina** u orfanina F/Q (tabla 26-1). Además, las **endomorfinas 1** y **2** son péptidos identificados como ligandos selectivos de los receptores opioides μ, pero cuyos genes codificantes y proteínas precursoras no han podido ser identificados todavía (v. tabla 26-1). La biología de estos péptidos se describe en el capítulo 25, apartado IV, B, 5.

Se han clonado cuatro tipos de receptores opioides: μ (MOR/MOP), δ (DOR/DOP), κ (KOR/KOP) y ORL1/NOP para los que existen en la actualidad ligandos, tanto peptídicos como no peptídicos, altamente selectivos y potentes, con actividad agonista y antagonista (tabla 26-2). Cada receptor se distribuye de forma anatómicamente específica en el SNC, periférico y entérico, de modo que su activación origina acciones específicas que caracterizan a sus respectivos ligandos. El clonado de los receptores permitió la génesis de ratones modificados genéticamente que carecen de dichos receptores y, como consecuencia, la disección de las funciones fisiológicas de cada uno de ellos.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

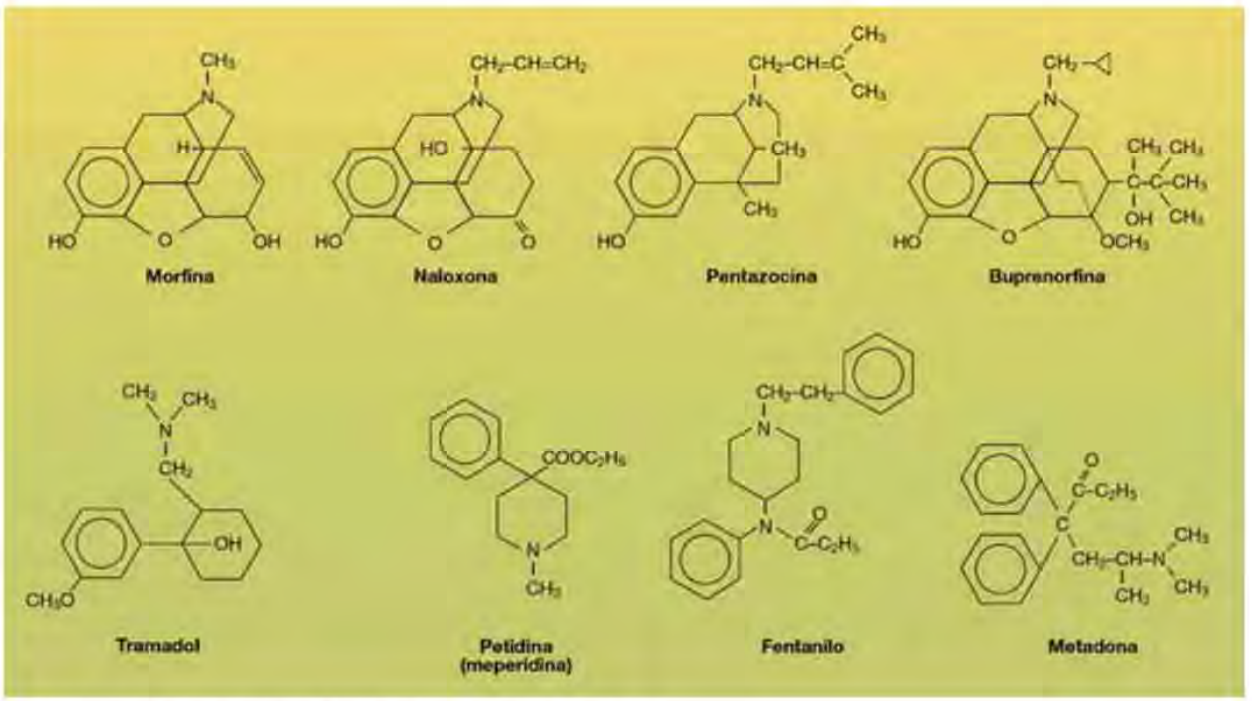


Figura 26-1 Estructura química de las principales familias de fármacos opioides.

Los receptores opioides pertenecen al grupo de los receptores de membrana asociados a proteínas G (GPCR) con siete segmentos transmembrana (fig. 26-2). Al igual que ocurre con otros GPCR, los receptores opioides pueden formar homodímeros y heterodímeros. Sus características más importantes, su relación con sistemas efectores celulares, y sus ligandos más específicos naturales y sintéticos se exponen en la tabla 26-2.

La homología de la secuencia de aminoácidos entre los tres principales receptores alcanza hasta el 60% en su conjunto, si bien existen regiones en las que la homología es mayor, como es el caso de los segmentos hidrofóbicos transmembrana y el de los bucles intracelulares. Los bucles extracelulares y el dominio N-terminal difieren marcadamente entre receptores y determinan la selectividad μ, δ y κ. Los bucles intracelulares y el dominio C-terminal poseen sitios de regulación mediante glucosilación, palmitoilación y fosforilación. El tercer bucle intracelular interviene probablemente en los procesos de acoplamiento con las diferentes proteínas G. Los receptores opioides están sometidos a procesos de corte y empalme *(splicing)* alternativo del ARN que pueden producir variantes de ese receptor que condicionen cambios en la afinidad por los ligandos, tanto endógenos como exógenos. La respuesta celular está condicionada por el tipo de proteína G activada tras la activación del receptor.

El reconocimiento por parte del núcleo del receptor de sus ligandos es extraordinariamente dinámico, de manera que las interacciones entre un ligando concreto y su receptor pueden ser diferentes y originar señales celulares distintas. Además, receptores opioides y proteínas G no funcionan aisladamente, sino que interactúan con otras proteínas reguladoras y de andamiaje moduladoras de la señal, cuyo reclutamiento al complejo señalizador ligando-receptor-proteína G también pueden variar en función del agonista implicado. A todo ello, se suma la existencia de homodímeros de un receptor y heterodímeros de dos de ellos (p. ej., μ/δ, δ/κ), que contribuye a la diversidad de propiedades farmacológicas, ya que la dimerización puede modificar la afinidad y la eficacia intrínseca del complejo receptorial.

Todos estos fenómenos podrían estar en relación con la gran disparidad entre la existencia de solo cuatro genes de receptores opioides y la gran variedad de fenotipos farmacológicos provocados por los diferentes agonistas opioides. Hoy en día sabemos que la señalización intracelular desencadenada tras la activación de un mismo receptor por diferentes agonistas no es necesariamente unívoca y que las respuestas farmacológicas no dependan exclusivamente del tipo de receptor activado sino también del particular ligando que lo activa (v. cap. 2, apartado II, 3 y 4.3).

Los receptores opioides se encuentran localizados a lo largo de todo el SNC y periférico, así como en células de tejidos paracrinos y exocrinos y células implicadas en procesos de inflamación e inmunidad; de hecho, muchas de estas células, al igual que muchas neuronas ubicadas en puntos diversos del neuroeje, sintetizan péptidos opioides. En el sistema nervioso periférico, los receptores se encuentran en sus fibras aferentes primarias y simpáticas, en los plexos mioentérico y submucoso del aparato digestivo, en la vejiga urinaria, conductos deferentes, etc. La presencia de receptores puede aumentar en algunos tejidos en presencia de inflamación.

3. Activación de receptores y consecuencias moleculares

Los GPCR activados por fármacos opioides son fundamentalmente de tipo inhibidor Gi/o. Los efectos resultantes dependerán del fármaco y de los subtipos de receptores opioides presentes en la neurona. La respuesta neuronal inmediata más común a la acción de un opioide se caracteriza por: *a)* reducción de la actividad bioeléctrica espontánea y de la respuesta a estímulos, y *b)* reducción de la liberación de neurotransmisores, sea cual fuere su naturaleza, activadora (p. ej., glutamato) o inhibidora (p. ej., GABA). Estos efectos son el resultado de la activación de numerosas vías de señalización intracelulares que condicionan modificaciones del estado de fosforilación de muy diversas proteínas, cambios en la conductancia iónica y modificaciones en la expresión de genes.

Las acciones intracelulares mejor conocidas son las siguientes: *a)* inhibición de la adenilil ciclasa por activación de subunidades $G_{\alpha i/o}$ y $G_{\alpha z}$ que originará, entre otros efectos, la reducción de la amplitud de una corriente de entrada (I_h) que es capaz de provocar actividad eléctrica espontánea; *b)* activación de la conductancia de K^+, en especial la mediada por el canal GIRK, probablemente por la activación de las subunidades β/γ; *c)* inhibición de la conductancia del Ca^{2+} tras activación de las subunidades β/γ, debido al cierre de canales en parte tipo N; *d)* inhibición de la liberación del neurotransmisor debida a las tres acciones anteriores; *e)* activación de la fosfolipasa A_2/C y, consiguientemente, de la proteincinasa (PKC), acción en la que intervienen

Tabla 26-1 Péptidos opioides naturales y sintéticos

Péptidos naturales de anfibios	
Dermorfinas:	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH_2 Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys
Deltorfinas:	A: Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH_2 (deltorfina, dermencefalina) B: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH_2 (deltorfina II)
Péptidos naturales de mamíferos	
Met^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu^5-encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
β-endorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Dinorfina A:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α-neoendorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Nociceptina:	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfina 1:	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2
Endomorfina 2:	Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2
Péptidos sintéticos	
DAMGO:	[D-Ala^2, $MePhe^4$, Gly (ol)^2]encefalina
DPDPE:	[D-Pen^2, D-Pen^2]encefalina
DSBULET:	Tyr-D-Ser(OtBu)-Gly-Phe-Leu-Phr(OtBu)
CTOP:	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Ther-Pen-Thr-NH_2
Morficeptina:	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH_2

tanto las subunidades β/γ como la $G\alpha_q$; *f)* movilización intracelular del Ca^{2+} a partir de los depósitos del retículo endoplásmico, acción que puede estar relacionada con la activación de la fosfolipasa C, y *g)* los opioides pueden originar también activación de la proteína G_s y favorecer la activación de la adenilil ciclasa y de la proteincinasa A (PKA), dando origen a acciones de carácter estimulador; en general, esta se verá enmascarada por la acción inhibidora, pero en situaciones de tolerancia a la acción inhibidora puede prevalecer la acción estimuladora.

Además, la activación de los receptores opioides ejerce acciones diferidas sobre la expresión génica que, en condiciones de administración crónica de opioides, podrían ser causa de los fenómenos de tolerancia y dependencia. En esta acción nuclear están implicadas preferentemente las subunidades β/γ de las proteínas $G_{i/o}$ y promueven la activación de las vías de señalización relacionadas con MAPK y ERK, con fosforilaciones de dianas tanto citoplásmicas como nucleares (p. ej., el factor CREB y otros factores de transcripción) (v. cap. 3, II, B, 2). Estos efectos transcripcionales también dependen de la activación de la vía de la PKA, particularmente durante el tratamiento crónico con opioides.

4. Regulación de receptores opioides

La activación del receptor opioide va seguida de un proceso de *desensibilización*, que impide el acoplamiento funcional del receptor con su vía de señalización dependiente del complejo proteína G/segundo mensajero. En esta desensibilización participa la fosforilación del receptor provocada por cinasas de receptores acoplados a proteína G (GRK) y el reclutamiento de la proteína β-arrestina, y por otras cinasas (PKA, PKC, Ca/CMK II) (v. cap. 3, apartado II, A, 3). La *endocitosis* sucede con frecuencia a la desensibilización provocada por GRK/β-arrestina, de modo que los receptores son internados desde la membrana celular hasta los compartimentos intracelulares. Estos mecanismos sirven para modular fisiológicamente la señal del ligando y evitar la sobreactivación de la vía de señalización. Una vez concluida la endocitosis, el receptor puede ser reciclado y su actividad restaurada, de modo que vuelve a la membrana con capacidad funcional (resensibilización) o puede ser degradado, disminuyendo así su presencia en la membrana celular *(regulación receptorial a la baja)*.

La activación de los receptores opioides por agonistas endógenos típicamente pone en marcha la fosforilación, desensibilización y endocitosis del receptor, seguidas de su desfosforilación, resensibilización y reciclado en la membrana. Este ciclo de activación/inactivación/recuperación funcional permite, por un lado, regular la intensidad de las señales intracelulares y, por otro lado, preservar la capacidad señalizadora del receptor. Tras el tratamiento crónico con morfina y otros opioides los procesos de desensibilización del receptor están favorecidos, mientras que los responsables de su resensibilización están perturbados. Se ha postulado que el potencial de un agonista opioide para desarrollar tolerancia estaría inversamente relacionado con su eficacia para promover endocitosis; los agonistas internalizadores débiles, por ejemplo la morfina, serían los más proclives al desarrollo de tolerancia, mientras que no se desarrollaría tolerancia a los internalizadores más eficaces, como los péptidos opioides endógenos. Esta teoría, aunque ampliamente extendida, es excesivamente simplista y algunas de sus bases no han podido ser corroboradas.

5. Dualismo de receptores. Clases de agonistas

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides se resumen en la tabla 26-3. Los opioides presentan el fenómeno denominado *dualismo farmacológico*, es decir, dos fármacos diferentes pueden producir la misma acción farmacológica, en este caso analgesia, por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. Así, la morfina es agonista del receptor opioide μ, cuya activación produce analgesia. Otro opioide puede comportarse como agonista de un receptor diferente (p. ej., κ), pero en cambio comportarse como antagonista competitivo del receptor μ. Cuando este opioide actúe solo, producirá analgesia (por activación κ), pero si actúa en presencia de un fármaco agonista μ podría interferir en la acción analgésica de este último, dada su propiedad de antagonista μ. Estaríamos ante un analgésico opioide que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. En función de estas posibilidades, que son reales, los fármacos opioides se dividen en:

a) *Agonistas puros:* se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ, mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, oxicodona, petidina, metadona, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo.

b) *Agonistas-antagonistas mixtos:* actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ. Sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Estos fármacos serán analgésicos pero, en función de su

Tabla 26-2 Receptores opioides: características y principales ligandos

	μ	δ	κ	N/OFQ
Nomenclatura IUPHAR	MOP	DOP	KOP	NOP
Nomenclatura molecular	MOR	DOR	KOR	NOR
Estructura	400 aa. (humano) 398 aa. (roedor)	372 aa. (humano y roedor)	380 aa. (humano y roedor)	370 aa.
Cromosoma humano	6q24-25	1p34.3-36.1	8q11.2	—
Sitios de glucosilación	4-5	2	2	
Palmitoilación	Sí	Sí	Sí	
Sistema efector $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$	↓ AMPc ↓ canal Ca^{2+} ↑ canal K^+	↓ AMPc ↓ canal Ca^{2+} ↑ canal K^+	↓ AMPc ↓ canal Ca^{2+} ↑ canal K^+	G/G_o
Sistema efector $G_{\alpha i}/G_{\alpha o}$	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	↑ AMPc ↑ PLC y Ca^{2+}	
Ligandos endógenos	β-endorfina Endorfinas	Encefalinas β-endorfina	Dinorfina A	N/OFQ
Ligandos exógenos				
Selectivos				
- Agonistas	DAMGO Morfina Metadona Sufentanilo Dermorfina	DPDPE Deltorfina DSBULET	Dinorfina 1A U69593 CI977 ICI197067	Ro646198
- Antagonistas	CTOP	Naltrindol, NNDT, TIPP	Nor-binaltorfimina	J113397
No selectivos				
- Agonistas	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina Etilketociclazocina	
- Antagonistas	Naloxona Naltrexona β-Funaltrexamina	Naloxona Naltrexona	Naltrexona Naloxona	

CTOP, DAMGO, DPDPE y DSBULET: péptidos desarrollados en la tabla 26-1.
CI977: (5*R*)-(5α, tα, 8β)-(–)-*N*-metil-*N*-(7-[1-pirrolidinil]-1-oxaspirol[4,5]dec-8-yl)-4-benzofuranacetamida monoclorhidrato.
ICI197067: (2*S*)-*N*-[(2*N*-metil-3,4-diclorofenilacetamido)-3-metilbutil]pirrolidona clorhidrato.
J113397: 1-[3*R*,4*R*)-1-cicloctilmetil-3-hidroximetil-4-piperidil]-3-etil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona.
NNDT: $N(CH_3)_2$-(2'6'-CH_3)-Tyr-Tic-OH.
PL017: [*N*-MePhe3,ᴅPro⁴]morficeptina.
Ro646198: (1*S*,3a*S*)-8-(2,3,3a,4 5.6-hexahidro-1*H*-fenalen-1-yl)-1-fenil-1,3,8-triazaspirol[4,5]decan-4-ona
TIPP: H-Tyr-Tic-Phe-Phe-OH.
U69593: 5α7α,8β-(–)-*N*-metil-*N*-(7-[1-pirrolidinil]-1-oxasiprol(4,5)dec-8-yl)benzeno acetamida.

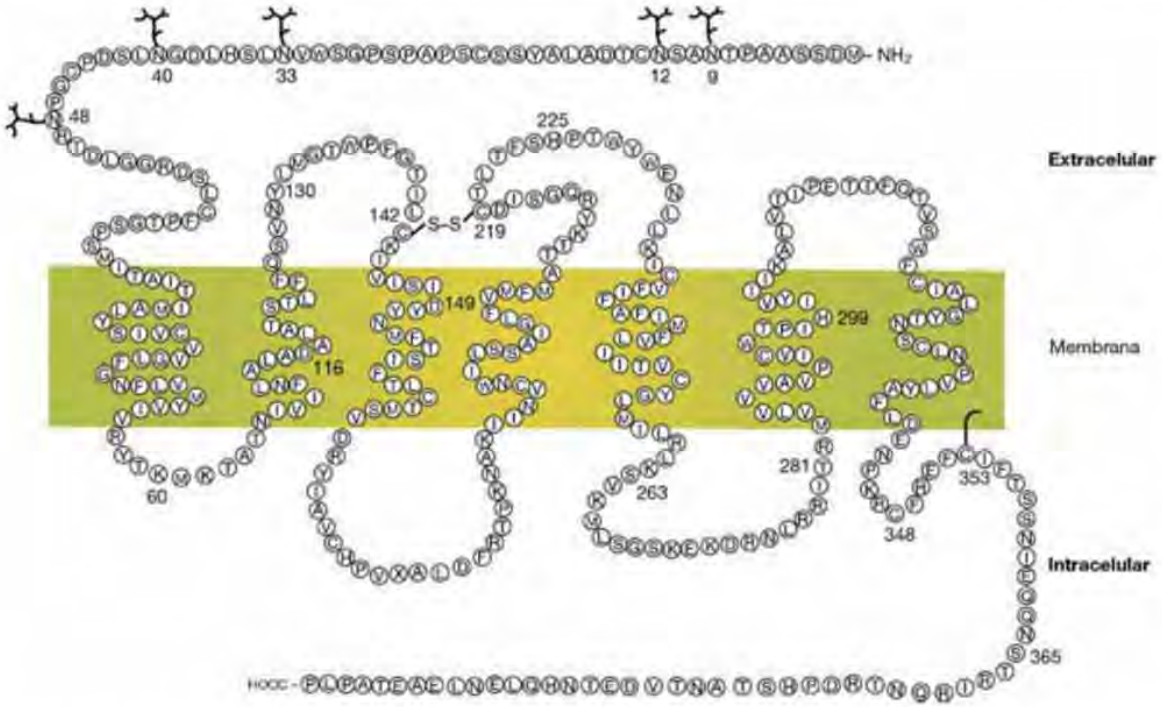


Figura 26-2 Receptor opioide μ humano. Los residuos 263, 281 y 365 son sitios posibles de fosforilación.

actividad intrínseca sobre receptores μ, también pueden deprimir la respiración. En presencia de un agonista puro (μ) se comportarán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ. Pertenecen a este grupo nalorfina, pentazocina, butorfanol y nalbufina.

c) *Agonistas parciales:* actúan selectivamente sobre receptores μ, pero con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que en presencia de un agonista puro puedan comportarse también como antagonistas. Pertenece a este grupo la buprenorfina.

d) *Antagonistas puros:* tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo la naloxona y la naltrexona. Los antagonistas selectivos mencionados en la tabla 26-2 carecen de aplicación clínica.

II. Morfina

La morfina es el fármaco prototipo y el que más se utiliza para fines terapéuticos (v. fig. 26-1).

1. Acciones farmacológicas

La morfina activa con gran afinidad y potencia los receptores μ. De hecho, la eliminación de estos receptores o su anulación funcional, mediante modificaciones genéticas o herramientas farmacológicas en el animal de experimentación, suprime la mayor parte de sus acciones.

1.1. Efectos generales

En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende frecuentemente de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores, etc. La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes provocan sueño profundo y coma. La morfina produce alteraciones en el electroencefalograma (EEG): reduce el ritmo α e incrementa el ritmo lento. Dosis muy elevadas llegan a provocar episodios críticos, con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje y paroxísticos, que se acompañan de convulsiones, alternando con períodos de silencio bioeléctrico.

1.2. Analgesia

Es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. La analgesia es consecuencia de la acción de la morfina sobre los receptores (principalmente μ) situados en diversos puntos del SNC, tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla.

En el *sistema aferente,* la morfina interactúa con receptores opioides localizados en terminaciones nerviosas periféricas (nociceptores), en las terminaciones de las fibras sensitivas primarias que penetran en las astas posteriores, así como con los localizados en somas y dendritas de las neuronas espinotalámicas de las láminas I y V (fig. 26-3). Por este mecanismo reduce la actividad que ha de ascender por la vía espinotalámica. Deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y periventricular, y los núcleos intralaminares del tálamo, estructuras que forman parte de las vías espinorreticular y espinomesencefálica.

El *sistema eferente* o descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal tiene su origen en localizaciones cortical, mesencefálica y bulbar (v. fig. 26-3). Abundan en él neuronas y terminaciones de carácter opioide en conexión con otros sistemas (serotonérgicos, noradrenérgicos, sustancia P, neurotensina, etc.), que proyectan sus prolongaciones hacia

Tabla 26-3 Acciones de los opioides y receptores implicados

Acción	Receptores	Localización
Inhibición del dolor	μ, δ, κ	Asta posterior de la médula espinal y centros supraespinales
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco cerebral: centro respiratorio
Adicción	μ > κ	SNC: sistemas «gratificantes»
Euforia y sedación	μ	SNC
Disforia y psicotomimesis	κ	SNC
Miosis	μ, κ	SNC
Rigidez muscular	μ	SNC: núcleos basales
Dependencia física	μ > κ; δ?	SNC y SNA
Tolerancia	μ, κ, δ	
Náuseas, vómitos	μ, κ, δ	SNC
Motilidad gastrointestinal	μ, δ?	SNE y centros espinales
Motilidad vesical	μ	SNA y centros espinales
Diuresis		
Inhibición	μ	Hipotálamo/hipófisis
Estimulación	κ	¿Riñón?
Bradicardia	μ > δ = κ	Tronco cerebral
Hipotensión	δ = κ > μ	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Liberación de prolactina	μ	
Liberación de GH	δ > μ	
Liberación de ACTH	μ, κ	
Inhibición de ADH	κ	
Inhibición de LH	μ, δ	

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

las astas posteriores de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides situados en estos niveles, particularmente en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) y en el bulbo (núcleos rostroventrales), provoca la activación de un sistema neuronal inhibidor de la transmisión nociceptiva, de proyección descendente (sistema *off* del bulbo), al tiempo que inhibe un sistema contrapuesto también bulbar y descendente de carácter excitador (sistema *on*). La morfina y los demás agonistas puros potencian la función

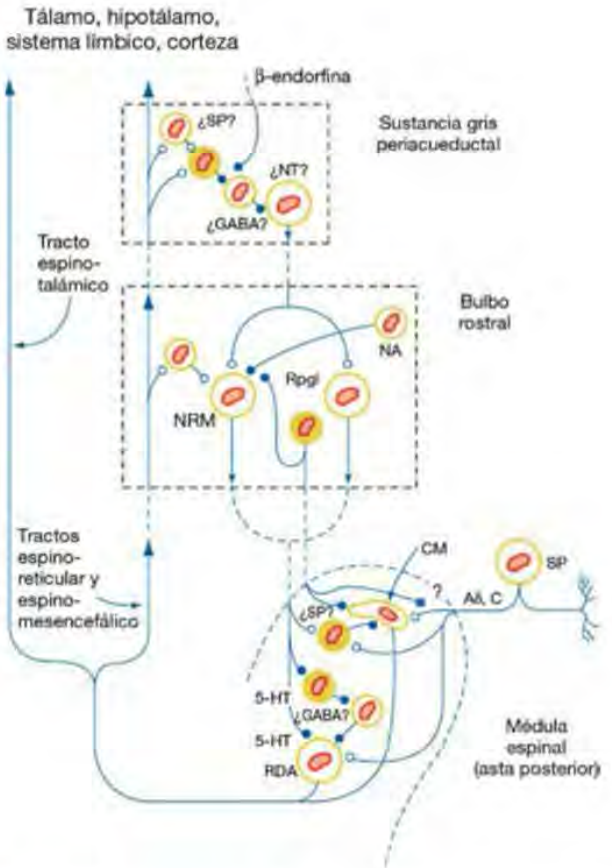


Figura 26-3 Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y la localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los botones blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibidor. Obsérvese la multiplicidad de sistemas neuroquímicos y la hipótesis de que algunos de ellos cotransmitan en un mismo sistema. Aδ y C: fibras de la sensibilidad nociceptiva aferente; CM: célula marginal en lámina 1; NA: noradrenalina; NRM: núcleo *magnus* del rafe; NT: neurotensina; RDA: célula de rango dinámico amplio en lámina V; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; SP: sustancia P.

inhibidora descendente que se expresa, en último término, en las astas posteriores de la médula.

La morfina actúa también a nivel *límbico* y *cortical*, donde hay abundantes receptores opioides; de este modo, el opiáceo no solo suprime o reduce la sensibilidad dolorosa sino que también atenúa la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor, sustituyéndolo incluso en ocasiones por una sensación de bienestar o de agrado. Este conjunto de acciones ejercidas a todos los niveles de las vías responsables de la percepción del dolor condiciona, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador, y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo.

1.3. Depresión respiratoria

La morfina deprime la respiración de manera dependiente de la dosis, por su acción sobre los receptores μ y δ situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. Dosis elevadas llegan a producir ritmos anormales y apnea. La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 y a la hipoxia; por ello

desplaza hacia la derecha la curva de relación entre P_{CO2} y ventilación alveolar y eleva el umbral apneico. Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta la P_{CO2} y se reducen el pH arterial y la P_{O2}, apareciendo acidosis respiratoria. En determinadas enfermedades que requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*) aumenta la respuesta depresora a la morfina y se incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave.

El grado de depresión no solo depende de la dosis, sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC; la depresión es máxima por vía intravenosa e intraventricular, y mínima por vía oral y epidural. En este último caso puede aparecer una depresión respiratoria diferida (varias horas después de la administración), probablemente como consecuencia de un acceso en dirección ascendente al encéfalo, vía líquido cefalorraquídeo (LCR).

Como la mayoría de los opioides, la morfina deprime la tos principalmente por afectar a las neuronas respiratorias que controlan los movimientos convulsivos de la tos (v. cap. 42). Puede producir cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina.

1.4. Otras acciones centrales y neuroendocrinas

La morfina en humanos suele producir *hipotermia* de origen hipotalámico. Produce *miosis* de gran intensidad por acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal; esta miosis puede ser inhibida por fármacos de carácter atropínico. En casos de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica.

Provoca con frecuencia *náuseas* y *vómitos*, sobre todo tras la primera administración y si el individuo está en posición erecta, que se deben a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema y se pueden controlar con benzamidas, neurolépticos y antagonistas $5\text{-}HT_3$.

En ocasiones, y dependiendo de la dosis, puede producir *hipertonía muscular* de origen central, por activación de receptores opioides en los ganglios basales.

La morfina puede modificar la secreción hipofisaria por actuar tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Estimula la secreción de ACTH, somatotropina, prolactina, β-MSH y hormona antidiurética, e inhibe la secreción de TSH, LH y FSH, aunque a las dosis empleadas comúnmente en clínica, estas acciones endocrinas no suelen tener especial importancia.

1.5. Otros efectos

Los **efectos cardiovasculares** son complejos porque intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona; si la ventilación pulmonar está asegurada, la función cardiovascular resiste mucho a la acción de la morfina. Puede producir bradicardia vagal, más apreciable en administración intravenosa, hipotensión por acción sobre el centro vasomotor así como por vasodilatación arterial y venosa, reduciendo la poscarga y la precarga. Solo a dosis muy elevadas o en situaciones de *shock* puede perjudicar gravemente la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede deberse a la liberación de histamina.

En la circulación cerebral causa vasodilatación por el aumento de P_{CO2} y eleva la tensión intracraneal; en traumatismos cerebrales o fenómenos expansivos hay que asegurar la normocapnia.

En el **aparato digestivo**, además de las náuseas y los vómitos de origen central, la morfina eleva el tono miógeno de la pared gastrointestinal, incluido el de los esfínteres, e inhibe la actividad neurógena, lo que repercute en depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia aparece retraso en el vaciado gástrico, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, con hipertonía del esfínter de Oddi. En estos efectos intervienen una acción central, espinal y supraespinal, y otra periférica sobre los plexos mientéricos, donde inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en reflejos locales (v. cap. 43). Los receptores implicados son preferentemente μ.

En el **tracto urinario** provoca con frecuencia retención urinaria por inhibición de la respuesta refleja a la micción. Se trata de una acción supraespinal y espinal.

La acción en el **sistema inmunitario** es variable en función de las circunstancias clínicas. En estudios experimentales los opiáceos han mostrado una actividad depresora de la respuesta inmunitaria por acción directa sobre células inmunes que poseen receptores opioides, y por acción central neuroendocrina, con implicación de receptores δ y μ. La repercusión clínica es variable, ya que el dolor crónico por sí mismo también puede ejercer una acción depresora sobre la respuesta inmunitaria. Las consecuencias de la administración crónica de opiáceos sobre la respuesta inmunitaria podrían repercutir sobre la instauración de infecciones en pacientes inmunodeficientes, así como sobre la expansión de las células tumorales en pacientes con cáncer.

1.6. Desarrollo de tolerancia

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis.

La velocidad con que se desarrolla no es homogénea sino que varía según el efecto que se considere; en general, se desarrolla más fácilmente a analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y, en mucho menor grado, a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide.

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y los mecanismos dependen del tipo de receptor opioide activado. No parece depender de la regulación a la baja de los receptores opioides, sino que más bien parece tratarse de un mecanismo de desensibilización o, más propiamente, de desacoplamiento entre el receptor y los elementos que participan en las ulteriores vías de señalización. Es decir, puede haber tolerancia sin que disminuya el número de receptores.

Cuando se desarrolla tolerancia en animales a la analgesia de la morfina, se aprecian diferencias en el grado de acoplamiento receptor-proteína G entre diferentes regiones cerebrales: el desacoplamiento es marcado en las regiones relacionadas con la analgesia y la depresión respiratoria y nulo en otras regiones responsables de los efectos reforzadores que tienen los opioides, un efecto para el que no se crea tolerancia. A ello se puede sumar la activación de una fracción de receptores μ que provoca estimulación de G_s y efectos excitadores (p. ej., efectos pronociceptivos en lugar de antinociceptivos).

En el desarrollo de la tolerancia participan varios mecanismos. Se produce un incremento en los niveles celulares de AMPc, contrapuesto al efecto inicial inhibidor, que refleja la puesta en marcha de mecanismos de adaptación de adenilil ciclasas; en estas condiciones, los opioides ya no consiguen ejercer los efectos debidos a la inhibición del AMPc. Además, el aumento de AMPc y de su vía de señalización hasta activar CREB modifica la expresión de otros genes, lo que repercute en la producción y liberación de neurotransmisores. Por ejemplo, además del aumento de CREB, aumentan los factores de transcripción dependientes de AF-1 y ΔfosB que favorece la sobreexpresión de receptores glutamatérgicos NMDA.

Por otra parte, la administración crónica de opioides pone en juego la activación de otras vías de señalización relacionadas con MAPK, que pueden dar origen a la sobreactivación de los llamados *sistemas antiopioides endógenos*. Forman parte de estos sistemas algunos péptidos endógenos antiopioides como son la opiorfina, el péptido Tyr-Pro-Leu-Gly-NH_2, el neuropéptido FF y el OFQ/N. Otros sistemas antiopioides pueden ser el de la colecistocinina,

los receptores NMDA del glutamato y los receptores opioides asociados a G_i. La participación del sistema glutamatérgico a través de la regulación al alta de los receptores NMDA es especialmente importante.

1.7. Desarrollo de dependencia física

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del opioide o la administración de un antagonista desencadena un *síndrome de abstinencia*, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física.

No se deben confundir los signos de dependencia física con el desarrollo de la conducta adictiva, complejo fenómeno que implica la instauración de una conducta compulsiva que induce a mantener la búsqueda y la administración del opiáceo (v. cap. 33).

La dependencia física se debe a una situación de hiperactividad o hiperexcitabilidad en varios núcleos y sistemas cerebrales, muchos de los cuales son de naturaleza adrenérgica. La sustancia gris periacueductal puede ser el sitio crucial en el que se inicien y expresen los signos somáticos de la abstinencia. Recibe abundante inervación de regiones telencefálicas (núcleo *accumbens*, amígdala, núcleo paraventricular del hipotálamo) que, a su vez, son inervadas por el núcleo del lecho de la estría terminal. La sustancia gris periacueductal inerva núcleos bulbares (bulbo ventromedial rostral, núcleo magno del rafe, núcleo paragigantocelular y núcleo del tracto solitario), que son los responsables de la expresión somática y vegetativa. El *locus coeruleus*, antiguamente señalado como principal protagonista del síndrome de abstinencia, es un núcleo más de los inervados por el paragigantocelular.

En las neuronas hiperactivadas se aprecian fenómenos moleculares contrarios a los ocasionados por la acción aguda del opioide: aumento de la actividad de la adenilil ciclasa, de la formación de AMPc, de la fosforilación consiguiente de proteínas y activación de genes de acción inmediata (*c-fos*, *c-jun*, etc.), facilitación de flujos de salida de Na^+ y de entrada de Ca^{2+} con aumento de la actividad bioeléctrica. Este conjunto de fenómenos crea un estado de hiperactividad celular que cuando se libera al desaparecer el opioide, se manifiesta de manera más o menos explosiva.

2. Características farmacocinéticas

Es preciso considerarlas atendiendo a las múltiples vías y formas de administración (tabla 26-4).

Por *vía oral* —la más utilizada en el dolor crónico— la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable (15-64%) debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado (fracción de extracción hepática de 0,7), luz y pared del tubo digestivo. La relación dosis-nivel entre individuos es muy pobre aunque bastante constante en un mismo paciente.

En solución *acuosa* se alcanza la concentración máxima en unos 30 min, mientras que en *comprimidos* lo hace en 1-2 h. En las formas orales de *liberación sostenida* la morfina se absorbe de manera prolongada, aunque la biodisponibilidad y la semivida de eliminación son iguales a las de la forma convencional. El pico de concentración máxima se alcanza a las 3-3,5 h, y la duración del efecto analgésico es de 8 a 12 h para las formas de comprimido (que no debe ser triturado ni masticado porque perdería sus propiedades de absorción sostenida), y de 12 h para la de cápsulas (que contiene microgránulos independientes, por lo que la cápsula puede ser abierta y disponer de su contenido a voluntad).

Por *vía rectal*, la biodisponibilidad es del 30%. Por *vía intramuscular y subcutánea*, las $C_{máx}$ se alcanzan a los 30-60 min y el efecto dura unas 4-6 h; para tratamientos de larga duración, se recomienda la infusión subcutánea por su eficacia y comodidad. Por *vía intravenosa* el efecto analgésico máximo se alcanza rápidamente, pero es fugaz (2-3 h), por lo que si se precisa un efecto mantenido se debe utilizar infusión continua o analgesia controlada por el paciente (v. más adelante). La mayoría de los sistemas permiten combinar la infusión continua con la administración rápida de «bolos».

Por *vía espinal* la cinética es muy distinta, y es diferente si la aplicación es intratecal o epidural. Como la morfina es poco liposoluble, permanece mucho tiempo en el espacio raquídeo (hasta 24 h) y alcanza concentraciones en el LCR que son entre 40 y 200 veces superiores a las del plasma. Tras la aplicación epidural, parte de la morfina pasa a la circulación sistémica o queda secuestrada en el espacio epidural, por lo que la concentración alcanzada en el asta posterior es inferior a la que se alcanza por vía intratecal.

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero por su hidrofilia atraviesa con dificultad, aunque suficientemente, la BHE (concentración en LCR: 17,5% de la plasmática) y bien la placentaria. En el plasma está unida a la albúmina el 35%. Se elimina el 90% por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronidación con formación de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación.

Los metabolitos más abundantes son la M-3-G en mucho mayor grado que la M-6-G, especialmente cuando se emplea la vía oral. La M-3-G carece de actividad analgésica y no tiene afinidad por los receptores opioides; sin embargo, parece capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina y contribuir a algunos de los efectos de intolerancia morfínica. En cambio, la M-6-G tiene afinidad por los receptores y ejerce acciones opioides (analgesia y depresión respiratoria), por lo que contribuye a la acción de la morfina; esta puede ser la razón de que la morfina oral en dosis múltiples presente un índice de potencia oral/parenteral superior al que se presenta con dosis única (1:2 frente a 1:6).

La excreción de los metabolitos y de morfina se realiza por vía renal. La $t_{1/2}$ es variable, con un valor medio de 3 h para la morfina y algo mayor para los metabolitos (de 2,5 a 7 h). En la insuficiencia hepática se conserva la capacidad de conjugación de la morfina, por lo que no cambia sustancialmente sus constantes farmacocinéticas. La insuficiencia renal favorece la acumulación de los metabolitos, en especial la M-3-G, sin afectar prácticamente la de la morfina. En el anciano disminuyen el volumen de distribución y el aclaramiento. En el niño prematuro, recién nacido y hasta 1 año de edad, la $t_{1/2}$ de eliminación es mayor que en el adulto (de 7 a 14 h), con menor unión a proteínas y menor aclaramiento plasmático por inmadurez renal y hepática.

3. Reacciones adversas e interacciones

Pueden aparecer inicialmente: *a)* náuseas y vómitos, que son mayores cuando el paciente se encuentra en posición erguida o ambulatoria, y aparecen en cerca del 50% de los pacientes, pero se crea tolerancia parcial; *b)* somnolencia e inestabilidad, y *c)* estados confusionales. En uso continuado, lo más frecuente es el estreñimiento, que requiere una enérgica y permanente prevención o tratamiento con dieta adecuada e incluso con laxantes, y puede continuar la sensación nauseosa. En ocasiones, aparecen retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, alucinaciones, hipertonía muscular, mioclonías, hipertensión endocraneal e hipotensión postural.

La depresión respiratoria varía según las circunstancias; el mayor riesgo se corre cuando la administración es por vía parenteral, especialmente la intravenosa; su mejor antídoto es el dolor, pero si este cede, la depresión puede aparecer de modo abrupto. El riesgo aumenta si el paciente presenta insuficiencia respiratoria. La administración prolongada y a dosis altas de morfina, como las que se están utilizando en la actualidad en el tratamiento del dolor neuropático, puede ocasionar reacciones paradójicas de hiperalgesia que exigen cambiar de opiáceo, así como reacciones endocrinas e inmunológicas.

Algunos efectos adversos de la morfina pueden ser considerados intolerables y requerir tratamiento sintomático, reducción de la dosis (si el dolor lo

Tabla 26-4 Datos farmacocinéticos de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía	Biodisponibilidad (%)	$T_{máx}$ (h)	Semivida de eliminación (h)	Excreción renal (%)	Duración del efecto (h)	Índice de potencia PO	Comentarios
Buprenorfina	SL	60	3	4-45[a]	70 (heces)	6-8	1:0,02	Metabolito moderadamente activo
	IM	40-90	2-5	30 min		6		
	IV		2			6		
	TD		12-24			30		
Codeína	PO	50	1	3-4	10	4	1:12	¿Profármaco de morfina?
Dihidrocodeína	PO (retard)					12		
Fentanilo	IV			2-7[a]	5-24	0,75-1		Almacenamiento en tejidos
	TD	90	14			48-72		
	TM	50	5-10 min			30 min		
	Espinal	Véase texto	Véase texto			Véase texto		
Hidromorfona	PO (retard)	10-65			35	12-24	1:0,2	Metabolitos activo y tóxico
Metadona	PO	90	1,5	18-47[a]	30	4-6	1:0,3-0,25	Almacenamiento en tejidos
	IM		0,5-1			4-8		
Morfina	PO	15-64	1,5-2	2,5-3	5-10	4-6	1	Metabolitos activos de eliminación más lenta
	PO (lib. lenta)		3-3,5			8-12	1	
	IM/SC		0,5-1			4-6	1:0,5-0,15[a]	
	IV		0,1-0,3			2-3	1:0,5-0,15[b]	
	Espinal	Véase texto	Véase texto			Véase texto		
Oxicodona	PO	87	1-1,5	4-5	Parcial	6	1:0,7	Metabolito activo
	PO (lib. lenta)		3	4-5		12		
Pentazocina	PO	40	1-3	2-3	10	3-4	1:1,8	
	IM		0,25-1					
Petidina	IM		0,25-0,5	4-6	10	2-4	1:8	Metabolito tóxico de eliminación más lenta
Remifentanilo	IV		5 min	3,5 min		10-15 min		
Tramadol	PO	68	1,5-2	5	20	4-6	1:10	Metabolito activo
	PO (lib. lenta)	3-3,5	4,9-6,5			12		
	IM	100	0,75					
	IV	100	0,5					
	Rectal	78						

IM: intramuscular; IV: intravenosa; PO: oral; SL: sublingual; TD: transdérmica; TM: transmucosa.
[a]Según sea administración única o múltiple.
[b]Puede ser más lenta con dosis altas o múltiples.

permite) o sustitución por otro opiáceo. Son los siguientes: estasis gástrica (procinéticos), sedación excesiva (psicoestimulantes), delirio y alucinaciones (haloperidol), mioclonías (benzodiazepinas), hiperexcitabilidad con alodinia, hiperalgesia y sacudidas musculares (cambio de opiáceo), vértigo (antihistamínicos), intenso prurito y broncoespasmo (antihistamínicos o broncodilatadores).

Por *sobredosificación* aparecen estupor, que evoluciona hacia el coma; depresión respiratoria, que llega a la apnea, y alteraciones metabólicas secundarias (acidosis respiratoria). Su tratamiento requiere el empleo de naloxona, que tiene además valor diagnóstico, a la dosis de 0,4 mg por vía intravenosa, que se puede repetir varias veces a intervalos cortos. Hay que vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión y taquicardia) o la aparición de un síndrome de abstinencia en un drogadicto. Son necesarias otras medidas de apoyo respiratorio y electrolítico, y hay que considerar el cuadro psicológico y sociológico por el que se ha llegado a la sobredosificación. De forma ocasional puede producir hipertonía muscular y mioclonías.

En cuanto a la producción de acciones psicológicas e inducción de farmacodependencia, consúltese el capítulo 33.

Las interacciones farmacológicas quedan reflejadas en la tabla 26-5. Al favorecer la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. El retraso en el vaciado gástrico retrasa la absorción de otros fármacos.

4. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VIII y la tabla 26-6.

III. Otros agonistas puros

Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores μ. Su potencia en relación con la morfina es muy variable en razón de su afinidad, si bien, salvo excepciones, la eficacia antiálgica es similar. Las reacciones adversas son también similares a las de la morfina con algunas excepciones que en cada caso se señalan.

1. Derivados semisintéticos

1.1. Heroína

Derivado diacetilado de la morfina, tiene mayor liposolubilidad que esta, por lo que llega antes al cerebro y alcanza allí mayores concentraciones: quizá por eso ejerce una intensa acción euforizante. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral, pero no está admitido en la mayoría de los países por temor a su poderosa adictogénesis. En el organismo se convierte en monoacetilmorfina, morfina y M-6-G, que son los auténticos compuestos activos. Como analgésico, no ofrece especiales ventajas prácticas. Es de utilidad como terapia complementaria a la metadona en aquellos adictos con un perfil de riesgo grave (v. cap. 33, apartado II, 3).

1.2. Codeína y dihidrocodeína

La codeína y la dihidrocodeína son los derivados metilado y dihidrogenado de la morfina, respectivamente. Ambas presentan mucha menor afinidad por los receptores μ, por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina. Igualmente, deprimen menos el SNC y no ocasionan farmacodependencia. Además, presentan acción antitusígena (v. cap. 42) y capacidad de provocar estreñimiento (v. cap. 43). Su analgesia es muy útil en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pueden producir náuseas y vómitos, mareo e inestabilidad.

Se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 50% para la codeína y del 20% para la dihidrocodeína (v. tabla 26-4). La $C_{máx}$ se alcanza en 1 h para la codeína y en 1,5-2 h para la dihidrocodeína. La codeína se elimina principalmente por metabolización: el 90% por N- y O-desmetilación, y el resto por conjugación. La N-desmetilación la convierte en morfina, claramente activa (2-10%); este proceso está sometido a polimorfismo genético (CYP2D6) (v. cap. 5), de forma que los metabolizadores lentos o los pacientes tratados con inhibidores enzimáticos responderían menos a la codeína, y viceversa. Su metabolismo es susceptible de interacciones farmacológicas (v. tabla 26-5). La excreción es renal, con una $t_{1/2}$ para ambos compuestos de 3-4 h. En insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada.

Existe una formulación oral de dihidrocodeína de liberación prolongada cuyo efecto dura unas 12 h. La dosificación está expuesta en la tabla 26-6. La Agencia Europea de Medicamentos prohíbe la administración de codeína a niños menores de 12 años.

1.3. Oxicodona y dihidrocodona

La **oxicodona** es un derivado semisintético de la tebaína que en España se emplea por vía oral, en forma de liberación normal y prolongada. Su eficacia es similar a la de la morfina oral o el fentanilo transdérmico. Está sometida a un menor metabolismo de primer paso que la morfina, siendo su biodisponibilidad oral del 87%. La liberación de oxicodona de los comprimidos de liberación controlada es bifásica, con una liberación inicial rápida, seguida de una liberación retardada que determina las 12 h de duración de su acción. La concentración máxima en plasma se alcanza en 1,5 h (liberación normal) y a las 3 h (retardada); sus concentraciones pico y valle en administración de 10 mg en liberación prolongada cada 12 h se asemejan a las obtenidas por la oxicodona convencional, 5 mg cada 6 h. La $t_{1/2}$ de eliminación de oxicodona de liberación controlada es 4,5 h, lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día. La oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450, lo que puede dar lugar a interacciones farmacológicas (v. tabla 26-5).

Los comprimidos se deben tragar enteros; no se deben partir ni masticar; ello provocaría la rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal. La dosis inicial habitual es de 10 mg cada 12 h y se puede aumentar en incrementos del 25-50%. Las reacciones adversas son las propias de los agonistas opioides, siendo las más comunes náuseas, vómitos y estreñimiento, somnolencia, vértigo, prurito. La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxicodona no es diferente a la observada con morfina. Existe un preparado oral que combina oxicodona con dosis bajas de naloxona.

La oxicodona está indicada para el tratamiento del dolor crónico. Para el dolor crónico oncológico, se ajustará la dosis hasta que se consiga suprimir el dolor en el paciente durante 12 h, salvo que lo impidan las reacciones adversas. En el dolor crónico no-maligno, se debe utilizar de forma breve e intermitente para minimizar el riesgo de dependencia. La interrupción del tratamiento prolongado con dosis elevadas de oxicodona debe realizarse reduciendo la dosis paulatinamente a lo largo de varios días, para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia.

La **hidromorfona** es un derivado semisintético de la morfina, 6-8 veces más potente que esta. Por vía oral, está disponible en presentaciones de liberación inmediata y prolongada durante 12 o 24 h. Su perfil farmacológico, propiedades analgésicas y efectos secundarios son similares a los de la morfina. En el tratamiento del dolor agudo, la hidromorfona presenta una equivalencia analgésica similar a otros opioides. En el tratamiento del dolor crónico no ha mostrado diferencias significativas respecto a la morfina en cuanto a eficacia, efectos secundarios y mejoría de la calidad de vida. En pacientes que no reciben opioides, la dosis inicial de los comprimidos de liberación prolongada no debería exceder 8 mg/cada 24 h. En pacientes que reciben opioides, se calcula la dosis inicial usando el factor de corrección estándar (v. tabla 26-5). En el curso del tratamiento crónico, los comprimidos de liberación inmediata pueden utilizarse para el dolor irruptivo a una dosis que no debe exceder 1-2 mg.

Tabla 26-5 Interacciones de opioides con otros fármacos

Interacciones farmacodinámicas		Consecuencia	Recomendación
Otros fármacos	**Opioides**		
Depresores del SNC (opioides, alcohol, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos, AG, antihistamínicos sedantes)	Todos	Potenciación	A/C
Opioides antagonistas, agonistas parciales y agonistas-antagonistas mixtos	Todos	Antagonismo	E
IMAO	Todos	Excitación/inhibición SNC Hipotensión/hipertensión Depresión respiratoria	E
Antagonistas del calcio	Morfina	Potenciación analgesia	A
Antihipertensores	Oxicodona	Riesgo hipotensión	A
Proconvulsivantes	Tramadol	Ataques convulsivos	C
Opioides	**Otros fármacos**		
Todos	IMAO	↑ toxicidad	E
	Depresores del SNC	↑ depresión SNC	A
	Relajantes musculares	↑ bloqueo, depresión respiratoria	C
	Antidiarreicos	Estreñimiento/íleo paralítico	C
Fentanilo	Amiodarona	Hipotensión, bradicardia	C
Oxicodona	Antidepresivos	↑ riesgo S. serotoninérgico	E
Petidina	(IMAO, ATC, ISRS, duales)		
Tapentadol	Triptanos	↑ riesgo S. serotoninérgico	E
Tramadol	Anticoagulantes orales	↑ INR	C
	Fármacos que reducen el umbral convulsivo	Convulsiones	E
Hidromorfona	Anticolinérgicos	Riesgo íleo paralítico	E
Hidromorfona	Anestésicos generales.	Riesgo cardiovascular	E
Interacciones farmacocinéticas		**Consecuencia**	**Recomendación**
Otros fármacos	**Opioides**		
Inhibidores CYP3A4 (fluconazol, antifúngicos azólicos, macrólidos inhibidores proteasa, cimetidina)	Buprenorfina Alfentanilo, fentanilo Metadona Oxicodona Petidina Tramadol	↑ niveles plasmáticos	E/A
	Codeína	↓ metabolismo a morfina	A
Inhibidores CYP2D6 (ISRS, bupropión, ritonavir, quinidina buprenorfina, cimetidina)	Morfina Oxicodona Petidina Tramadol	↓ metabolismo	A
	Codeína	↓ metabolismo a morfina	A

(Continúa)

Tabla 26-5 Interacciones de opioides con otros fármacos *(cont.)*

Interacciones farmacocinéticas		Consecuencia	Recomendación
Otros fármacos	**Opioides**		
Inductores enzimáticos (rifampicina, dexametasona, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, hipérico, INNIT)	Buprenorfina Fentanilo Morfina Metadona Tapentadol	↑ metabolismo	A A A A
	Petidina	↑ metabolito tóxico	E
	Codeína	↑ conversión en morfina	C/A
Inhibidores de glucoproteína-P	Metadona	↑ niveles plasmáticos	A/V
Acidificantes orina	Metadona	↑ aclaramiento renal	A
Amiodarona	Fentanilo	Hipotensión, bradicardia	C
Amiodarona	Tramadol	↓ niveles plasmáticos	A
Antidepresivos tricíclicos	Morfina	↑ niveles plasmáticos	A
Vasoconstrictores nasales	Fentanilo nasal	↓ absorción	E
Zidovudina	Metadona	↓ niveles plasmáticos	A/V
Opioides	**Otros fármacos**		
Metadona	Zidovudina	↑ niveles plasmáticos	A/V
	Didanosina, estavudina	↓ niveles plasmáticos	A/V
Morfina	Trovaflozacina	↓ niveles plasmáticos	A/V

Recomendaciones: A: ajustar dosis; AG: anestésicos generales; C: controlar; E: evitar; IMAO: inhibidores monoamino oxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; M: monitorizar; V: vigilar disminución efecto

2. Petidina

Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia. Tiene además propiedades anticolinérgicas, de ahí que pueda producir taquicardia y no provoque miosis tan intensa; también provoca mayor grado de hipotensión. Carece de acción antitusígena y produce menos estreñimiento. A dosis altas causa cardiotoxicidad. La petidina es utilizada para analgesia durante el parto, pero debe tenerse en cuenta que cruza la placenta, y que como otros analgésicos opioides, puede causar depresión respiratoria en el neonato (aunque en menor grado que la morfina).

Su acción se inicia rápidamente y dura unas 3 h (v. tabla 26-4). Por vía oral, la biodisponibilidad es baja debido a su abundante metabolismo de primer paso; lo habitual es administrarla por vía parenteral para dolores agudos, siendo la $C_{máx}$ de 15-30 min (vía intramuscular). El 50% se une a proteínas y alcanza concentraciones en el LCR un 50% inferiores a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria. En el hígado se metaboliza por hidrólisis, desmetilación y conjugación, y destaca el metabolito *norpetidina* por su abundancia y actividad tóxica. La petidina y la norpetidina se excretan por vía renal; sus semividas de eliminación son de 4-6 h y 14-21 h, respectivamente; por lo tanto, con administraciones repetidas el metabolito se acumula y provoca efectos tóxicos con mayor facilidad. Esta es la razón de que pacientes ancianos, recién nacidos u otros con insuficiencia renal o hepática toleren muy mal la petidina: en la cirrosis, el aclaramiento se reduce el 25%; en la insuficiencia renal, la reducción alcanza el 67%; en los recién nacidos, la semivida de la petidina es de 13 h y la de la norpetidina de 62 h.

Aparte de las reacciones adversas típicas de los opioides, la petidina produce efectos adversos de carácter neurológico y cardiológico, especialmente por su conversión en norpetidina. Puede originar fenómenos de excitación con sequedad de boca, desasosiego, aumento de la actividad muscular, agitación, temblor muscular o sacudidas, fenómenos delirantes con desorientación, alucinaciones y, de forma ocasional, crisis convulsivas que serán más posibles en enfermos epilépticos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta en forma de arritmias ventriculares. Sus interacciones farmacológicas se muestran en la tabla 26-5. Los IMAO aumentan la toxicidad de la petidina (hipotensión, depresión respiratoria, hiperpirexia, hipertensión, convulsiones, alucinaciones y coma). Los inductores enzimáticos favorecen su metabolismo, incrementando los niveles plasmáticos de su metabolito tóxico, norpetidina.

La dosificación se expone en la tabla 26-6.

3. Metadona

Derivado de 3,3-difenilpropilamina (v. fig. 26-1), es ligeramente más potente que la morfina, con la que comparte todas sus propiedades farmacológicas (v. tabla 26-3). Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor glutamato NMDA. No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y concentraciones plasmáticas, por lo que dosis sucesivas administradas con el ritmo impuesto por la reaparición del dolor llegan a producir acumulación e intensa depresión respiratoria. Posiblemente esto se deba a una distribución y fijación heterogéneas en los núcleos cerebrales.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos; de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor.

Tabla 26-6 Dosificación de los opioides con fines analgésicos

1. Buprenorfina

Parenteral: 0,3-0,6 mg cada 8 h
Oral: 0,4-0,8 mg cada 8 h (o más en caso de tolerancia)
Transdérmica: 35-70 mg/h; cambiar parche cada 3 días

2. Codeína

Oral: 30-200 mg cada 4 h

3. Fentanilo

Transdérmico: 50-100 µg/h; cambiar parche cada 3 días
Epidural: 100 µg

4. Hidromorfona

Oral (retard): la dosis inicial no debe exceder 8 mg cada 24 h
Oral (inmediata): para el dolor irruptivo la dosis no debe exceder 1-2 mg

5. Metadona

Oral o intramuscular: empezar con 5-10 mg cada 6-8 h, y modificar según respuesta, grado de tolerancia, etc.

6. Morfina

a) Dolor agudo
Bolo intravenoso: 2,5 mg cada 5 min hasta que ceda el dolo
Perfusión IV: dosis inicial de 5-15 mg en 30 min, seguida de 2,5-5 mg cada hora
Intramuscular: 5-15 mg cada 2-4 h
Epidural: 2-15 mg cada 12-24 h
Intratecal: 0,25-1 mg cada 12-24 h
Rectal: 15 mg cada 2-4 h
Niños (postoperatorio IV): 10-30 µg/kg/h
b) Dolor crónico
Oral: 5-200 mg cada 2-4 h
Oral (l. lenta): cada 8-12 h
Intravenosa: 10-100 mg cada 2-4 h
Perfusión IV: 5-200 mg/h
Perfusión SC: 5-200 mg/h
Intramuscular: 5-200 mg/h
Epidural: 5-100 mg cada 8-24 h
Subaracnoidea: 0,5-5 mg cada 8-24 h
Infusión subaracnoidea: 0,5-30 mg/día
Intraventricular: 0,25-1 mg cada 12-24 h
Rectal: 10-30 mg cada 2-4 h

7. Nalbufina

Parenteral: 10-20 mg (paciente de 70 kg) cada 3-6 h
Niños: 0,3 mg/kg

8. Oxicodona

Oral convencional: 5 mg cada 6 h
Oral (l. prolongada): 10 mg cada 12 h

9. Pentazocina

Oral: 50-100 mg cada 3-4 h, modificar dosis y ritmo según necesidad hasta un máximo de 500 mg/día
Niños (< 12 años): 25 mg cada 3-4 h
Rectal: 50 mg
Parenteral: 30 mg IV o 30-60 mg IM (SC) cada 3-4 h
Niños (< 12 años): 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg IM (SC)

10. Petidina

Oral: 50-100 mg cada 3-4 h
Intramuscular: 50-100 mg cada 3-4 h (150 mg, si el dolor es muy intenso)
Intravenosa: 25-50 mg lentamente cada 3-4 h (máximo: 200 mg/día)
Niños: 1-2 mg/kg IM o 1 mg/kg en perfusión IV lenta, cada 4 h

11. Tramadol

Oral: 50-100 mg cada 5 h
Oral (l. lenta): 50-100 mg cada 12 h
Rectal: 100 mg cada 8-12 h
Parenteral (SC, IV): 100 mg cada 6-12 h
Infusión IV: 12-14 mg/h
Niños: 1-1,5 mg/kg/día

12. Tapentadol

Oral: 50-250 mg/12 h

Por vía oral, la absorción es buena y rápida, aunque variable, y su biodisponibilidad es elevada (90%) (v. tabla 26-4), alcanzándose la $C_{máx}$ entre 1 y 5 h. Se une a proteínas en el 60-90% (principalmente a la α_1-glucoproteína) y se distribuye ampliamente por los tejidos, donde se acumula. Se metaboliza por desmetilación y reducción; se ha sugerido la posibilidad de autoinducción. La fracción metabolizada aumenta cuando el tratamiento es crónico. Se excreta principalmente por vía renal (entre el 15 y el 60% tras dosis única). Los acidificantes urinarios como el cloruro amónico favorecen su eliminación.

Tras administración única, la $t_{1/2}$ es de unas 18 h, pero la duración de la analgesia es de 4-6 h; en cambio, tras administración crónica la semivida aumenta hasta 47 h, quizá por la acumulación en los tejidos, y la duración de la acción analgésica alcanza las 6-12 h o más. La disparidad entre duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. La insuficiencia hepática o renal no exige modificar las pautas de administración, pero los fármacos inductores enzimáticos pueden reducir la duración de la analgesia (v. tabla 26-5). La dosificación se indica en la tabla 26-6.

Los pacientes que no se benefician de la morfina o no la toleran pueden mejorar de forma sustancial con metadona.

4. Fentanilo y derivados

Están relacionados estructuralmente con la petidina (v. fig. 26-1). El **fentanilo** es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se

caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que se considera el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva (v. cap. 28).

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartimental, en que el compartimento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración intravenosa, penetra con gran rapidez en el SNC, y se alcanza el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales se irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la $t_{1/2}$ de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios). Se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. No se han observado modificaciones farmacocinéticas en pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o ancianos.

La disponibilidad de nuevas vías de administración permite obtener concentraciones más estables en la médula espinal (vía epidural) o en sangre (vías transmucosa oral y transdérmica), razón por la que se utilizan también para controlar el dolor (agudo y crónico). Por *vía espinal*, su elevada liposolubilidad facilita la rápida penetración en la médula, donde alcanza altas concentraciones, pero también es más rápida la salida, así como el escape del opioide hacia los vasos sanguíneos medulares, perimedulares y peridurales. Por todo ello, la analgesia es rápida y profunda, pero menos duradera (máximo: 1-4 h) que con morfina. Por la *vía transmucosa oral*, la biodisponibilidad es de casi el 50%, con un $t_{máx}$ de 25 min y una $C_{máx}$ de 1,4-3,8 ng/ml; la semivida de eliminación es de 7 h. Por *vía transdérmica*, la absorción es buena, aunque lenta. La biodisponibilidad llega a ser del 90%; las concentraciones plasmáticas alcanzadas se estabilizan hacia las 14 h y se mantienen estables durante 48-72 h, lo que permite reponer el parche cada 2 o 3 días. El fentanilo transdérmico produce menos estreñimiento que la morfina oral; a veces, en la transición de la morfina al fentanilo puede aparecer un cuadro de abstinencia (cólicos intestinales, diarrea, náuseas, sudoración, desasosiego).

La dosis como analgésico por vía intravenosa es de 100-200 μg y como anestésico de 50-150 μg/kg. Por vía epidural, la dosis analgésica es de 100 μg y por vía transdérmica las dosis varían entre 25 y 100 μg/h.

El **remifentanilo** contiene la misma estructura básica de los anteriores, pero con la adición de un grupo metilpropanoico en enlace éster, unido al anillo piperidínico. El grupo metiléster es hidrolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares, por lo que la $t_{1/2}$ del fármaco es muy corta (3-5 min) e independiente de las funciones hepática y renal. Por este motivo, el opioide es administrado en infusión y sus acciones se ajustan con bastante precisión a la velocidad de infusión, de forma que, al suspenderla, los efectos opioides desaparecen con rapidez. Su aplicación más inmediata es en anestesia y en la analgesia postoperatoria (v. cap. 28). La vía espinal está contraindicada porque la solución contiene glicina como vehículo, que podría ocasionar una parálisis motora temporal.

El **sufentanilo** tiene una liposolubilidad dos veces mayor que el fentanilo, por lo que su penetrabilidad en el SNC es aún más rápida; su potencia es de 400 a 1.000 veces mayor que la de la morfina. Sus propiedades farmacodinámicas son similares a las del fentanilo, aunque su potencia analgésica es 10 veces mayor. Se emplea preferentemente en anestesia (v. cap. 28), aunque también se está utilizando como analgésico por vías especiales (epidural y nasal). Se une a proteínas plasmáticas en el 93% y presenta un $t_{1/2\beta}$ de 2,7 h, siendo su aclaramiento de 12,7 ml/kg/min. La dosis analgésica por vía intravenosa es de 15-30 μg y la anestésica, de 5-20 μg/kg.

El **alfentanilo** es menos liposoluble que el sufentanilo y se une más intensamente a proteínas plasmáticas, por lo que su volumen de distribución es más pequeño y es más asequible al metabolismo hepático; en consecuencia, el aclaramiento hepático es más rápido y la semivida de eliminación más corta que la del fentanilo (75-95 min). Penetra con rapidez en el SNC; a la dosis de 170 μg produce pérdida de conciencia y con 5-8 μg/kg produce buena, pero corta, analgesia.

5. Tramadol y tapentadol

El tramadol es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína (v. fig. 26-1) y, como esta, tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los μ que por los δ o los κ. En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina); pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa el incremento de actividad de los sistemas serotonérgicos y noradrenérgicos troncoespinales (v. fig. 26-3), ya que el fármaco inhibe la recaptación de las correspondientes aminas.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68% (v. tabla 26-4). Se distribuye con rapidez, se une a proteínas en el 20%, y pasa la barrera placentaria. Se metaboliza en el 80% por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del tramadol (7-9 frente a 5-6 h). Esta desmetilación requiere la acción del CYP2D6 y está sometida a un polimorfismo genético de tipo debrisoquina (v. cap. 5).

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es infrecuente la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. De forma ocasional se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos).

El **tapentadol**, al igual que el tramadol, tiene propiedades agonistas del receptor opioide μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Su formulación de liberación prolongada está autorizada para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos que solo puede ser tratado adecuadamente con analgésicos opioides. Se administra aproximadamente cada 12 h hasta una dosis diaria máxima de 500 mg. Su eficacia se ha evaluado en ensayos clínicos de corta duración, mostrando un alto índice de abandonos. No hay ensayos que lo comparen directamente con otros opioides. Sus efectos adversos son similares a los de otros opioides.

IV. Agonistas-antagonistas mixtos

1. Concepto y acciones farmacológicas

Son opioides que tienen diversa *afinidad* por los receptores μ, κ, δ y, algunos de ellos, por los σ. En general tienen elevada *actividad intrínseca* sobre receptores κ, por lo que se comportan como agonistas κ, pero escasa o nula sobre receptores μ, en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas de los agonistas μ puros.

Puesto que, en virtud del *dualismo de receptores* (v. I, 5), la activación μ y κ produce analgesia, miosis e hipotermia, los

agonistas-antagonistas mixtos evocan estos efectos (v. tabla 26-3). En animales de experimentación es posible diferenciar la analgesia μ y κ, tanto espinal como supraespinal, según el tipo de excitación dolorosa térmica, química o mecánica. Esto no es posible hacerlo en la especie humana a las dosis clínicas utilizadas, pero la acción analgésica de los activadores κ tiene un techo de eficacia antiálgica algo inferior al de los agonistas μ. Puesto que la depresión respiratoria y la hipertonía del tubo digestivo son efectos μ (y δ), los fármacos de este grupo ejercen menor depresión respiratoria o, al menos, su techo de depresión es menor (pendiente plana de las curvas dosis-efecto) y no provocan incrementos de presión en vías biliares.

La activación κ produce efectos subjetivos claramente diferenciales de los inducidos por la activación μ. Aparecen sensaciones de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, falta de coordinación, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. A dosis altas pueden aparecer cuadros de seudoalucinaciones, que no deben confundirse con las alucinaciones auténticas evocadas por la fenciclidina y otros agonistas de receptores σ.

Estos efectos, en buena parte de carácter disfórico, invitan menos a abusar de los agonistas-antagonistas mixtos; sin embargo, llegan a producir farmacodependencia, de naturaleza diferente a la generada por agonistas μ, de forma que no existe dependencia cruzada entre ambos grupos. En efecto, el síndrome de abstinencia producido al suspender la acción μ no es suprimido ni aliviado por los agonistas/antagonistas mixtos; por el contrario, en virtud de su acción antagonista μ, estos fármacos son capaces de desencadenar un síndrome de abstinencia en pacientes que reciban crónicamente agonistas μ puros.

Los principales fármacos de este grupo en utilización clínica son: **pentazocina** y **butorfanol;** más discutibles son la **nalorfina** y la **nalbufina.** Para algunos, también debe incluirse la **buprenorfina** (v. fig. 26-1).

2. Pentazocina

Por vía parenteral es menos potente que la morfina; 30-60 mg equivalen a 10 mg de morfina. Por vía oral, su eficacia analgésica es moderada, entre la del paracetamol y la codeína. Por los efectos psicomiméticos y disfóricos que produce, no conviene pasar de los 45-60 mg en cada dosis. Con frecuencia provoca taquicardia, hipertensión y elevación del consumo miocárdico de O_2, por lo que no se debe utilizar en la angina de pecho e infarto de miocardio, pero sí en hipotensos.

Se absorbe bien por vía oral, pero sufre abundante metabolismo presistémico, por lo que muestra amplia variabilidad en las concentraciones plasmáticas alcanzadas. Sus características farmacocinéticas se señalan en la tabla 26-5. La dosis parenteral habitual es de 20-60 mg (por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa) cada 3-4 h, sin superar los 360 mg/día. Por vía oral, la dosis es de 50-100 mg cada 3-4 h sin pasar de los 600 mg/día. En algunos países, la forma oral está asociada a naloxona a dosis que por demás de las reacciones adversas y los problemas propios de los agonis esta vía no alcanza niveles antagonistas, para evitar su utilización ilegal por vía intravenosa. Por vía rectal, 50 mg proporcionan una analgesia algo más prolongada que por vía oral. En niños pequeños, la dosis es de 0,5 mg/kg por vía intravenosa o 1 mg/kg por vía subcutánea, y en niños de 6-12 años, 25 mg cada 3-4 h por vía oral.

Además de las reacciones adversas y los problemas propios de los agonistas-antagonistas mixtos, la pentazocina puede producir en ocasiones agranulocitosis. Las acciones tóxicas opiáceas son antagonizadas con naloxona: en general bastan 0,4-2 mg divididos en varias tomas, pero a veces se requieren dosis incluso de 15-20 mg. No está disponible en España.

3. Butorfanol y nalbufina

Sus acciones opiáceas son similares a las de la pentazocina, pero la potencia es mayor, por lo que se requieren dosis menores. En algunos países el butorfanol está disponible para su administración intranasal, siendo su biodisponibilidad superior a la vía oral. La absorción y el inicio del efecto analgésico son rápidos. La vida media de eliminación es de unas 6 h, aumentando con la edad y en la insuficiencia renal.

La nalbufina no modifica los parámetros hemodinámicos: reduce la carga cardíaca con cambios mínimos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la presión de la arteria pulmonar. La nalbufina presenta baja incidencia de reacciones psicomiméticas. Ninguno de los dos está disponible en España.

V. Agonistas parciales

1. Buprenorfina

Es el opiáceo mejor caracterizado de este grupo (v. fig. 26-1) y es unas 25-30 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter μ, aunque muestra también afinidad por receptores κ. La analgesia es muy duradera (5-8 h), probablemente porque su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociarse. Por esto mismo: *a)* si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y *b)* en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, por lo que es preciso extremar las técnicas de reanimación. Produce depresión respiratoria aunque la curva dosis-efecto tiene una pendiente más plana que la de los agonistas puros; provoca miosis, aumento de presión en vías biliares, sedación, náuseas y vómitos al igual que los demás opioides y, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Produce farmacodependencia, si bien de forma más lenta que otros opioides.

Por *vía oral,* la biodisponibilidad es muy baja (16%), pero por vía sublingual aumenta al 56% (entre el 16 y el 94%) (v. tabla 26-4), siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo, el incremento de los niveles plasmáticos es algo lento, con un $t_{máx}$ de 3 h (entre 1,5 y 4 h). Se une a proteínas en el 96%, el V_d es de 2,5 L/kg y posee un alto nivel de aclaramiento, de 900-1.200 mL/min, debido a la rápida eliminación por bilis en forma activa y a su metabolización por glucuronidación y N-desalquilación. La $t_{1/2}$ terminal es de 4-6 h.

Se administra habitualmente por *vía sublingual* (0,4 mg cada 8 h) y por vía parenteral (0,3 mg, por vía intramuscular o intravenosa) según la urgencia y la intensidad del dolor. La formulación *transdérmica* libera la buprenorfina a razón de 35, 52,5 y 70 μg/h. Las dosis diarias liberadas son de 0,8, 1,2 y 1,6 mg de buprenorfina respectivamente. Se alcanzan niveles terapéuticos en unas 24 h y niveles máximos en unas 50 h que se mantienen estables sustituyendo el parche cada 3 días.

VI. Antagonistas puros

1. Naloxona y naltrexona

1.1. Acciones farmacológicas

La naloxona y la naltrexona son derivados morfinónicos (v. apartado I, 1) (v. fig. 26-1), que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de receptores opioides, por los que muestran el siguiente orden de afinidad: μ > δ > κ. La naltrexona es dos veces más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar. Antagonizan tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos: analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares,

bradicardia, estreñimiento, retención urinaria y convulsiones. También antagonizan la analgesia provocada por maniobras capaces de elevar la liberación de opioides endógenos (p. ej., la provocada por ciertas formas de estrés, acupuntura y electroacupuntura, etc.) y la depresión respiratoria en la que existe un componente de hiperfunción opioide (p. ej., ciertas formas de apnea del sueño, tanto en recién nacidos como en adultos). En individuos con dependencia producen síndrome de abstinencia aguda (v. cap. 33).

1.2. Características farmacocinéticas

Ambas se absorben bien, pero sufren abundante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja (de alrededor del 5-10%). Sin embargo, puesto que el volumen de distribución de la naltrexona es tres veces mayor que el de la naloxona (15 y 5 L/kg, respectivamente), y la semivida puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (1-10 y 1-1,5 h, respectivamente), la naltrexona por vía oral llega a alcanzar niveles terapéuticos que se mantienen durante tiempo suficiente. Se metabolizan por oxidación (N-desalquilación), reducción y conjugación con ácido glucurónico; algunos metabolitos (6-β-naloxol y 6-β-naltrexol) son ligeramente activos.

1.3. Reacciones adversas

Por sí mismas, la naloxona y la naltrexona no ejercen efectos apreciables; con la naltrexona a dosis altas se han descrito en ocasiones aumentos de enzimas hepáticas, sin que se haya podido demostrar histológicamente una lesión hepática. En pacientes tratados con dosis altas de opioides, la reversión aguda de las acciones depresoras con naloxona puede ocasionar una crisis hipertensora, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular, y edema agudo de pulmón, que ha sido mortal en algunos casos. Por eso se recomienda iniciar la administración de naloxona con dosis muy pequeñas y vigilar la respuesta cardiovascular. En pacientes con dependencia producen síntomas de abstinencia.

2. Metilnaltrexona

Es un derivado cuaternario de la naltrexona que no atraviesa las barreras biológicas, por lo que su acción se lleva a cabo localmente en el tubo digestivo. Está indicada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad terminal en tratamiento paliativo, cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente (v. cap. 42).

VII. Aplicaciones terapéuticas

1. Agonistas opioides

1.1. Dolor

Los *opioides menores,* como la codeína, el tramadol oral y el tapentadol, se reservan para dolores de moderada intensidad, y pueden administrarse solos o asociados a los AINE, con los cuales pueden llegar a producir una sinergia al deprimir el dolor por mecanismos diferentes. La morfina y la mayoría de los agonistas, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales son considerados *opiáceos mayores* porque llegan a aliviar o suprimir dolores agudos de gran intensidad: dolores del postoperatorio, parto, cuadros abdominales agudos, traumatismos, cólicos renales y biliares, infarto de miocardio, etc. Lo mismo sucede con los dolores crónicos intensos que acompañan frecuentemente al crecimiento tumoral. Aunque se ha mantenido que el dolor de tipo neuropático es rebelde a la acción analgésica de los opiáceos, algunos opioides a dosis altas son en este momento terapia de primera línea en combinación con los analgésicos coadyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivantes, etc.). Tampoco debe descartarse el recurso al opioide en procesos dolorosos crónicos no malignos, si bien el manejo de estos casos ha de llevarse a cabo con prudencia, tras una adecuada evaluación del paciente, y nunca como tratamiento de primera elección. El techo antiálgico no es idéntico para todos los opioides, y se considera que con los agonistas puros se alcanza mayor eficacia en dolores muy intensos.

La vía de administración, la forma, las dosis y el ritmo de dosificación varían de forma extraordinaria según la situación que se deba tratar (aguda o crónica), el estado del paciente, la tolerancia desarrollada, etc. (v. tabla 26-6). Todo ello condiciona el esquema terapéutico, pero en principio no hay razón por la que un paciente tenga que sufrir innecesariamente. El alivio del dolor es un deber y el único factor que decide la dosis y el ritmo de administración de un opioide es la respuesta analgésica. El analgésico más versátil y más utilizado es, con mucho, la morfina.

La *vía intravenosa* se utiliza en casos de emergencia de dolor intenso, si el paciente está en malas condiciones o si existe escasa perfusión tisular. Se puede administrar en forma de bolo o de infusión (v. tabla 26-6). Conviene que la velocidad del bolo no sobrepase el valor de 1 mg/min, por lo que es aconsejable diluir previamente el contenido de una ampolla (10 mg en 1 mL) en 10 mL de suero glucosado. En el entorno hospitalario es cada vez más frecuente recurrir a la infusión intravenosa bajo vigilancia; en este caso se administra una dosis de choque inicial. Dentro de la infusión continua con el sistema de bomba, se ha incorporado con éxito la vía subcutánea (v. tabla 26-6) para el tratamiento del dolor canceroso.

La demostración de que el efecto antiálgico es función, para cada paciente, de un determinado nivel plasmático (o, en su caso, espinal) y de que lo más conveniente es mantener este nivel con una constancia razonable ha motivado la expansión en el empleo de bombas de infusión continua tanto para dolores de duración media (p. ej., dolores postoperatorios) como de duración prolongada (p. ej., dolor del canceroso). Estas bombas contienen reservorios en los que se inyectan las soluciones y el ritmo de liberación del fármaco puede ser ajustado para adecuarlo a la intensidad del dolor. Existen bombas de infusión continua en las que es el propio paciente quien controla la administración de opiáceo: *analgesia controlada por el paciente.* Este sistema posee unas medidas de control que impiden la sobredosificación del producto.

La *vía oral* se reserva para dolores agudos no muy intensos y, sobre todo, para dolores crónicos, por ejemplo, el canceroso. Una vez agotados los analgésico-antitérmicos y AINE, solos y asociados a opiáceos menores (codeína, tramadol, oxicodona, hidromorfona), se puede recurrir a los preparados sublinguales de buprenorfina, y a las formas orales de morfina y metadona. La utilización de uno u otro compuesto dependerá del tipo y la intensidad de dolor, las características del paciente y la experiencia y familiarización del médico con cada preparado. La dosis de morfina oral, en solución o en tabletas, es muy variada, porque depende del tipo de dolor y de paciente, de la intensidad de la metabolización hepática y, eventualmente, de la tolerancia desarrollada. La dosis más habitual de morfina es de 20 mg cada 4 h, mientras que con la buprenorfina sublingual es de 0,4 mg cada 6-8 h y con metadona puede ampliarse hasta 12-24 h. Tabletas y cápsulas de liberación mantenida de morfina consiguen niveles estables de hasta 12 h. Por estas vías, el riesgo de depresión respiratoria es escaso y la dependencia física que se crea es de poca intensidad.

La *vía bucal* (fentanilo) se utiliza como medicación de rescate, etc. La vía sublingual se ha extendido notablemente a partir de la introducción de la buprenorfina y, más recientemente, el fentanilo (v. tabla 26-6). En el dolor crónico se ha consagrado ya el uso de fentanilo y buprenorfina *por vía transdérmica* (en parches que los liberan a velocidades de 25-100 μg/h y 35-70 μg/h, respectivamente).

La *vía rectal* resulta útil en los pacientes en que no se pueda utilizar la vía oral porque no están con plena conciencia, tienen náuseas y vómitos, presentan problemas para la deglución o, por causa del enlentecimiento del vaciado gástrico provocado por la morfina, presentan problemas de absorción. La biodisponibilidad de la morfina rectal es de alrededor del

Tabla 26-7 Características de la analgesia postoperatoria producida por opioides aplicados por vía epidural

	Dosis (mg)	Comienzo (min) (rango o media ± DE)	Efecto máximo (min) (rango o media ± DE)	Duración (h) (rango o media ± DE)
Fentanilo	0,1	4-10	20	5,7 ± 3,7
Heroína	5-60	5	9-15	2-21 (12,4 ± 6,5)
Metadona	5	12,5 ± 2	17 ± 3	8,7 ± 5,9
Morfina	5-10	23,5 ± 6	30-60	6-24
Petidina	30-100	5-10	12-30	4-20 (6,6 ± 3,3)

DE: desviación estándar.

30%, pero, al igual que sucede con la vía oral, la variabilidad interindividual es grande; además, la velocidad de absorción es algo lenta, lo que retrasa la obtención del pico máximo. Sin embargo, estos inconvenientes son relativos cuando el tratamiento es crónico.

La *vía intranasal* es todavía poco utilizada, pero en los últimos años está recibiendo gran atención dado su potencial de uso en anestesiología y tratamiento del dolor. Son necesarios más estudios sobre la eficacia y seguridad de los preparados farmacéuticos específicos para dicha vía.

La vía espinal (intratecal y epidural) se utiliza con frecuencia para el tratamiento de ciertos dolores agudos (parto, ciertos postoperatorios, etc.), dolores crónicos (con implantación de catéteres y bombas de infusión continua) y para intervenciones quirúrgicas torácicas. En la tabla 26-7 se especifican las dosis de cada opioide y las características de la analgesia, tomando como modelo el dolor agudo postoperatorio. En general, la analgesia por esta vía se caracteriza por tener un techo antiálgico elevado, una duración de acción prolongada y menor incidencia de reacciones adversas de localización central, pero pueden aparecer complicaciones locales, retención urinaria y depresión respiratoria diferida. La vía intraventricular exige una técnica muy desarrollada y se reserva para dolores no vencibles ni abordables por otras vías o métodos menos peligrosos.

1.2. Anestesia

El empleo de opioides en anestesia está muy generalizado. En algunas ocasiones, las dosis son pequeñas y tratan de completar la actividad analgésica de los anestésicos generales, pero con bastante frecuencia el opioide se administra a dosis muy elevadas (en particular, fentanilo y remifentanilo) como elemento sustancial de la anestesia (v. cap. 28).

1.3. Otras aplicaciones

Edema agudo de pulmón. Morfina a las dosis habituales, asociada a otras medidas terapéuticas, reduce la precarga y la poscarga aliviando la congestión pulmonar y cardíaca; al mismo tiempo, reduce la sensación muy agobiante de falta de aire.

Supresión de la tos. Véase el capítulo 42.

Regulación del ritmo respiratorio. En ocasiones conviene deprimir la actividad respiratoria espontánea con el fin de adaptar el ritmo respiratorio a las necesidades del respirador; ayuda a ello la morfina que, al elevar el umbral apneico, anula la ritmogénesis a poco que disminuya la P_{CO2}. En la disnea grave de situaciones terminales es posible aliviar el esfuerzo y la angustia respiratoria con dosis moderadas de morfina.

Cuadros diarreicos. Véase el capítulo 43.

2. Antagonistas opioides

Se utilizan para la reversión inmediata de la depresión del SNC provocada por los opioides, especialmente —por su gravedad inmediata— la depresión respiratoria y la hipotensión. En personas adictas a opioides la naltrexona es una alternativa al tratamiento con agonistas (metadona o buprenorfina) en poblaciones seleccionadas de pacientes, previamente desintoxicados, pero no se ha demostrado que tenga una eficacia superior a la de las terapias substitutivas con agonistas. En el tratamiento del alcoholismo, la naltrexona mejora tanto el control sobre el consumo de alcohol como el tiempo de abstinencia (v. cap. 33). La naltrexona en asociación con bupropión ha mostrado utilidad para el tratamiento de la obesidad en varios estudios controlados. Su eficacia y seguridad a largo plazo requieren un análisis más profundo.

La naloxona solo se puede utilizar de forma aguda y por vía parenteral. La naltrexona se absorbe rápidamente por vía oral pero su extenso metabolismo en el primer paso hepático reduce su biodisponibilidad oral (5-40%). La concentración plasmática máxima se alcanza en 1 h.

Para suprimir la intoxicación aguda de opioides, la dosis inicial de naloxona es de 5-10 μg/kg por vía intravenosa, que se puede repetir con intervalos de 2-3 min hasta alcanzar la respuesta deseada. Si 2 mg no consiguen revertir la depresión, lo más probable es que no se deba a opioides o que exista una intoxicación mixta de opioides y no opioides. La acción de la naloxona es breve y, con frecuencia, inferior a la del agonista para cuya sobredosificación se utilizó; por ello se emplea también en infusión intravenosa, a la dosis de 2,5 μg/kg/h, o bien se repite una segunda serie de naloxona 1 o 2 h después de la primera. Cuando la intoxicación se debe a opioides de acción más prolongada (metadona) o de fijación con los receptores más intensa (buprenorfina), puede ser necesario un tratamiento de 2-3 días de duración.

En el postoperatorio, en el que se pretende antagonizar la depresión general, pero no la analgesia, las dosis de naloxona son muy pequeñas: 0,1 mg con intervalos de 2-3 min. En los recién nacidos, la dosis es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Para el tratamiento de la adicción a opioides y del alcoholismo, la dosis oral de naltrexona es de 50 mg por día, o 100 mg 3 veces por semana (v. cap. 33). Se encuentra en fase de estudio la eficacia y seguridad de formulaciones de naltrexona de liberación retardada, implantables e inyectables, que proporcionan niveles adecuados del fármaco durante períodos superiores a un mes, lo que favorecería la adherencia al tratamiento.

Existen *asociaciones de dosis bajas de naloxona* con oxicodona para administración por vía oral que, por la escasa absorción del antagonista, no llega a antagonizar la analgesia de los agonistas; su objetivo es reducir la incidencia de estreñimiento. También se asocian dosis bajas de naloxona a la buprenorfina oral para evitar que los preparados se utilicen de forma ilegal para uso intravenoso por adictos a opioides, ya que en tal caso la dosis de naloxona sería suficiente para desencadenar la abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Aliaga L, editor. Dolor agudo y postoperatorio: teoría y práctica. Barcelona: Caduceo Multimedia SL; 2005.

Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Engl J Med 2008;359:715-21.

Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med 2003;349:1943-53.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012;13:e58-68.

Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, et al. American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain 2009;10:113-30.

Cox BM, Borsodi A, Caló G, Chavkin C, Christie MJ, et al. Opioid receptors, introductory chapter. Modificado por última vez: 13/10/2009. IUPHAR database (IUPHAR-DB). Disponible en. http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=50.

Dang VC, Christie MJ. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons. Br J Pharmacol 2012;165(6):1704-16.

DrugBank. Open data drug and drug target data base. Disponible en: http://www.drugbak.ca/drugs.

Flórez J, Hurlé MA. Opioids in respiration and vomiting. In: Herz A, Akil H, Simon EJ, editors. Opioids, part II (Handbook of experimental Pharmacology, vol. 104). Berlin: Springer; 1993. p. 283.

Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars XXI; 2007.

Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. N Eng J Med 2003;348:1279-81.

Kieffer BL, Evans CJ. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. Neuropharmacology 2009;56(Suppl 1):205-12.

Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, et al. Crystal structure of the μ-opioid receptor bound to a morphinan antagonist. Nature 2012;485:321-6.

Tetrault JM, Fiellin DA. Current and potential pharmacological treatment options for maintenance therapy in opioid-dependent individuals. Drugs 2012;72:217-28.

Watson CP. Opioids in chronic noncancer pain: more faces from the crowd. Pain Res Manag 2012;17:263-75.

Capítulo **27**

Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño

M.A. Hurlé, J. Monti y J. Flórez

I. Fármacos ansiolíticos y sedantes

A. Conceptos fundamentales

1. Ansiedad: definición

La ansiedad puede ser una emoción normal y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. En condiciones normales constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas. La ansiedad se convierte en patológica cuando adquiere tal categoría que, en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él, y cuando alcanza tal protagonismo que el individuo desplaza hacia ella toda su atención.

En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicosomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante. En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes: *a)* un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante; *b)* un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración, y *c)* un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

Se considera que en los trastornos de ansiedad interviene cierta predisposición biológica o vulnerabilidad, que puede tener una base genética o haber sido adquirida en las experiencias de los primeros años de vida. La manera en que los acontecimientos y el medio ambiente impacten en un cerebro bien o mal configurado podría conducir a la aparición de la ansiedad patológica.

Existe un grupo de trastornos mentales que, aunque poco homogéneos en términos neuropsicobiológicos, tienen en común que su síntoma principal es la ansiedad. En la actualidad, el grupo de trastornos por ansiedad incluye el trastorno por ansiedad generalizada, los ataques de pánico, la ansiedad social, las fobias específicas, los trastornos por estrés traumático y otros trastornos poco relacionados neurobiológicamente, como los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo.

La ansiedad también se inserta como síntoma en una gran variedad de cuadros patológicos como los estados esquizofrénicos, los maníacos y los depresivos. En las demencias de grado incipiente o moderado, el deterioro cognitivo implica un control menos fino de las reacciones ansiosas ante cualquier tipo de factor estresante, lo que facilita que se desencadenen situaciones de ansiedad que pueden llegar a ser muy graves.

2. Mecanismos neuropsicofisiológicos

Son muchos los modelos que, desde distintas perspectivas teóricas, tratan de explicar la génesis y el establecimiento de las modificaciones afectivas que definen la ansiedad y la organización de los mecanismos neurofisiológicos responsables de las manifestaciones vegetativas, somáticas y conductuales.

La ansiedad y el miedo conforman respuestas de adaptación a la amenaza y al estrés. Ambos surgen en respuesta a estímulos exteroceptivos visuales, auditivos u olfatorios, a estímulos somatosensoriales o a la influencia interoceptiva que proviene de las vísceras, del sistema endocrino y del sistema vegetativo. Pero, además, la ansiedad puede ser provocada por procesos cognitivos capaces de anticipar, interpretar o recordar acontecimientos que se perciben como estresantes o amenazantes.

En este proceso emocional conviene distinguir los siguientes componentes: *a)* la *evaluación* por la que se valora lo que de resaltable tiene un estímulo y su relación con condicionamientos y experiencias previas; *b)* la *expresión* o respuesta emocional con sus manifestaciones conductuales (incluidas las motóricas de aproximación o evitación), endocrinas y vegetativas, y *c)* la *experiencia* emocional que describe el sentimiento íntimo subjetivo que acompaña a la respuesta. Con el fin de asegurar su capacidad para guiar adecuadamente a la conducta, todos estos componentes del proceso emocional han de ser modulados por complejos sistemas neurobiológicos que sean capaces de evitar que se hagan persistentes, excesivos, inapropiados o capaces de conformar una mala adaptación.

Los estudios de neuroimagen en humanos con ansiedad y los estudios en modelos animales de ansiedad han proporcionado una visión bastante consistente y coherente de los circuitos neuronales implicados en la ansiedad (fig. 27-1). Las respuestas automáticas más simples están mediadas por estructuras del tronco del encéfalo, como la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, e hipotalámicas. Las respuestas que contienen un mayor nivel de elaboración, especialmente la emocional, requieren estructuras límbicas, en las que destaca de manera prominente la amígdala y en menor grado el sistema septohipocámpico. Por último, en las respuestas que requieren una mayor demanda cognitiva intervienen la corteza prefrontal medial y paralímbica (orbitofrontal, insular, temporal anterior y cingulada anterior). Evidentemente, todas estas estructuras están interconectadas y orquestan la respuesta de forma integrada.

La sustancia gris periacueductal recibe aferencias descendentes de la corteza paralímbica y del sistema límbico, y ascendentes procedentes de sistemas sensoriales. Coordina las respuestas autonómica y conductual (huida, lucha o paralización) específicas frente al miedo, en función de la naturaleza de los estímulos amenazantes. Está implicada en la analgesia ante el estrés agudo,

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

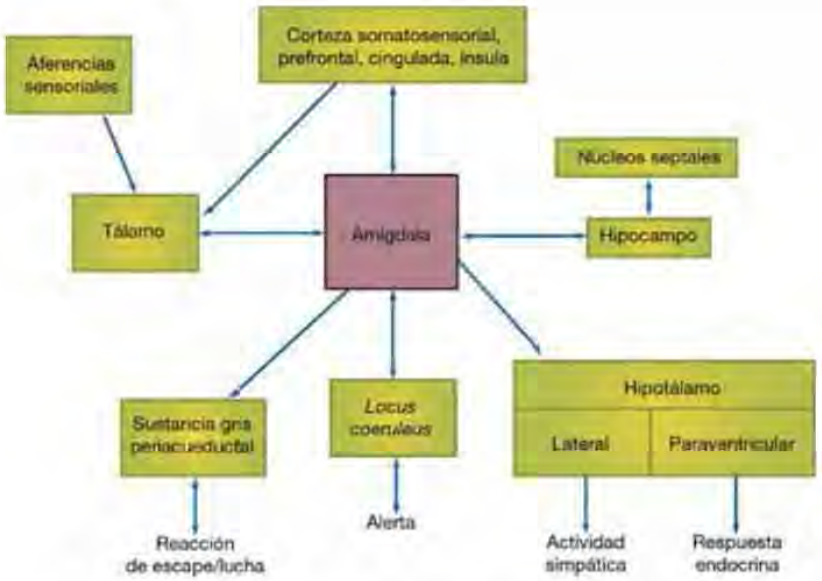


Figura 27-1 Circuitos neuronales responsables de la respuesta ansiosa. Hay tres niveles de organización que interactúan entre sí: las regiones inferiores (sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus* y el hipotálamo) son responsables de las respuestas automáticas simples; las regiones intermedias (amígdala y en menor grado el sistema septohipocámpico) median las respuestas aprendidas; las áreas superiores corticales (prefrontal y paralímbica) son responsables de los procesos más demandantes desde el punto de vista cognitivo.

mediada por la liberación de péptidos opioides. El *locus coeruleus*, principal núcleo noradrenérgico cerebral, recibe aferencias del córtex, sistema límbico y tálamo. Sus eferencias conectan con áreas cerebrales responsables de las alteraciones conductuales, somáticas y vegetativas propias de los estados de ansiedad y miedo. Su papel es fundamental en la reacción de alarma y en la hipervigilancia, así como en la respuesta neuroendocrina propia de los estados de ansiedad. El hipotálamo es responsable de la respuesta endocrina al estrés.

La amígdala constituye un elemento clave en la adquisición y procesamiento de la información y en la extinción del miedo condicionado. La información sensorial es transmitida a los núcleos de la amígdala, bien directamente o tras ser procesada por el tálamo, la corteza sensorial, prefrontal y paralímbica. El *núcleo lateral de la amígdala* es la primera interfase que recibe la información sensorial. Desde allí la información se distribuye en paralelo a otros núcleos amigdalares mediante proyecciones recíprocas, especialmente los núcleos basales y el *núcleo central de la amígdala*. De este núcleo surgen respuestas organizadas mediante sus proyecciones al tronco cerebral y mesencéfalo (p. ej., *locus coeruleus* y sustancia gris periacueductal); al hipotálamo lateral, donde activan el sistema simpático, produciendo taquicardia, dilatación pupilar, palidez y elevación de la presión arterial; al núcleo dorsal motor del vago y el núcleo ambiguo, donde activan el sistema parasimpático, con manifestaciones como diarrea, micción, úlceras y bradicardia; a los núcleos de los nervios facial y trigémino, originando expresiones faciales de miedo. Además, las proyecciones al núcleo paraventricular del hipotálamo provocan la respuesta endocrina al estrés, con actuación del factor liberador de corticotropina (CRF) y la consiguiente activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (v. cap. 25); al núcleo parabraquial, donde provocan hiperventilación y disnea; al área tegmental ventral, donde activarán la vía dopaminérgica mesocortical que va al núcleo *accumbens*, así como al caudado ventromedial y putamen ventral, originando en consecuencia respuestas motóricas bien organizadas.

Por último, la *corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior y la corteza insular* reciben importantes influencias de la amígdala, de naturaleza recíproca, así como del tálamo; merced a ellas se puede interpretar el significado de orden superior de los estímulos sensoriales, modificar las respuestas conductuales en razón de la experiencia, predecir las consecuencias sociales de una determinada conducta, etc. La activación exagerada de estas regiones se ha asociado a la interpretación errónea de los estímulos amenazantes, la ansiedad anticipatoria, los componentes interoceptivos del miedo y la predisposición ansiosa.

Los complejos circuitos neuroanatómicos responsables de la conducta ansiosa están modulados por muy variados sistemas de neurotransmisión. Los más estudiados han sido los mediados por las monoaminas noradrenalina, dopamina y serotonina, los aminoácidos GABA (ácido γ-aminobutírico) y glutamato. Entre los numerosos neuropéptidos que modifican la respuesta ansiosa cabe destacar el factor liberador de corticotropina (CRF), la colecistocinina, el neuropéptido Y, la sustancia P, la vasopresina, etc.

3. Ansiolíticos: definición y objetivos

Se considera que un fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño. Durante mucho tiempo, existió una clara tendencia a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos: el de los ansiolíticos → sedantes → hipnóticos. Según ello, dosis crecientes de cualquiera de los componentes producirán ansiolisis, sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. Este concepto se fundamentaba en los efectos provocados por los fármacos barbitúricos, meprobamato y benzodiazepinas. Con los barbitúricos era difícil diferenciar en la práctica la acción ansiolítica de la sedante e hipnótica. El meprobamato significó un avance en la diferenciación entre ansiólisis y sedación. Las benzodiazepinas se acercaron al ansiolítico ideal porque, aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible manejarlas con mayor eficacia y menor riesgo. Un enorme paso adelante en la definición de la acción ansiolítica fue el de diferenciar subtipos de receptores GABA responsables de las acciones ansiolítica e hipnótica de las benzodiazepinas que, además, está permitiendo el diseño de nuevas moléculas con acción ansiolítica mucho más selectiva. Por otro lado, es de destacar el hecho de que la mayoría de los trastornos por ansiedad responden al tratamiento con fármacos de naturaleza antidepresiva, lo que sugiere un solapamiento fisiopatológico-terapéutico entre los trastornos por ansiedad y la depresión. El análisis de la acción molecular de los fármacos está contribuyendo a revelar las anomalías neuroquímicas que acompañan los diversos

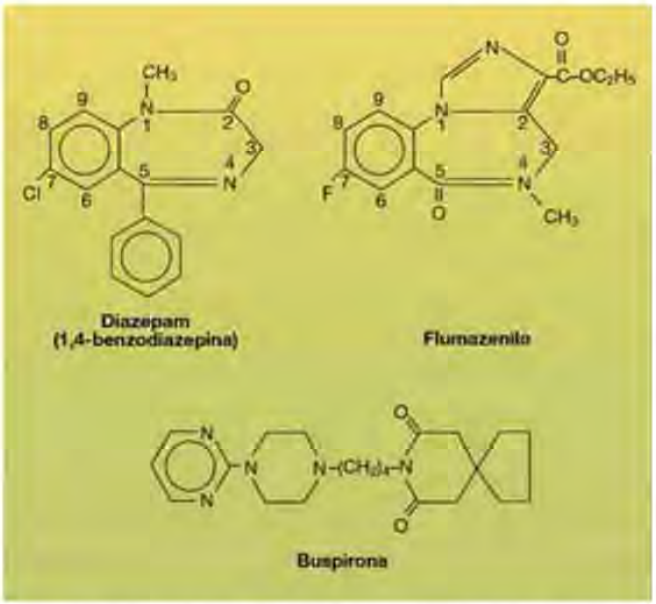


Figura 27-2 Fórmulas químicas de algunos ansiolíticos y antagonistas.

cuadros de ansiedad y a establecer nuevas dianas terapéuticas para conseguir su normalización.

Lo que antecede no excluye, en modo alguno, el inmenso valor de otras formas de terapia no farmacológica para afrontar el tratamiento de las diversas formas de trastornos por ansiedad. Más aún, debe prevalecer el criterio de que el fármaco ansiolítico es, en muchas ocasiones, un complemento y no el protagonista de la terapéutica ansiolítica (v. apartado B, 7.1).

4. Clasificación de los ansiolíticos

Desde un punto de vista funcional, los ansiolíticos se clasifican de la siguiente manera:

a) Fármacos moduladores del receptor $GABA_A$: benzodiazepinas.
b) Fármacos agonistas parciales de receptores $5\text{-}HT_{1A}$: la azaspirodecanodiona buspirona.
c) Fármacos con acción antidepresiva.
d) Otros fármacos: antihistamínicos, neurolépticos, bloqueantes β-adrenérgicos, anticonvulsivantes.

B. Benzodiazepinas y derivados

1. Características químicas

El núcleo común es el anillo *benzodiazepínico* (fig. 27-2). La mayoría posee los N del anillo benzodiazepínico en posición 1 y 4, pero algunas los tienen en posición 1 y 5, como el clobazam. Todas poseen un radical en posición 7, generalmente Cl^- (diazepam, flurazepam, oxazepam, temazepam, etc.) o NO_2 (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam). En posición 1, algunas incluyen un radical metilo (diazepam y temazepam); con frecuencia existe un grupo carbonilo en posición 2. Pueden estar hidroxiladas en posición 3 (oxazepam y lorazepam). Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiazepinas (alprazolam).

Las diversas sustituciones provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración de su efecto.

2. Acciones farmacológicas

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorrelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica. De todos modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas con fines meramente publicitarios.

2.1. Acción ansiolítica

En personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores y en función del ambiente y del producto empleado causan sopor, letargia, sueño, ataxia y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.; su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad.

Las benzodiazepinas son los fármacos de elección para el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada. Aunque los trastornos de pánico son menos sensibles a la acción ansiolítica de este grupo de fármacos, el alprazolam y otras benzodiazepinas con una elevada potencia (clonazepam, lorazepam) también se han mostrado eficaces en estos trastornos. La ansiedad asociada a las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno de estrés postraumático responde mal a las benzodiazepinas, incluidas alprazolam y clonazepam. La ansiedad asociada a cuadros de tipo no neurótico (depresión, esquizofrenia) no responde en absoluto a las benzodiazepinas.

2.2. Mecanismos y sitios de la acción ansiolítica

Los estudios experimentales que analizan la actividad de los ansiolíticos sobre la *conducta en animales* demuestran de manera constante la capacidad de las benzodiazepinas para liberar una respuesta que previamente había sido suprimida mediante la presentación de un estímulo desagradable (castigo). Esto se consigue estableciendo inicialmente una respuesta frente a un premio (comida) e introduciendo después de forma periódica, pero imprevisible, un estímulo aversivo junto con el premio; esto desencadena un estado de conflicto que genera ansiedad y hace que el animal evite o retrase la respuesta al premio. Las benzodiazepinas restablecen la prontitud de esta respuesta, sin afectar a la actividad motora o el estado de vigilia o atención del animal.

Los estudios *electrofarmacológicos* demuestran que la región más sensible a la acción de las benzodiazepinas es el sistema límbico y, dentro de él, el hipocampo y la amígdala. Deprimen tanto la actividad neuronal basal como su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Esta acción se diferencia de la ejercida por barbitúricos y otros hipnóticos, los cuales ejercen su acción más generalizada en la formación reticular. Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en la ansiedad (v. apartado I, A, 2), se puede relacionar la actividad ansiolítica con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel. Como se verá más adelante (v. apartado II, A, 3), tal acción farmacológica se debe a su capacidad de incrementar la actividad inhibidora del GABA.

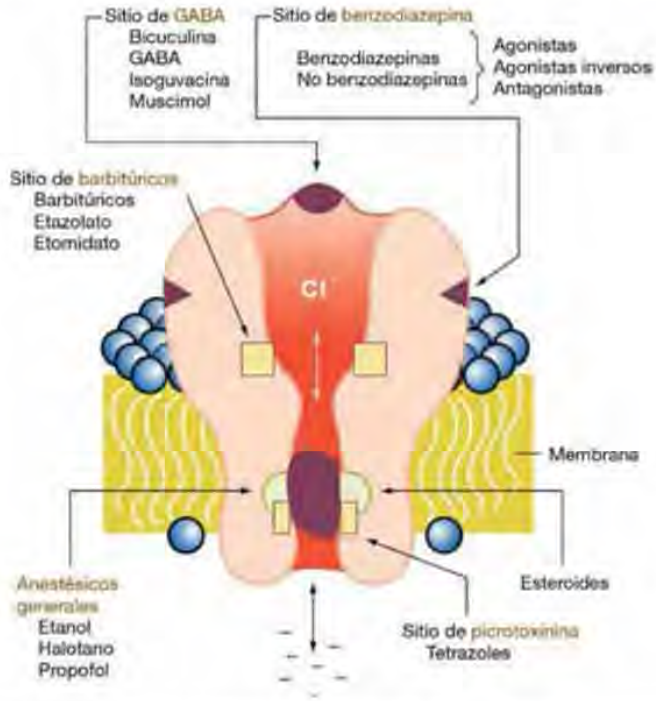


Figura 27-3 Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl^-. Se muestran los diferentes sitios receptores dentro del complejo y se señalan algunos ejemplos de los ligandos que interactúan con ellos como agonistas, antagonistas y agonistas inversos.

2.3. Acción miorrelajante

El diazepam y otras benzodiazepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos (v. cap. 30, apartado VIII, 2.2). La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles: *a)* en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica; *b)* en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo; *c)* en los ganglios basales, y *d)* en el cerebelo. En la práctica, la acción miorrelajante se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

2.4. Acción anticonvulsivante y antiepiléptica

Ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas y fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles, el síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos. Algunas son eficaces en determinados tipos de epilepsia y para revertir el *status* epiléptico (v. cap. 29). La acción anticonvulsivante requiere por lo general altas concentraciones cerebrales.

2.5. Acción hipnótica

Se analiza en el apartado II de este capítulo.

2.6. Otras acciones

Las dosis terapéuticas, incluidas las que se administran por vía intravenosa en anestesia, no afectan el aparato circulatorio en personas sanas, pero en pacientes cardíacos pueden producir hipotensión y reducción del gasto cardíaco. Dosis altas llegan a deprimir ligeramente el centro respiratorio y en administración intravenosa rápida pueden provocar depresión respiratoria aguda y apnea; sin embargo, a dosis equiactivas, las benzodiazepinas causan mucha menor depresión respiratoria que los barbitúricos y otros sedantes.

3. Mecanismo de acción molecular

Las benzodiazepinas se fijan de manera específica a un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor $GABA_A$; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA (fig. 27-3). A este receptor no solo se fijan las benzodiazepinas clásicas, también lo hacen moléculas no benzodiazepínicas como ciclopirrolonas (zopiclona, eszopiclona), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopiridinas (zaleplón), β-carbolinas (abecarnilo), etc.

3.1. Receptor $GABA_A$

El receptor $GABA_A$ es miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos (v. cap. 3, apartado I, A, 2.1.2). Es una proteína pentamérica transmembrana, en la que las cinco subunidades se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable al Cl^-. Hasta hoy se han clonado siete tipos de subunidades, de cada una de las cuales existen varios subtipos ($\alpha_{1\text{-}6}$, $\beta_{1\text{-}3}$, $\gamma_{1\text{-}3}$, δ, ε, θ, $\rho_{1\text{-}3}$) (v. cap. 25), lo que confiere al receptor $GABA_A$ una extraordinaria diversidad estructural. El significado fisiológico de este fenómeno es la provisión de receptores que se diferencian en la cinética de apertura del canal, en la afinidad por el GABA, en la localización subcelular y regional, etc. Además, desde el punto de vista farmacológico, esta diversidad de receptores brinda la posibilidad de diseñar moléculas con afinidad diferencial por los diferentes subtipos de receptores, lo que les conferiría un perfil farmacológico particular (v. apartado I, B, 3.2). *In vivo*, la mayoría de los receptores están compuestos por la combinación de dos subunidades α, dos β y una γ. La fijación del GABA tiene lugar en la subunidad β, mientras que las benzodiazepinas lo hacen en la interfase entre las subunidades α y γ. Los receptores que contienen las subunidades α_1, α_2, α_3 o α_5, en combinación con cualquiera de

las subunidades β y la γ_2, se caracterizan porque son sensibles a la modulación por benzodiazepinas. La subunidad γ_2 interactúa con proteínas de anclaje sináptico, por lo que los receptores de localización sináptica contienen esta subunidad. El ensamblaje de subunidades α (α_1, α_4 y α_6) y β_3 con una subunidad δ forma receptores con actividad tónica, de localización extra y perisináptica, que son muy sensibles a la modulación por etanol. Las funciones de las subunidades ε, θ y ρ no se conocen bien.

La combinación más abundante (60%) es la $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Se localiza en numerosas regiones cerebrales, y su densidad es mayor en corteza cerebral, hipocampo, pálido, estriado, tálamo, bulbo olfatorio y cerebelo. Su afinidad por benzodiazepinas clásicas, ciclopirrolonas (zopiclona), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopiridinas (zaleplón), β-carbolinas y por el antagonista flumazenilo es muy elevada.

Los receptores que contienen las subunidades α_2 y α_3 son mucho menos abundantes y solo se expresan con alta densidad en tipos neuronales en los que la subunidad α_1 no está presente o lo está en muy baja densidad. La afinidad de fijación de los diferentes ligandos también es diferente. Las benzodiazepinas y el flumazenilo presentan alta afinidad, mientras que la afinidad de zopiclona, zolpidem y zaleplón es mucho menor.

La combinación $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ supone un 15-20% del total de receptores $GABA_A$ cerebrales. Se localiza con altos niveles de expresión en corteza cerebral, hipocampo y giro dentado, estriado, bulbo olfatorio, oliva inferior y en astas medulares anteriores y posteriores.

La combinación $\alpha_3\beta_n\gamma_2$ representa un 10-15% del total y se localiza preferentemente en la corteza cerebral, el hipocampo, estriado, núcleo talámico reticular, cerebelo y la formación reticular bulbar.

La subunidad α_5 se expresa en cantidades importantes en las neuronas piramidales del hipocampo, donde supone el 20% de la población de receptores $GABA_A$ y en las capas profundas de la corteza. Estos receptores son prácticamente insensibles a zolpidem. Los receptores que contienen subunidades α_4 y α_6 se expresan en muy pocas áreas cerebrales y son insensibles a benzodiazepinas, zolpidem, β-carbolinas y flumazenilo. Las α_4 se localizan en tálamo y giro dentado y las α_6 se expresan exclusivamente en el cerebelo.

3.2. Farmacología de los subtipos de receptores $GABA_A$

Se admite en la actualidad que la peculiaridad farmacológica de las benzodiazepinas radica en la diversidad estructural de los receptores $GABA_A$, así como en su expresión regional diferencial. De hecho, la mutación genética puntual de un solo aminoácido en la región responsable de la fijación de benzodiazepinas convierte a las subunidades α (α_1, α_2, α_3 o α_5) en insensibles a benzodiazepinas, mientras que la acción del neurotransmisor fisiológico GABA se mantiene preservada.

Los estudios en ratones modificados genéticamente han permitido definir el subtipo de receptor $GABA_A$ que está implicado en las principales acciones de las benzodiazepinas. Así, los receptores que contienen la subunidad α_1 son los que median las acciones sedante, amnésica, anticonvulsivante, la adicción y la potenciación de los efectos del alcohol; pero no están implicados en la acción miorrelajante ni en la ansiolítica. Por el contrario, los receptores que contienen la subunidad α_2 son los que median la acción ansiolítica, aunque también podría contribuir la α_3. Las subunidades α_5, localizadas en el hipocampo, tienen efectos moduladores del aprendizaje y memoria; también se han asociado con el desarrollo de tolerancia a la acción sedante de las benzodiazepinas. Se ha sugerido que la pérdida de conciencia e inmovilidad propias del estado de anestesia general están relacionadas con las subunidades β_2 y β_3, respectivamente.

Estos hallazgos marcaron una estrategia en el desarrollo de fármacos, basada en el diseño de moléculas con afinidad y/o eficacia diferenciales por las diferentes subunidades del receptor $GABA_A$. En relación con los fármacos ya existentes, afinidades y/o actividades intrínsecas diferentes en las distintas subunidades α podrían justificar perfiles farmacológicos característicos. Así, ciclopirrolonas (zopiclona), imidazopiridinas (zolpidem) y pirazolopiridinas (zaleplón) presentan una mayor afinidad por las subunidades α_1 que justificaría su potente acción sedante, la ausencia de ansiólisis y su utilidad como hipnóticos (v. apartado II). En lo que a nuevos fármacos se refiere, se han desarrollado numerosos ligandos de receptores benzodiazepínicos con actividad intrínseca preferente sobre receptores α_2 y/o α_3, pero sin actividad α_1, que ejercen acción ansiolítica en ausencia de sedación. Sin embargo, ninguna de estas moléculas ha superado los ensayos clínicos en fase III debido a sus reacciones adversas.

El complejo molecular receptor $GABA_A$ posee otros sitios que fijan moléculas de tipo picrotoxina, barbitúrico, esteroides y anestésicos generales (v. fig. 27-3). Cada uno de estos elementos interactúan alostéricamente con uno o más de los restantes, modificando en forma facilitadora o inhibidora la apertura del canal del Cl^- en respuesta al GABA y modificando la afinidad de los restantes elementos por sus sitios respectivos de fijación. Ahora bien, la acción farmacológica de algunos de estos compuestos, como es el caso de los barbitúricos, puede rebasar la estricta interacción con su sitio específico de acción y actuar sobre otros sitios del complejo o, incluso, sobre otros canales. Mientras que las benzodiazepinas aumentan solo la frecuencia de apertura del canal en respuesta al GABA, los barbitúricos actúan en función de su concentración: a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto bajo la acción del GABA, mientras que a dosis altas abren directamente el canal. Esto significa que las benzodiazepinas, al contrario que los barbitúricos, no promueven una activación del receptor superior a la que podría ser evocada por el propio GABA; tampoco potencian la acción del GABA en aquellas sinapsis en las que la concentración de GABA es suficiente para promover la abertura de todos los canales existentes. Además, a dosis altas, los barbitúricos pueden interferir en la actividad de otros canales, por ejemplo, los de Ca^{2+}. Todo esto explica por qué las benzodiazepinas tienen un índice terapéutico mucho más favorable que los barbitúricos.

Se conoce que ciertos esteroides se comportan como moduladores alostéricos positivos del complejo receptor $GABA_A$ (v. cap. 25, tabla 25-3). Algunos esteroides naturales metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona se comportan de forma similar a los barbitúricos, aunque no compiten por el mismo sitio de fijación; incrementan la afinidad del GABA por su receptor, aumentan el tiempo que el canal permanece abierto en respuesta al GABA y, a concentraciones elevadas, promueven directamente la abertura del canal del Cl^-. Entre ellos, la alopregnalona y la tetrahidrodesoxicorticosterona son sintetizadas en el cerebro donde tienen un papel fisiológico regulador de la función inhibidora del GABA en situaciones como el ciclo reproductivo, el embarazo, el estrés o la ansiedad. También hay datos que sugieren su implicación en procesos patológicos relacionados con disfunción gabaérgica como los trastornos por ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, el alcoholismo, el síndrome premenstrual, etc.

El anestésico esteroideo sintético alfaxolona y otros anestésicos generales, como el propofol, el etomidato y los anestésicos inhalatorios halogenados, se comportan como moduladores halostéricos positivos del receptor $GABA_A$ (v. cap. 28). La especificidad de la interacción del etanol con los receptores $GABA_A$ ha sido un tema controvertido. Hoy en día se sabe que modula los subtipos de receptores que contienen subunidades δ y que el fármaco Ro15-4513 se comporta como antagonista competitivo del alcohol sobre receptores α4β3δ.

3.3. Agonistas, antagonistas y agonistas inversos. Moduladores

En el intento de descubrir ligandos endógenos del receptor de las benzodiazepinas (BZD), se aisló el *péptido inhibidor de la fijación del diazepam*, así como derivados β-carbolinas que poseían afinidad específica por el receptor BZD, pero ejercían efectos opuestos a los de las benzodiazepinas: ansiedad, miedo, temblor y convulsiones. Este hecho provocó el desarrollo del concepto de agonista inverso (v. cap. 2), como aquel ligando que tiene afinidad por un receptor, y de su mutua interacción surge una acción no bloqueadora, sino activamente contraria a la de los ligandos agonistas. En consecuencia, sobre el receptor BZD es *agonista* el fármaco que se une al receptor BZD y favorece la acción del GABA, promoviendo el espectro clásico de acciones benzodiazepínicas. Es *agonista inverso*

el que, al interactuar con el receptor BZD, interfiere en la acción del GABA disminuyendo la frecuencia de abertura del canal, provocando así acciones opuestas a las de las benzodiazepinas clásicas. Es *antagonista* el que se asocia al sitio de las benzodiazepinas y bloquea las acciones tanto de agonistas como de agonistas inversos, pero por sí mismo no ejerce efecto alguno. A ellos debe sumarse el *agonista parcial*, que puede actuar tanto en el ámbito de los agonistas como en el de los agonistas inversos y de los antagonistas. Es interesante destacar que se están diseñando moléculas con actividad farmacológica de agonista inverso, que actúan selectivamente sobre subtipos específicos de receptores $GABA_A$. Así, agonistas inversos del receptor benzodiazepínico que contiene subunidades α_5 han mostrado efectos procognitivos al moderar la acción inhibidora GABA en el hipocampo. El moderno concepto de *modulador* receptorial, señalado en el capítulo 2, cubre el espectro de todos estos subgrupos y abre amplias perspectivas de actuación selectiva sobre el receptor.

4. Características farmacocinéticas

Las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, con diferencias en la rapidez según el grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente debido a su liposolubilidad y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el $t_{máx}$ dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Por vía intramuscular, la mayoría de las benzodiazepinas, y en particular el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo; las que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam.

Se unen en elevada proporción al sitio II de la albúmina humana, y la fracción libre es independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados. Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental (fig. 27-4). Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces durante los primeros 30 min. No es de extrañar, pues, que en el caso de benzodiazepinas muy liposolubles, y en particular por vía intravenosa, la $t_{1/2}$ de eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única. Se puede dar incluso la paradoja de que la duración de un determinado efecto sea menor para una con semivida más larga que otra.

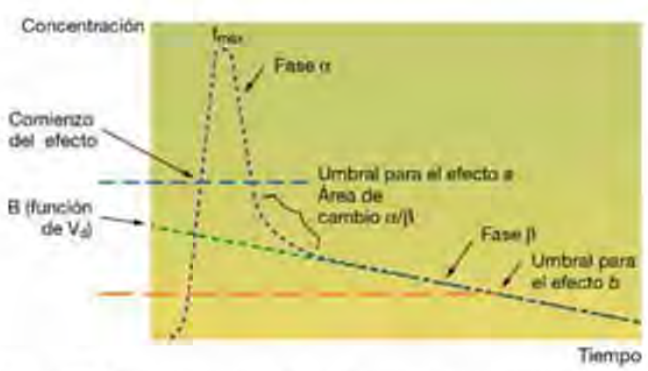


Figura 27-4 Curso temporal de una benzodiazepina administrada por vía oral, que sigue un modelo bicompartimental. Obsérvese la posible diferenciación en la concentración plasmática necesaria para producir dos efectos distintos (*a* y *b*), y la duración de cada uno de ellos.

El metabolismo es muy complejo, como se aprecia en la figura 27-5. Las reacciones metabólicas principales son inicialmente las de oxidación por oxidasas mixtas microsómicas hepáticas (N-desalquilación e hidroxilación); unas pocas (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam) son metabolizadas por un tercer mecanismo, la nitrorreducción. Estos procesos son dependientes del CYP3A4. Los productos derivados de esta primera fase metabólica, así como directamente aquellas benzodiazepinas que carecen de grupos alquilo y que ya están hidroxiladas, sufren conjugación con el ácido glucurónico o con sulfato. Las vías oxidativas provocan cambios moleculares relativamente pequeños, originando metabolitos intermedios activos, de los que cabe destacar el N-desmetildiazepam o nordiazepam por tres razones: la frecuencia con que aparece como metabolito de otras benzodiazepinas a concentraciones elevadas, su larga semivida (36-96 h) y su elevada afinidad y actividad biológica. Por el contrario, los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales.

La oxidación es una vía denominada «susceptible», ya que puede ser alterada por factores como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos (cimetidina, estrógenos, disulfiram, omeprazol, etc.), entre otros. Por el contrario, estos factores ejercen efectos mínimos sobre la conjugación. En estas situaciones es preferible utilizar las benzodiazepinas que se metabolizan directamente mediante conjugación (lorazepam, oxazepam y temazepam). La enfermedad renal es irrelevante en lo que a la disponibilidad de las benzodiazepinas se refiere.

De acuerdo con todo ello, se ha establecido una división clásica entre benzodiazepinas de acción corta, intermedia y prolongada (tabla 27-1). En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la $t_{1/2}$ de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser este el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral, y este se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución (v. fig. 27-4).

La clasificación propuesta sirve más para diferenciar los efectos agudos inducidos por una dosis única por vía oral y a tiempo fijo, como sucede con la actividad hipnótica (v. apartado II), que para valorar una acción crónica como es la ansiolítica.

En *tratamientos continuados*, la $t_{1/2}$ condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen los niveles estables. En el caso de benzodiazepinas con $t_{1/2}$ prolongada, como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que se alcance el nivel máximo estable tras varios días de administración (fig. 27-6). Existe el peligro de acumulación y si el aumento de niveles es excesivo, aparecerán otros fenómenos como sedación, miorrelajación y sueño.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida; alteran la capacidad para conducir vehículos. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección. Las benzodiazepinas más potentes, como el lorazepam, tienen un potencial más elevado de producir amnesia.

Pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco; en estos casos se emplearán productos de acción larga.

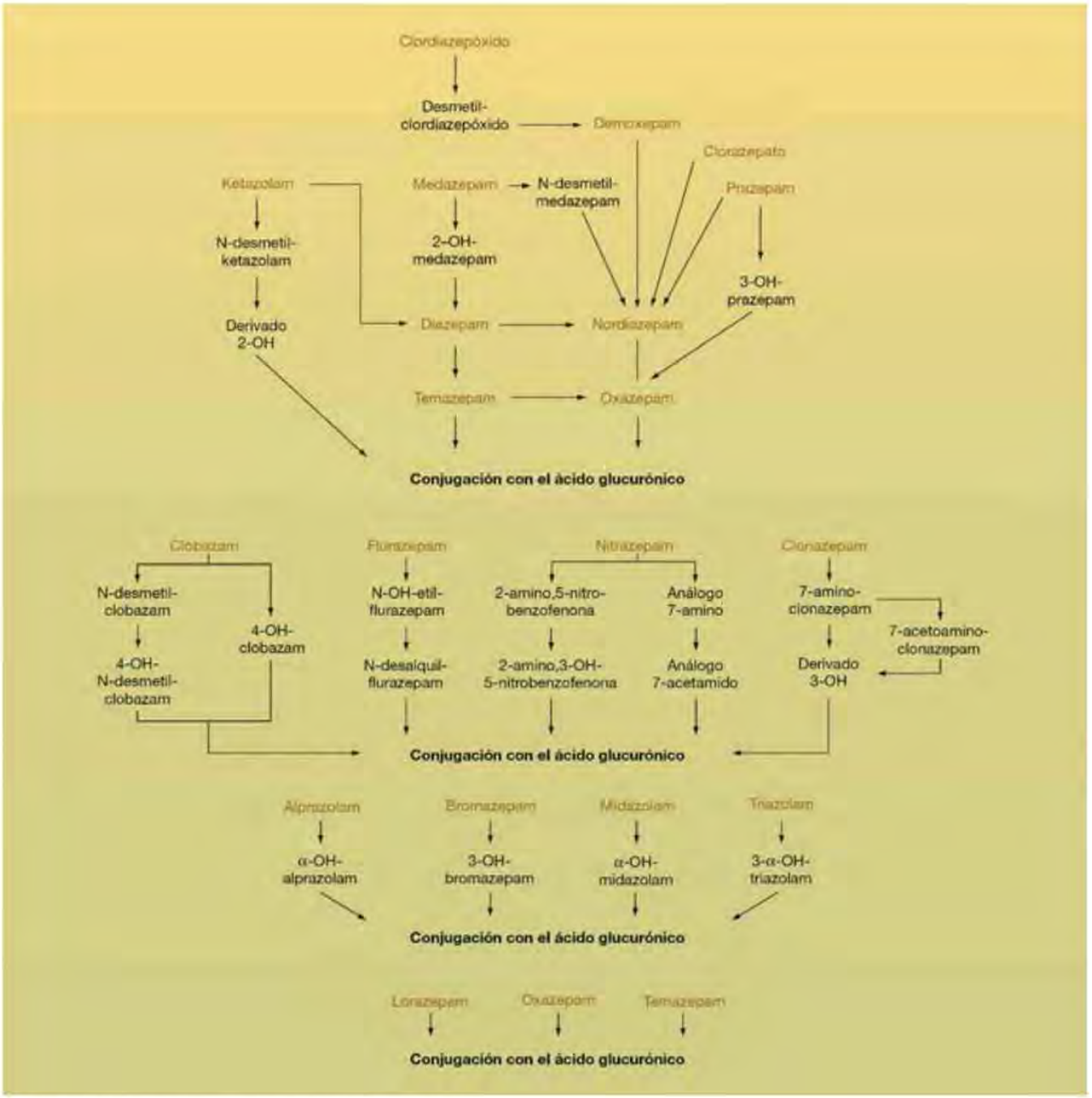


Figura 27-5 Vías metabólicas de las principales benzodiazepinas.

Por vía intravenosa rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. El peligro aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos.

En caso de intoxicación aguda está indicada la administración del antagonista flumazenilo, a la dosis de 0,2-4 mg.

No está suficientemente aclarado si el diazepam presenta cierta acción teratógena en forma de labio leporino, pero es prudente evitar su administración en el primer trimestre del embarazo. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas.

Las interacciones de carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc.

Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción.

Tabla 27-1 Características farmacocinéticas de las benzodiazepinas

	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
De acción corta					
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
De acción intermedia					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	—
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
De acción larga					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,4
Clorazepato[a]	0,9	24-60		82	—
Clordiazepóxido	1-4	6-28	0,2-0,6	94-97	—
Diazepam		20-100[b]	0,9-2	96-98	1
Flurazepam	1		3-4		—
Medazepam	1-2	1-2[c]		98-99	—
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

[a]Como N-desmetildiazepam.
[b]Su metabolito N-desalquilflurazepam tiene $t_{1/2\beta}$ de 51-100 h.
[c]Sus numerosos metabolitos activos tienen semivida larga.

6. Tolerancia y dependencia

Se produce tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes, lo que se aprecia mejor cuando se administran dosis altas durante un tiempo prolongado. La tolerancia es cruzada con la del alcohol y otros sedantes (v. cap. 33, apartado II, 6.1). Pueden provocar también dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente tras la supresión del fármaco. La sintomatología del cuadro es tal que en muchos casos resulta difícil diferenciar si se trata de una recaída del cuadro ansioso original o de la reacción por retirada. El *síndrome mayor* consiste en un cuadro de delirio, alucinaciones, confusión y convulsiones. El *síndrome menor* cursa con ansiedad, insomnio, despersonalización, alteraciones sensoriales y sintomatología somática: palpitaciones, hiperventilación, intestino irritable, etc. El cuadro es tanto más intenso cuanto mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongado el tratamiento. Aproximadamente, el 35% de los pacientes tratados con benzodiazepinas durante más de 4 semanas desarrollan dependencia física. Las benzodiazepinas que presentan mayor potencial de dependencia (en términos de gravedad y latencia del síndrome de abstinencia) son las de mayor potencia y menor $t_{1/2}$ de eliminación. La prescripción de dosis bajas y en administración intermitente minimiza considerablemente el problema de la tolerancia y la dependencia. En todo caso, se recomienda no prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas. Estudios clínicos sugieren que el uso prolongado durante años de benzodiazepinas no solo no controla sino que incluso puede agravar el estado ansioso.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Actividad ansiolítica

Las benzodiazepinas son el tratamiento de elección para los trastornos de *ansiedad generalizada* que requieren tratamiento

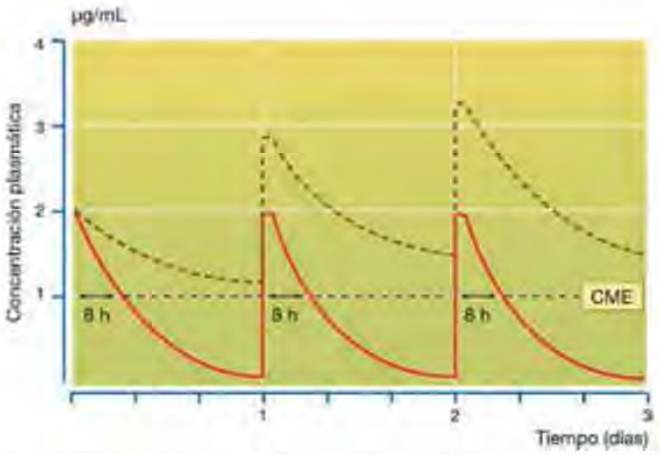


Figura 27-6 Perfil teórico de la concentración plasmática de dos benzodiazepinas con semividas de eliminación diferentes; línea continua: 6 h; línea discontinua: 24 h; CME: concentración mínima eficaz. Si se trata de un efecto hipnótico, este no debe durar más de 8 h.

inmediato de los síntomas o mientras se espera a la respuesta del tratamiento con antidepresivos o terapia cognitivo-conductual. También son de utilidad como tratamiento agudo de las crisis de angustia, pero no deben ofrecerse como tratamiento a largo plazo en ningún caso. El *trastorno de ansiedad social* o fobia social puede responder a benzodiazepinas como clonazepam o alprazolam, que son de utilidad para el tratamiento agudo de las crisis, pero la terapia de primera línea son los antidepresivos. Los *estados de pánico* no responden bien a benzodiazepinas y el tratamiento de elección lo constituyen los antidepresivos. Las *fobias específicas* no responden al tratamiento farmacológico. En el trastorno de *estrés postraumático* son poco eficaces; lo mismo sucede en el *trastorno obsesivo-compulsivo*, aunque algunos ensayos indican que el clonazepam podría constituir una alternativa para los casos resistentes a antidepresivos.

El consumo de benzodiazepinas como ansiolíticos es muy elevado. La identificación de términos como «tensión» o «estrés» y su implicación no siempre justificada en la patogenia o en la expresión de enfermedades orgánicas han estimulado su empleo a menudo excesivo. La principal ventaja clínica de las benzodiazepinas como ansiolíticos es la inmediatez de la respuesta en contraposición con el efecto retardado de la buspirona y los antidepresivos.

Prácticamente todas las benzodiazepinas presentan la misma eficacia, pero el modo de utilizarlas varía en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Por eso es preciso ajustar el tipo de benzodiazepina y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro ansioso. En la ansiedad moderada, esporádica o reactiva no son más útiles que el placebo. Se afirma que el alprazolam tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas.

En cuanto al tipo de benzodiazepinas, con las de acción corta o media hay menos peligro de sedación (si la dosis no es elevada) y de acumulación, pero hay que administrarla dos o tres veces al día si se quiere mantener permanente el efecto ansiolítico. Con las de acción prolongada basta una sola dosis al día, pero se tardará de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable (v. fig. 27-6). En el anciano, la enfermedad hepática o en pacientes tratados con fármacos que reducen el metabolismo oxidativo están indicadas las benzodiazepinas de eliminación rápida.

7.2. Actividad hipnótica

Se desarrolla en el apartado II de este capítulo.

7.3. Actividad anticonvulsivante

El fármaco más utilizado es el diazepam, probablemente porque, dada su liposolubilidad, alcanza con gran rapidez las altas concentraciones cerebrales requeridas, pero, por la misma razón, las concentraciones suelen descender con relativa rapidez, por lo que es necesario repetir las dosis aun habiendo alcanzado concentraciones plasmáticas muy por encima de las hipnóticas. Su empleo se detalla en el capítulo 29.

En la *preeclampsia* se emplea diazepam, 2,5-5 mg, cuatro veces al día para mantener suficiente sedación. En la eclampsia, se administran 5 mg por vía intravenosa, que se pueden repetir dos veces hasta conseguir una buena acción hipnótica.

7.4. Otras aplicaciones

Se emplean en las *distonías y discinesias*, tanto idiopáticas como como provocadas por fármacos (p. ej., neurolépticos) (v. cap. 31).

En los *espasmos musculares*, secundarios a esguinces, traumatismos o inflamaciones, suele bastar un analgésico antiinflamatorio y calor local. En la espasticidad de origen neurológico, la eficacia de las benzodiazepinas es limitada (v. cap. 30).

Como *medicación preanestésica, inducción anestésica y sedación en la UCI y enfermos terminales*, véase el capítulo 28 (apartado II, 3).

En el *alcoholismo agudo* se emplean para tratar los síntomas agudos de abstinencia, como la excitación excesiva o las convulsiones. El fármaco más usado es el diazepam, a la dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa, seguida de 5 mg cada 5 min hasta que el paciente se calme; posteriormente hay que mantener la vía oral. También se puede utilizar clometiazol.

Con frecuencia se considera que el cuadro de ansiedad, manifiesto o larvado, es causa de alteraciones físicas (cardiovasculares, digestivas, endocrinológicas y ginecológicas), y viceversa. En cualquier caso, hay una marcada tendencia a recurrir a las benzodiazepinas, y de hecho su prescripción es mucho más abundante en la consulta del médico general que en la del psiquiatra. La prescripción sistemática de ansiolíticos como *coadyuvantes* en el tratamiento de patologías consideradas psicosomáticas o en la ansiedad asociada a patología somática no está justificada.

8. Antagonistas de las benzodiazepinas

El **flumazenilo** es el único antagonista benzodiazepínico en el arsenal terapéutico. Es un agonista parcial con una mínima actividad intrínseca, de forma que a dosis muy elevadas se pone de manifiesto cierta acción anticonvulsivante, mientras que en otros estudios muestra una pequeña acción de tipo agonista inverso.

Su absorción por vía oral es buena, pero está sometido a un importante primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad por esta vía es inferior al 15%. Por vía intravenosa alcanza el cerebro rápidamente ($t_{máx}$ de 5-10 min). Se metaboliza en su totalidad, y su $t_{1/2}$ de eliminación es inferior a 1 h, por lo que la duración del efecto antagonista no llega a 4 h.

Su principal utilidad terapéutica radica en la práctica anestésica, para revertir la sedación provocada por benzodiazepinas. Puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la intoxicación benzodiazepínica y para su tratamiento, así como en casos de sobredosis de inductores del sueño no benzodiazepínicos, como zolpidem y zaleplón. La dosis habitual es de 0,3 a 2 mg por vía intravenosa. Dado que la eliminación del flumazenilo es más rápida que la de las benzodiazepinas, puede producirse la recurrencia del efecto depresor de estas.

C. Otros ansiolíticos

1. Buspirona

Es una azaspirodecanodiona (v. fig. 27-2) con acción ansiolítica cuyo perfil farmacológico es distinto al de las benzodiazepinas,

pues su mecanismo de acción no está vinculado al receptor GABA y carece de acciones hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante. Más que sedación produce insomnio. No altera la memoria ni provoca trastornos cognitivos o psicomotores. No interactúa con el alcohol ni otros depresores del SNC. No se ha descrito el desarrollo de dependencia física y abstinencia; además, pueden producir disforia, por lo que no incita al abuso. Su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiazepinas, pero el principal inconveniente es la lentitud con que comienza su actividad terapéutica, ya que la acción ansiolítica tarda hasta 2 semanas en instaurarse. Los pacientes tratados previamente con benzodiazepinas no se sienten igual de aliviados por la buspirona. Este fenómeno podría tener relación con la existencia en estos pacientes de sintomatología de abstinencia a las benzodiazepinas. La buspirona no presenta tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, por lo que carece de utilidad para prevenir o tratar dichos síntomas. Esta falta de sensibilidad a la buspirona se podría evitar comenzando el tratamiento 2-3 semanas antes de iniciar la retirada de las benzodiazepinas.

Funcionalmente, la buspirona y sus derivados se comportan como agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, pero su efecto final sobre la transmisión serotoninérgica no está aclarado por completo.

La interacción con receptores presinápticos disminuiría la actividad de las neuronas serotoninérgicas, pero estos fármacos también son capaces de actuar sobre receptores postsinápticos, bien como agonistas, bien como antagonistas. El balance global entre los efectos facilitadores e inhibidores sobre la transmisión 5-HT podría variar en las diferentes áreas cerebrales. De forma similar a lo que sucede con los antidepresivos, el efecto ansiolítico de los agonistas parciales 5-HT_{1A} se desarrolla de forma gradual a lo largo de semanas. Esto sugiere que se requiere una modulación crónica de los receptores 5-HT para que se manifieste la actividad terapéutica. La buspirona también se une con baja afinidad con receptores dopaminérgicos D_2 sobre los que ejerce acciones tanto agonistas como antagonistas.

La buspirona se absorbe con rapidez en el aparato digestivo ($t_{máx}$ de 30-60 min) pero muestra primer paso hepático que reduce su biodisponibilidad. Se une a proteínas en el 95%. Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante reacciones de oxidación (N-desalquilación, hidroxilación) y conjugación, originándose metabolito activos, la N-desmetilbuspirona y la 6-hidroxibuspirona. Tiene una $t_{1/2}$ de 3-4 h que no varía en la población geriátrica. Las dosis habituales son de 20-30 mg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día. El comienzo de la ansiólisis tarda 1-2 semanas en aparecer y el máximo beneficio terapéutico no se alcanza hasta las 4-6 semanas de tratamiento.

La principal ventaja con respecto a las benzodiazepinas es la menor incidencia de efectos secundarios. Puede producir cierta sensación de mareo, vértigo, cefalea, sudor, inquietud, nerviosismo, parestesias y náuseas, que tienden a remitir al continuar el tratamiento. Por encima de 20 mg aumenta la probabilidad de que aparezcan síntomas disfóricos que pueden llevar al abandono del tratamiento; se ha descrito incluso la aparición de pensamientos suicidas. Pueden aparecer reacciones hipertensoras cuando se asocia buspirona con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). La buspirona incrementa las concentraciones plasmáticas de haloperidol, por lo que se desaconseja su asociación. No potencia la acción depresora del alcohol.

Su principal indicación terapéutica en este momento es el trastorno de ansiedad generalizado. También se ha confirmado su actividad antidepresiva independiente de su acción ansiolítica, a la dosis de 15-90 mg/día. Carece de eficacia en los trastornos de pánico y en la fobia social. La buspirona está particularmente indicada en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y en pacientes en los que la disminución de las habilidades psicomotoras pudiera suponer un riesgo (conductores profesionales, manipuladores de maquinaria, etc.).

2. Fármacos con acción antidepresiva

Se ha producido un cambio sustancial en el modo de abordar la terapia de los trastornos que cursan con ansiedad señalados en el apartado I, A, 1; el tratamiento de elección en muchos de ellos se basa en la utilización de fármacos antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos **(imipramina, clomipramina)**, los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS) **(sertralina, fluoxetina, paroxetina** de liberación prolongada, **escitalopram)** y el inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT y noradrenalina **(venlafaxina** de liberación prolongada).

Cuando se instaura un tratamiento con antidepresivos, se han de tener en cuenta los siguientes factores: *a)* conviene comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible e ir incrementándola paulatinamente hasta alcanzar la dosis óptima tolerada; *b)* si no se produce mejoría en el curso de 12 semanas debe valorarse un cambio de antidepresivo o de estrategia terapéutica; *c)* el retraso en el comienzo del efecto y la exacerbación inicial de la sintomatología ansiosa constituyen un problema; *d)* cuanto mayor es la dosis inicial más grave es este problema, por lo que puede ser necesaria la asociación inicial de alprazolam o clonazepam; *e)* es necesario valorar el riesgo de suicidio y el potencial tóxico del fármaco en caso de sobredosis (especialmente con venlafaxina); *f)* no siempre está claro el período durante el que debe mantenerse el tratamiento con antidepresivos; si la respuesta es buena, debería prolongarse al menos un año; *g)* no se ha descrito el desarrollo de tolerancia a la acción ansiolítica de los antidepresivos tras tratamientos prolongados, pero pueden provocar un síndrome de retirada si el tratamiento se interrumpe de forma brusca, y *h)* la sintomatología típica consiste en vértigos, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias, ansiedad, agitación, irritabilidad, insomnio, etc., que desaparecen de forma espontánea al cabo de unas semanas.

En el *trastorno de ansiedad generalizada,* los ISRS sertralina, escitalopram, fluoxetina paroxetina de liberación prolongada, venlafaxina de liberación prolongada y duloxetina son considerados de elección para el tratamiento a largo plazo. No está claro el período durante el cual debe mantenerse el tratamiento.

En los *trastornos de pánico,* debido a la eficacia demostrada y al perfil de efectos secundarios más favorable, los ISRS constituyen el tratamiento de primera línea. Hay una buena respuesta tanto en la frecuencia e intensidad de los ataques de pánico, como de los síntomas de agorafobia y de ansiedad anticipadora entre ataques. Las dosis eficaces son algo superiores a las utilizadas para el tratamiento de la depresión. Se necesitan 2,5-20 mg/día de fluoxetina, 40-50 mg/día de paroxetina o 75 mg/día de venlafaxina. Una vez alcanzada la dosis óptima, debe mantenerse el tratamiento durante al menos 6 meses.

El antidepresivo tricíclico imipramina tiene una eficacia similar a la de los ISRS y constituye tratamiento alternativo. Aunque algunos pacientes responden a dosis muy pequeñas de imipramina (10 mg/día), lo habitual es que se requieran dosis en el rango de 150 mg/día.

En los *trastornos obsesivo-compulsivos,* las mejores respuestas terapéuticas se obtienen con los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram y paroxetina) a dosis superiores a las antidepresivas (p. ej., 60-80 mg/día de fluoxetina) y clorimipramina (150-250 mg/día). No están indicados los antidepresivos tricíclicos que no sean la clorimipramina, la venlafaxina, ni los IMAO.

Los trastornos obsesivo-compulsivos incrementan el riesgo de suicidio, lo que obliga a prestar especial atención a la aparición de ideación suicida, ansiedad, agitación, etc., durante el período inicial del tratamiento antidepresivo, particularmente en jóvenes menores de 30 años y en pacientes con depresión comórbida. Cuando el tratamiento es efectivo, debe mantenerse como mínimo durante 12 meses antes de valorar la suspensión gradual del mismo. Hay que tener en cuenta que hay pacientes en los que los síntomas reaparecen transcurridos unos meses desde la retirada de tratamientos mantenidos incluso durante años. Algunos de ellos no recuperan una buena respuesta al reinstaurar el tratamiento.

El tratamiento de elección para el trastorno de *ansiedad social* (antes *fobia social)* son los ISRS (escitalopram) a dosis elevadas. Estos han desplazado a los IMAO como terapia de primera línea debido a sus ventajas en lo que a seguridad y tolerabilidad se refiere.

El tratamiento de alteraciones por *estrés postraumático* se basa fundamentalmente en terapias psicológicas. Solo se realizará tratamiento farmacológico con antidepresivos (paroxetina, amitriptilina) cuando no sea posible la psicoterapia.

3. Fármacos con acción antiepiléptica

La **pregabalina** es una nueva alternativa de tratamiento de la ansiedad generalizada que ha mostrado eficacia frente al placebo en diversos estudios. Reduce la gravedad de la sintomatología ansiosa, mejora las alteraciones del sueño asociadas a la ansiedad y mejora la percepción subjetiva de calidad de vida. La eficacia de otros anticonvulsivantes, como el ácido valproico, la carbamazepina, la gabapentina y la lamotrigina no siempre está suficientemente sustanciada por ensayos clínicos controlados (v. cap. 28).

4. Otros fármacos

Los **antihistamínicos** como la hidroxizina poseen acción ansiolítica contrastada en los trastornos de ansiedad generalizada en tratamientos cortos. La acción ansiolítica está relacionada con su intensa acción sedante, por lo que no es bien tolerada. Su utilidad está limitada a los pacientes con personalidad proclive a la adicción, alcohólicos o pacientes que no responden a otros tratamientos. Están contraindicados en los trastornos de pánico.

Los **neurolépticos** de segunda generación (quetiapina, risperidona y olanzapina) en dosis diarias bajas tienen propiedades ansiolíticas; sin embargo, dados sus importantes efectos secundarios, incluida la discinesia tardía, debe restringirse su uso a los individuos que no responden a otra medicación, a los pacientes cuya ansiedad forma parte de un cuadro esquizofrénico y a ancianos que padecen primariamente agitación. También son de utilidad en pacientes con trastorno de estrés postraumático con sintomatología psicótica asociada. Están contraindicados en los trastornos de pánico.

Los **bloqueantes β-adrenérgicos** son útiles para controlar las manifestaciones somáticas de carácter adrenérgico (palpitaciones, sudoración, temblor, etc.) propias de la ansiedad. Su acción se limita a suprimir las manifestaciones somáticas sin interferir en los mecanismos cerebrales de la ansiedad; de hecho, los resultados son más evidentes para el médico que para el propio paciente. Cuando los signos clínicos de la ansiedad tienen un carácter vegetativo pronunciado, puede asociarse un bloqueante β a las benzodiazepinas, por ejemplo, el propranolol a dosis pequeñas (20-40 mg/día), si bien a veces es necesario llegar a los 200 mg/día.

La **camomila** y el **ginkgo biloba** han mostrado cierta eficacia ansiolítica que debería ser contrastada frente a placebo en ensayos clínicos.

II. Farmacología de los trastornos del sueño

A. Insomnio

1. Ciclo de sueño normal en el hombre

El sueño se caracteriza por ser un estado fácilmente reversible de disminución de la conciencia, la actividad motora y la capacidad de respuesta al medio ambiente.

Basándose en la información aportada por el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) de los músculos antigravitacionales, es posible distinguir la vigilia, el sueño no REM (sin movimientos oculares rápidos u ortodoxo) y el sueño REM o con ensueños.

Durante la *vigilia tranquila* (con los ojos cerrados), el EEG muestra un ritmo alfa (8-12 Hz) que predomina en la corteza occipital. El EOG registra movimientos oculares lentos esporádicos y el EMG presenta una actividad de gran amplitud. En la *vigilia activa* (con los ojos abiertos), el ritmo alfa es sustituido por el ritmo beta (14-30 Hz) que se acompaña de movimientos oculares amplios y de duración variable junto con una actividad EMG de gran amplitud.

El *sueño no REM* se subdivide en cuatro etapas de profundidad creciente. En la *etapa 1*, el individuo pierde la conciencia y puede tener alucinaciones hipnagógicas. En el EEG, el ritmo alfa es sustituido por un ritmo theta (4-7 Hz) interrumpido por ondas espiculares hasta de 200 μV de amplitud. El EOG registra de forma esporádica movimientos oculares lentos y el EMG mantiene una amplitud que oscila entre intermedia y elevada. La *etapa 2* está definida por la presencia de husos de sueño y complejos K. El huso de sueño es un tren de ondas con una frecuencia de 12-14 Hz y una duración de 0,5-1 s. El complejo K está constituido por una onda negativa de gran amplitud seguida, de forma inmediata, por una onda positiva. Durante la etapa 2 no se observan movimientos oculares y la actividad del EMG se encuentra reducida. Las *etapas 3* y *4* se caracterizan por ondas lentas de gran amplitud (ondas delta con una frecuencia de 0,5-2 Hz y una amplitud de 75-150 μV). Cuando el 20-50% de una fase de registro EEG está ocupada por ondas delta, esta se clasifica como etapa 3. En cambio, cuando más del 50% de una fase contiene ondas delta, se la considera etapa 4. Ambas etapas constituyen *el sueño con ondas lentas.* Durante él, los movimientos oculares están ausentes y el EMG tiene una amplitud muy pequeña.

En el *sueño REM,* el EEG muestra un trazado de bajo voltaje que se asemeja al observado durante la etapa 1. Periódicamente aparecen ondas «en diente de sierra» asociadas a movimientos oculares rápidos y en oposición de fase. El tono muscular está abolido, aunque periódicamente se registran pequeñas contracciones de los músculos faciales y de los miembros.

Cuando una persona comienza a dormir, su sueño transcurre sucesivamente por las etapas 1, 2 y 3 hasta alcanzar la etapa 4. Esta etapa se mantiene durante 30-50 min, retornando luego el sueño a las etapas 3 y 2. A los 80-90 min de haber comenzado el sueño no REM, aparece el primer período REM. La alternancia entre el sueño no REM y el sueño REM se repite cuatro o cinco veces durante la noche, teniendo cada uno de esos ciclos una duración de alrededor de 90 min. Un adulto joven permanece el 4-5% de la noche (8 h) en la etapa 1, el 46-50% en la etapa 2, el 6-8% en la etapa 3, el 10-16% en la etapa 4 y el 20-28% en el sueño REM.

2. Formas de insomnio

El término insomnio posee diferentes significados dependiendo del contexto y de la perspectiva. Así: *a)* constituye un síntoma en la depresión mayor o el trastorno de ansiedad generalizada; *b)* tiene carácter de enfermedad en el insomnio primario en el que no existe una afección médica o neuropsiquiátrica que pueda explicar el trastorno del sueño; *c)* es una queja en personas que tienen una percepción inadecuada de la duración de su sueño, y *d)* es la secuela de otra enfermedad, como el insomnio postraumático que se presenta después de un traumatismo craneoencefálico.

El insomnio, a los fines de su diagnóstico y tratamiento, se caracteriza por la existencia de trastornos nocturnos que incluyen una latencia prolongada para el comienzo del sueño (>30 min), una disminución de su duración (<5-6 h), numerosos despertares nocturnos (>3 despertares), y eventualmente un despertar temprano en la madrugada con dificultad para conciliar el sueño. Esto se refleja durante el día por fatiga, somnolencia, irritabilidad y dificultad para la concentración y el desempeño psicomotor. La disminución en el estado de alerta o de vigilia puede ser causa de accidentes en el hogar o en el lugar de trabajo, disminución de la eficacia laboral, y constituir una carga financiera para la sociedad.

Los trastornos del sueño se caracterizan globalmente por la dificultad para el inicio y el mantenimiento del sueño, e incluyen:

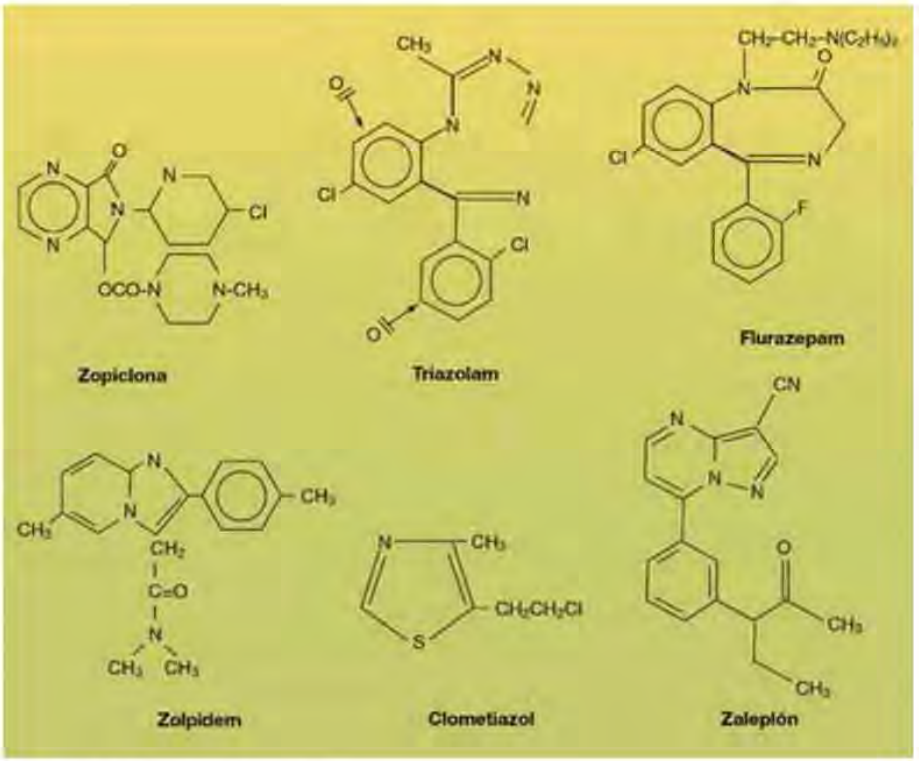


Figura 27-7 Estructura química de los principales hipnóticos.

a) las disomnias, dentro de las cuales se incluyen los trastornos intrínsecos del sueño (insomnio psicofisiológico e insomnio idiopático), los trastornos extrínsecos del sueño (por higiene inadecuada del sueño, dependencia del alcohol etílico, los psicoestimulantes y los alucinógenos) y las alteraciones del sueño relacionadas con el ritmo circadiano (viaje a través de varios husos horarios o *jet lag,* síndrome de fase atrasada o de fase adelantada del sueño, o cambio frecuente en el turno de trabajo); *b) las parasomnias* (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos); *c) los trastornos del sueño asociados a afecciones psiquiátricas* (esquizofrenia, depresión mayor, distimia depresiva, ansiedad crónica generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y síndrome de estrés postraumático), y *d) los trastornos del sueño vinculados a afecciones neurológicas* (enfermedades cerebrales degenerativas, demencias, epilepsia de aparición durante el sueño y cefalea nocturna).

Teniendo en cuenta sus causas, puede distinguirse entre insomnio primario e insomnio secundario. El *insomnio primario* se caracteriza por la dificultad para iniciar o mantener el sueño o por la existencia de un sueño no reparador, que persiste durante por lo menos 1 mes y provoca un deterioro en las áreas familiar, social y ocupacional. Cuando el insomnio es provocado por otro trastorno del sueño, por una afección médica o neuropsiquiátrica, por un fármaco de uso clínico o por una droga de adicción, este se considera un *insomnio secundario.* El insomnio primario se ve precipitado por un acontecimiento estresante (enfermedad, duelo, revés económico, etc.), que lleva al desarrollo de asociaciones que impiden que el paciente comience a dormir o mantenga un sueño adecuado. El 15% de los pacientes que consultan por una alteración de su sueño tiene insomnio primario, mientras que el 45% presenta un insomnio vinculado con una afección psiquiátrica (trastorno de ansiedad o depresión mayor).

3. Fármacos hipnóticos en la terapia del insomnio

El hipnótico ideal es un fármaco que acorta la latencia del sueño de forma rápida y predecible, mantiene el sueño por un período de 7 a 8 h, evita los despertares frecuentes, preserva la arquitectura del sueño (mantiene todas las etapas del sueño no REM y REM en sus porcentajes correctos). No genera efectos adversos inmediatos (horas de la mañana) o tardíos (semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento), no produce abuso, tolerancia ni dependencia física tras administración prolongada.

El análisis de la clasificación de los trastornos del sueño permite señalar que un fármaco hipnótico no está indicado en todas las formas de insomnio. Así, se ha observado una importante mejoría del insomnio vinculado al síndrome depresivo mayor, el síndrome esquizofrénico o la ansiedad crónica generalizada cuando el paciente recibe la medicación específica (antidepresiva, antipsicótica y ansiolítica) para ese tipo de afección psiquiátrica. Además, existen algunas formas de insomnio en las que los hipnóticos están contraindicados. En las situaciones clínicas en las que esté indicado administrar un hipnótico, el tratamiento se complementará con una buena «higiene» o «educación» del sueño y con terapias conductuales.

4. Hipnóticos derivados de la benzodiazepina, la ciclopirrolona y la imidazopiridina

Atendiendo a su *estructura química,* los hipnóticos actualmente utilizados se dividen en: *a)* benzodiazepinas: **brotizolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, triazolam, midazolam, temazepam** (no comercializado en España), **flunitrazepam, flurazepam, quazepam;** *b)* ciclopirrolonas: **zopiclona** y su isómero S la **eszopiclona** (no comercializado en España); *c)* imidazopiridinas: **zolpidem,** y *d)* pirazolopirimidinas: **zaleplón** (no comercializado en España) (fig. 27-7).

Tabla 27-2 Características de los principales hipnóticos

Fármaco	Dosis habitual (mg)	Dosis en el anciano (mg)	Inicio de acción (h)	Duración de acción (h)	Metabolitos activos	Semivida (h)	Metabolismo	Efecto de la comida
Benzodiazepinas								
Brotizolam	0,25	0,125-0,25	1-2	6-10	No	5	Glucuronidación	No
Flurazepam	15-30	Evitar	1-2	10-20	Sí	75 (40-150)	CYP2D6/3A4	No
Loprazolam	1-2	0,5-1	0,5	7-8	Sí	8	CYP2D6/3A4	Sí
Lormetazepam	0,5-1,5	0,5	0,5	7-8	No	7,6	Glucuronidación	No
Midazolam	15	7,5	0,5-1	4-7	No	1,5-2,5	CYP2D6/3A4	No
Quazepam	7,5-15	Evitar	1-2	10-20	Sí	40 (25-79)	CYP2D6/3A4	No
Temazepam	15-30	7,5-15	1-2	6-10	No	8,8 (3,5-18,4)	Glucuronidación	No
Triazolam	0,125-0,25	0,125	0,25-0,5	2-5	No	2,5 (1,5-5,5)	CYP3A4	No
No benzodiazepinas								
Eszopiclona	2-3	1-2	0,5-1	5-8	No	6 (5-7)	CYP3A4/2E1	Sí
Zaleplón	5-10	5	0,25-0,5	2-4	No	1 (0,9-1,1)	Aldehído oxidasa	Sí
Zolpidem	5-10	5	0,25-0,5	3-8	No	2,5 (1,4-4,5)	CYP3A4	Sí
Zolpidem CR	6,25-12,5	6,25	0,25-0,5	3-8	No	2,8 (1,6-4,1)	CYP3A4	Sí
Zopiclona	7,5	3,75	0,5-1	5-8	Sí	3,5-6	CYP3A4/2E1	Sí
Agonista melatonina								
Ramelteón	8	8	0,25-0,5	6-8	Sí	2 (1-2,6)	CYP1A2	No

4.1. Características farmacocinéticas y sus consecuencias terapéuticas

Los hipnóticos con $t_{1/2}$ de eliminación breve o intermedia se eliminan más rápidamente del organismo (tabla 27-2). En la práctica clínica, el término $t_{1/2}$ de eliminación se confunde a veces con duración de acción. El comienzo y la duración de acción de un hipnótico se vinculan con su absorción, su paso al SNC y su unión al receptor BZD. Cuando se administra una dosis única de un hipnótico con $t_{1/2}$ de eliminación breve, los principales determinantes de su comienzo de acción son su grado de absorción y su liposolubilidad. Un derivado con $t_{1/2}$ de eliminación prolongada, como es el caso del flurazepam, tiene también un comienzo de acción rápido, ya que se absorbe rápidamente y cruza sin dificultad la BHE. La duración del efecto terapéutico del flurazepam es semejante a la de un derivado con $t_{1/2}$ de eliminación intermedia (p. ej., temazepam), ya que el fármaco se redistribuye en gran parte fuera del SNC.

La $t_{1/2}$ de eliminación de los hipnóticos, en especial de quienes la tienen intermedia o prolongada, adquiere relevancia clínica cuando se administran en forma frecuente y en intervalos regulares durante un período de semanas o meses. En estas circunstancias, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan de forma progresiva, llegando a un nivel estacionario en unas cinco semividas. Una vez logrado este nivel, y en caso de suspender la administración del hipnótico, serán necesarias cinco semividas para que se elimine el 90% del fármaco acumulado en el organismo. Por ello, un hipnótico con una $t_{1/2}$ de eliminación prolongada requerirá un tiempo mayor para alcanzar el nivel estacionario y para eliminarse del organismo. Esta característica explica la mayor incidencia de efectos colaterales cuando se administran hipnóticos con $t_{1/2}$ de eliminación prolongada, en comparación con los que se eliminan rápidamente.

En los ancianos se observan alteraciones de la farmacocinética de los hipnóticos derivados de la benzodiazepina, la ciclopirrolona y la imidazopiridina, lo cual en parte está vinculado a una disminución de la eficiencia funcional del sistema microsomal hepático, responsable de la degradación de esos fármacos.

4.2. Efecto de los hipnóticos sobre las etapas del sueño

Los hipnóticos benzodiazepínicos, junto con la zopiclona y el zolpidem, provocan, tras su administración por vía oral, una disminución de la latencia para el comienzo del sueño no REM, del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, del tiempo total

de vigilia y del número de despertares (tabla 27-3). La disminución de la vigilia se corresponde con un aumento del tiempo total de sueño y de la eficiencia del sueño. El zaleplón disminuye la latencia para el comienzo del sueño pero no alarga su duración.

Los derivados benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 (sueño con ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño no REM aumenta de forma significativa. La zopiclona y el zolpidem incrementan también la duración de la etapa 2; el sueño con ondas lentas que, como se ha mencionado, se encuentra disminuido en los pacientes con insomnio, no sufre posteriores descensos durante la administración de zopiclona o zolpidem de acuerdo con el análisis visual. Sin embargo, el análisis espectral del EEG de pacientes con un insomnio primario crónico que estaban siendo medicados con zolpidem, permitió observar un incremento de la actividad delta (correspondiente a las ondas lentas) durante la primera parte de la noche. El sueño REM sufre pocas modificaciones tras la administración de dosis terapéuticas de los diferentes hipnóticos. En cambio, la latencia para la aparición del primer período REM aumenta de forma significativa durante la administración de derivados benzodiazepínicos. Por otro lado, el zaleplón no modifica la duración de las etapas del sueño (v. tabla 27-3).

Puede concluirse que los derivados benzodiazepínicos provocan un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4. En cambio, la zopiclona, el zolpidem y el zaleplón tienden a respetar en un mayor grado la arquitectura normal del sueño.

4.3. Consideraciones clinicoterapéuticas

a) En el *insomnio transitorio* puede ser necesaria la administración de un hipnótico con $t_{1/2}$ de eliminación breve. Están indicados el midazolam (7,5 mg), el triazolam (0,125 mg), el brotizolam (0,25 mg), el zolpidem (5 mg) o la zopiclona (3,75 mg) durante un período no superior a 3 días.

b) En el *insomnio de corta duración* es particularmente importante una buena «higiene» del sueño (incrementar la actividad física durante las horas de la tarde, evitar las situaciones mentalmente estimulantes, regularizar el horario de ir a la cama, evitar las siestas, restringir el consumo de café, té, bebidas de «cola» y alcohol, así como comidas copiosas, y levantarse por la mañana siempre a la misma hora), a la que podrá asociarse un hipnótico con una $t_{1/2}$ de eliminación breve. El tratamiento no se prolongará más allá de 3 semanas.

c) En pacientes con un *insomnio de larga duración o crónico* es necesaria una evaluación exhaustiva desde el punto de vista médico-psiquiátrico. Cuando se diagnostica una afección psiquiátrica, la administración de fármacos específicos (antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos) resultará en una mejoría del cuadro clínico, incluyendo el insomnio. Si es necesario, podrá asociarse un hipnótico con semivida de eliminación breve. La situación es similar cuando existe una afección neurológica (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia) o médica (cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, endocrina, neoplásica, reumática o de transmisión sexual). Igualmente, se deberá tener presente que numerosos fármacos (metilxantinas, antidepresivos, antiepilépticos, antihipertensores, corticoides, tiroxina, etc.) también pueden interferir con el sueño. Cuando el insomnio crónico no está vinculado a una afección psiquiátrica, como es el caso del insomnio primario, se realizará un tratamiento que incluirá medidas capaces de mejorar la «higiene» del sueño y terapias psicológico-conductuales (relajación muscular progresiva, biorretroalimentación y electrosueño). Se utilizará también un hipnótico con una $t_{1/2}$ de eliminación breve por un período no mayor a 3-4 meses. Los pacientes que no respondan al tratamiento deberán ser evaluados en una clínica especializada en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño.

Tabla 27-3 Efectos de fármacos hipnóticos sobre los parámetros del sueño en pacientes con insomnio crónico

Variable	Benzodiazepinas	Zopiclona	Zolpidem	Zaleplón
Inducción del sueño				
Latencia para el comienzo de la etapa 2	Disminución	Disminución	Disminución	Disminución
Mantenimiento del sueño				
Número de despertares	Disminución	Disminución	Disminución	Sin cambios
Tiempo de vigilia posterior al comienzo del sueño	Disminución	Disminución	Disminución	Sin cambios
Tiempo total de sueño	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Eficiencia del sueño	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Estructura del sueño				
Etapa 2	Aumento	Aumento	Aumento	Sin cambios
Sueño con ondas lentas (etapas 3 + 4)	Disminución	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Sueño REM	Disminución	Disminución	Sin cambios	Sin cambios
Administración prolongada				
Tolerancia	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Supresión brusca del tratamiento				
Rebote del insomnio	Presente	Presente	Ausente	Ausente
Síndrome de abstinencia (dependencia)	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

4.4. Situaciones en que los hipnóticos están contraindicados o deben administrarse con precaución

Los hipnóticos están *contraindicados* en pacientes: *a)* cuyo trastorno del sueño está vinculado a la existencia de *apneas* del sueño de tipo central, obstructivo o mixto, porque los hipnóticos y, en general, los derivados benzodiazepínicos, aumentan la frecuencia de aparición y la duración de los episodios de apnea durante el sueño; *b)* alcohólicos crónicos, dado que el alcohol etílico potencia el efecto de los hipnóticos y reduce su margen de seguridad; el diazepam, en cambio, está indicado para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohólico crónico, y *c)* la mujer embarazada, en especial durante el primer trimestre, por el riesgo de una embriopatía.

Los hipnóticos deben administrarse con *precaución* en: *a)* pacientes de edad avanzada, dado que metabolizan y excretan más lentamente los hipnóticos, lo que lleva a un aumento de la incidencia de efectos colaterales incluyendo trastornos en las esferas cognitiva y motora, ataxia y alteraciones de la memoria reciente; en el paciente de edad avanzada debe reducirse la dosis del hipnótico a la mitad o una tercera parte de la dosis que se indica a un adulto joven; se tendrá la misma precaución de reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal; *b)* pacientes que roncan intensamente o que presentan afecciones respiratorias (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), porque en ellos es más frecuente la apnea nocturna; *c)* pacientes con antecedentes de depresión o con tendencia a la autoadministración de psicofármacos, debido al riesgo de una intoxicación grave o a un intento de suicidio, y *d)* conductores de automóviles, pilotos, controladores del tráfico aéreo o ferroviario y operadores de máquinas potencialmente peligrosas, debido a la somnolencia diurna y a la disminución de capacidad de concentración que pueden provocar los hipnóticos.

4.5. Aspectos negativos de los hipnóticos vinculados a su administración prolongada

a) *Tolerancia al hipnótico.* La tolerancia al efecto hipnótico de los benzodiazepínicos aparece después de 1-2 meses de haber iniciado el tratamiento. La zopiclona, el zolpidem y el zaleplón no producen tolerancia (v. tabla 27-3).

b) *Rebote del insomnio.* La supresión brusca de la administración de benzodiazepinas puede originar la aparición de un rebote del insomnio. El rebote es frecuente, inmediato y de gran intensidad cuando se interrumpen bruscamente los derivados con semivida de eliminación breve (midazolam y triazolam). En el caso del zolpidem, la retirada brusca no provoca rebote sino una reaparición gradual de los síntomas por los cuales consultó el paciente; estos son de igual gravedad y no retroceden en el tiempo, excepto que se reinstaure la medicación. Tampoco se ha descrito el desarrollo de farmacodependencia durante la administración prolongada de zolpidem (v. tabla 27-3). El rebote del insomnio descrito para los hipnóticos benzodiazepínicos se caracteriza por la reaparición brusca y temporal de los síntomas por los cuales consultó el paciente, de forma exacerbada: incremento de la latencia para el comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño; disminuyen el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño (relación entre el tiempo que el paciente permanece en la cama y el tiempo en que duerme); además, y debido a los frecuentes despertares, el sueño está muy fragmentado. En el caso del triazolam, junto con el rebote del insomnio se ha apreciado un rebote de la ansiedad.

c) *Síndrome de abstinencia.* Puede sobrevenir al retirar bruscamente un hipnótico benzodiazepínico que se ha estado administrando de forma diaria durante semanas, meses o años (v. sección I de este capítulo y cap. 33).

4.6. Empleo de los hipnóticos en el anciano

Se debe llamar la atención especialmente sobre el uso de hipnóticos por parte de pacientes ancianos con insomnio. En ellos es frecuente observar una disminución del metabolismo hepático y de la excreción renal de esos fármacos. Además, los ancianos a menudo tienen diversas afecciones y toman numerosos medicamentos. Ello lleva a que se incremente el número de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas y de efectos adversos incluyendo la sedación y la hipotonía muscular con el riesgo de caídas y fracturas. Por ello, al paciente geriátrico se le prescribirá la mitad o una tercera parte de la dosis del hipnótico que se utilice en el adulto. Además, el incremento de la dosis se hará lentamente y utilizando la mínima cantidad posible.

5. Otros hipnóticos

5.1. Fármacos antidepresivos

Su utilización en el tratamiento del insomnio ha aumentado notablemente. Los más utilizados son amitriptilina, doxepina y trazodona (v. cap. 32). Al margen de la actividad antidepresiva, los fármacos indicados tienen acción sedante directa que se explica por su acción antagonista de receptores 5-HT_2, H_1 y α_1.

La indicación es muy clara cuando la causa del insomnio es la depresión y suele mejorar al aplicar el antidepresivo correspondiente. No obstante, sus efectos globales sobre el sueño pueden ser variados, como se indica en la tabla 27-4, destacando la reducción de sueño REM en el caso de los tricíclicos. Algunos antidepresivos pueden exacerbar los problemas del insomnio, especialmente los inhibidores selectivos, el bupropión y los que más inhiben la recaptación de noradrenalina. En ocasiones, la mejoría general puede depender más del sentimiento de bienestar y del humor experimentados durante el día. En el caso de los tricíclicos se ha de recordar su marcada acción anticolinérgica y aumento de peso. La mirtazapina no altera el sueño REM. La trazodona aumenta el sueño lento y no reduce el sueño REM, pero solo se recomienda si hay depresión.

Los antidepresivos se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de los episodios de cataplexia que con frecuencia acompañan a la narcolepsia (v. más adelante) (v. tabla 27-4).

Tabla 27-4 Efectos de los antidepresivos sobre el sueño

Fármaco	Continuidad del sueño	Sueño ondas lentas	Sueño REM
Antidepresivos tricíclicos	↓ a ↑[a]	→ a ↑	↓ a ↓↓↓
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	→ a ↓	→ a ↓	↓ a ↓↓
Trazodona, nefazodona	↑	→ a ↑	→ a ↑

↑: aumento; ↓: disminución; →: sin cambios.
[a]Según el tipo de tricíclico.

5.2. Clometiazol

Tiene acciones sedantes, hipnóticas y anticonvulsivantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento del *delirium tremens* y de los síntomas de abstinencia alcohólica, así como en estados de agitación y confusión del anciano, en fases de manía y en cuadros convulsivos (eclampsia). Tiene una semivida corta, pero se prolonga en el cirrótico. Puede producir farmacodependencia, incluida la dependencia fisiológica, por lo que no debe utilizarse durante períodos prolongados. La dosis como hipnótico en el anciano es de 500 mg por la noche, que puede aumentarse hasta 750 mg. En el *delirium tremens*, la dosis es de 6 g/día en cuatro tomas los dos primeros días, 5 g/día los tres siguientes y 2 g los cuatro últimos. La acción depresora es potenciada por otros depresores centrales.

5.3. Hidrato de cloral

El hidrato de cloral se convierte en el hígado, mediante una alcohol-deshidrogenasa, en tricloroetileno, que tiene propiedades hipnóticas. Poseen acción hipnótica y anticonvulsivante en convulsiones de diversa etiología, por mecanismos similares a los de los barbitúricos. Pero la relación entre dosis anticonvulsivante e hipnótica es menor que la de los hipnóticos. No tienen acción analgésica. La transformación de hidrato de cloral en tricloroetileno es muy rápida, sometiéndose al fenómeno de primer paso. La semivida del tricloroetileno es de unas 8 h. Por vía oral produce frecuentes molestias gástricas. A veces pueden aparecer pesadillas y son frecuentes los signos de depresión del SNC al día siguiente. La intoxicación aguda es similar a la de los barbitúricos. Provoca reacciones alérgicas con cierta frecuencia.

La dosificación del hidrato de cloral es de 1-2 g por vía oral; si se toma en solución, hay que utilizar leche o agua, nunca alcohol. En niños, la dosis es de 50 mg/kg, con un máximo de 1 g. Puede desplazar inicialmente a la warfarina y otros anticoagulantes orales de su unión a proteínas, incrementando su actividad. En días posteriores, provoca la transformación enzimática.

5.4. Antihistamínicos

La acción sedante de los antihistamínicos de primera generación (v. cap. 20), como **prometazina, difenhidramina** y **doxilamina,** es utilizada frecuentemente para uso hipnótico; el antidepresivo doxepina, también utilizado como hipnótico, posee también intensa actividad anti-H_1. La difenhidramina se administra a la dosis de 50 mg en adultos; la prometazina a la dosis de 25 mg en adultos y 15-25 mg en niños mayores de 2 años; la doxilamina a la dosis de 12,5-25 mg. Pueden quedar restos de sedación al día siguiente. Se produce tolerancia tras 1 o 2 semanas de empleo y todos ellos pueden interactuar con otros fármacos con acción sedante.

6. Melatonina

La melatonina es una hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal. Se sintetiza a partir del triptófano y la serotonina (v. fig. 20-1), y la N-acetil transferasa (NAT) es la enzima que regula la velocidad de síntesis. Tanto la síntesis como la liberación presentan un ritmo circadiano: son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Durante el día, las células fotorreceptoras de la retina se encuentran hiperpolarizadas y en reposo, mientras que con la oscuridad se activan y estimulan la vía retino-hipotálamo-espino-pineal; el resultado final es la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones simpáticas que inervan la glándula pineal. La noradrenalina activa α_1 y β-adrenoceptores de los pinealocitos, cuya acción concertada se traduce en un aumento de AMPc y activación de la síntesis de la enzima NAT.

En la especie humana, el máximo de concentración de melatonina se alcanza entre 2 y 4 de la mañana. Los recién nacidos segregan muy poca melatonina; el ritmo se vuelve circadiano a partir de los 3 meses y se alcanzan los picos nocturnos máximos entre 1 y 3 años. En los adultos, las concentraciones diurnas y nocturnas oscilan entre 10 y 60 pg/ml, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que el origen circadiano del ritmo es endógeno, por señales que se originan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; por lo tanto, los cambios de luz no originan el ritmo, pero lo modifican.

La melatonina actúa sobre dos tipos de receptores. El MT_1 es de alta afinidad (picomolar), está asociado a proteínas G y su activación inhibe la adenilil ciclasa; parece implicado en la regulación de la función retiniana y de los ritmos circadianos de diversas funciones, incluida la del sueño, y en la reproducción. El MT_2 es de menor afinidad (nanomolar) y está asociado a la hidrólisis de fosfoinosítidos. Del MT_1 se han clonado dos subtipos, el MT_{1a} y el MT_{1b}; el primero se expresa en la *pars tuberalis* de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático, mientras que el segundo lo hace en la retina y, en menor grado, en el cerebro. Además, la melatonina actúa a nivel intracelular mediante asociación con la calmodulina y de este modo puede interactuar con las enzimas diana adenilil ciclasa y fosfodiesterasa. Existen también receptores en tejidos periféricos: intestino, ovarios, vasos sanguíneos, etc.

En relación con el sueño, es evidente que el ritmo circadiano de liberación de melatonina en la pineal está sincronizado con las horas de sueño y que, cuando hay cambios de fase (por los vuelos intercontinentales o el trabajo), aparecen trastornos del sueño. La melatonina ha mostrado eficacia en los trastornos del sueño vinculados a una alteración del ritmo circadiano, incluyendo el viaje a través de varios husos horarios *(jet lag)*, el cambio frecuente en los turnos de trabajo *(shift work)* y el trastorno de retardo de fase (imposibilidad de conciliar el sueño antes de la madrugada, pero sin que la duración del tiempo total de sueño se encuentre disminuida). También resulta eficaz en los trastornos del sueño de las personas ciegas, donde su liberación sigue un curso libre y puede predominar durante las horas del día. En todas estas situaciones, administrada por vía oral a dosis de 2 a 3 mg 1 h antes de acostarse, resincroniza el sueño.

La melatonina se ha administrado a dosis de 0,3 a 5 mg a pacientes adultos y ancianos con un insomnio primario crónico de carácter leve o moderado. Los pacientes recibieron la neurohormona 15, 30 o 120 min antes de acostarse, y fueron evaluados utilizando registros polisomnográficos, actigrafía de muñeca o cuestionarios de autoevaluación. Independientemente del método utilizado para monitorizar los efectos de la melatonina, esta redujo en la mayoría de los casos la latencia para el comienzo del sueño y/o incrementó la duración del sueño y su eficacia. La melatonina fue más eficaz en los pacientes ancianos, aunque la mejoría del sueño no siempre estuvo correlacionada con niveles endógenos descendidos de la misma, antes del comienzo de su administración.

La biodisponibilidad oral es buena; a las dosis que se recomiendan en el momento actual (1-5 mg) producen en 1 h concentraciones plasmáticas que son de 10 a 100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 h. Dosis bajas (0,1-0,3 mg) administradas durante el día producen niveles que están dentro del intervalo normal nocturno. Se metaboliza con rapidez en el hígado por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico o sulfúrico.

La melatonina puede producir otros efectos: hipotermia, reducción de LH y aumento de prolactina. Los β-bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas suprimen su liberación endógena; no así la zopiclona ni el zolpidem.

El **ramelteón** es un agonista sintético de la melatonina, potente y selectivo para receptores MT_1/MT_2. A la dosis de 4 a 16 mg reduce la latencia del sueño y mantiene el tiempo total de sueño. No parece producir efectos sedantes, tolerancia, rebote, ni alteraciones psicomotoras al día siguiente. Es metabolizado por CYP1A2 (v. tabla 27-2). No está comercializado en España.

B. Otras alteraciones del sueño

1. Hipersomnolencia y narcolepsia

Se distinguen tres tipos de hipersomnolencia: *a)* la narcolepsia producida por el déficit de hipocretina (orxina), trastorno asociado a la presencia del alelo HLA DQB1*0602; *b)* el síndrome de Kleine-Levin; y *c)* el síndrome de hipersomnolencia sin anomalías de

hipocretina (generalmente sin cataplexia), que es el más frecuente. La narcolepsia se caracteriza por la importante sensación de sueño que se experimenta durante el día, a pesar de haber dormido profundamente durante la noche, y por la presencia de episodios diurnos de sueño irrefrenable que alteran la actividad ordinaria, a veces de modo grave. Con mucha frecuencia, los pacientes presentan crisis de cataplexia que consisten en episodios breves de debilidad muscular al reírse, al enfadarse y, en general, ante estímulos afectivos. Muestran una latencia muy breve para entrar en sueño, una latencia menor de la habitual para iniciar episodios de sueño REM, y un aumento en el número de estos episodios a lo largo de la noche.

Se considera que en la patogenia de la narcolepsia existe una intensa reducción del número de neuronas que producen el neuropéptido hipocretina (orexina) en el hipotálamo perifornical y lateral, las cuales proyectan al telencéfalo basal, sistema límbico y los núcleos aminérgicos (noradrenalina, serotonina, histamina) del tronco cerebral que coordinan la alternancia de los estados de vigilia y de sueño.

2. Farmacología de la narcolepsia

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia se clasifican del siguiente modo: *a)* estimulantes anfetamínicos: **d-anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, mazindol;** *b)* estimulantes no anfetamínicos: **modafinilo,** y *c)* controladores de la cataplexia: **antidepresivos, oxibato sódico.**

2.1. Estimulantes anfetamínicos

Entre los fármacos **anfetamínicos,** en España solo está autorizado y comercializado el metilfenidato, que también se emplea en el síndrome de hiperactividad con pérdida de atención (v. cap. 34).

En conjunto, todas ellas liberan catecolaminas, en especial la dopamina y la noradrenalina, inhiben su recaptación e inhiben la MAO (a dosis altas), pero probablemente el factor más importante sea que facilitan la transmisión dopaminérgica. Afectan débilmente a la cataplexia. Las más activas son la anfetamina y su derivado la metanfetamina que penetra más rápidamente en el cerebro; el metilfenidato es algo menos activo. Todas ellas tienen potencial adictógeno (v. cap. 33), si bien disminuye cuando se emplean formulaciones de liberación retardada.

El metilfenidato se absorbe bien por vía oral pero su biodisponibilidad es del 30% debido al fenómeno primer-paso. El $t_{máx}$ es de 1-2 h que aumenta a 6-8 h en las formas de liberación prolongada. Se metaboliza casi por completo en el hígado en productos inactivos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 2 h (3,5 h en las formas de liberación prolongada). La *d*-anfetamina se elimina en un 33% por la orina en forma activa, y la excreción es dependiente de pH, de modo que se elimina más en forma ácida.

Se ha de iniciar la dosificación lentamente y ajustada a las necesidades, con dosis muy personalizadas (tabla 27-5). Las dosis altas de preparaciones de liberación retardada sirven para mantenerse despierto todo el día.

Pueden producir cefalea, irritabilidad, nerviosismo, temblores, anorexia, palpitaciones, sudoración, así como molestias gastrointestinales. Es infrecuente la tolerancia. Pueden producir dependencia (v. cap. 33) y neurotoxicidad.

2.2. Estimulantes no anfetamínicos

El **modafinilo** no tiene estructura anfetamínica, por lo que carece de sus efectos secundarios. Mejora la somnolencia durante el día sin afectar al sueño durante la noche. No modifica la cataplexia ni los síntomas REM anómalos.

En su acción se asocia la estimulación α_1-adrenérgica y la interacción 5-HT/GABA, pero se ha demostrado que también inhibe con baja potencia la recaptación de dopamina. Puede estimular la actividad de neuronas hipotalámicas que liberan orexina.

Se absorbe lentamente y los alimentos retrasan su absorción. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-14 h y se metaboliza casi en su totalidad. No provoca rebote de la hipersomnia (a diferencia de las anfetaminas) ni presenta síntomas simpaticomiméticos ni neurotóxicos, ni de tolerancia o abuso. Los pacientes se sienten menos irritables y agitados que con el consumo de anfetaminas. Su acción terapéutica plena tarda 1-2 meses en aparecer. Sus reacciones adversas suelen ser transitorias: puede producir taquicardia, molestias gastrointestinales y neurológicas (cefalea, nerviosismo, insomnio, excitación motora y euforia) (v. tabla 27-5). Ocasionalmente han aparecido reacciones psiquiátricas y, en niños, reacciones alérgicas incluido el síndrome de Stevens-Johnson; por ello, la Agencia Europea de Medicamentos advierte de que su uso se restrinja exclusivamente al tratamiento de narcolepsia.

2.3. Controlantes de la cataplexia

Los fármacos que se utilizan en la actualidad son los antidepresivos y el oxibato sódico.

Se utilizan los antidepresivos tricíclicos, especialmente **imipramina, protriptilina** y **clomipramina,** y los inhibidores selectivos de la recaptación de

Tabla 27-5 Fármacos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia

Fármaco	Dosis diaria habitual (mg)[a]	Semivida (h)	Observaciones
d-anfetamina	5-60 (15-100)	10-12	Irritabilidad, cambios de humor, orina, dependiente de pH, cefaleas, palpitaciones, temblor, sudoración, anorexia, insomnio
Mazindol	2-6	4-5	Menos estimulación del SNC, anorexia, sequedad de boca, irritabilidad, cefaleas, síntomas gastrointestinales. Menor potencial de abuso
Metanfetamina	5-60 (15-80)	33-55	Los mismos, en mayor grado
Metilfenidato	10-60 (30-100)	1-2	Los mismos pero con un índice terapéutico mejor, menos anorexia; duración de acción más corta
Modafinilo	100-400	8-14	Ni tiene acciones simpáticas periféricas ni centrales; menor potencial de abuso. Cefaleas, náuseas

[a]Las dosis entre paréntesis son las recomendadas por la American Sleep Disorders Association: dosis inicial y dosis máxima.

serotonina; **fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, atomoxetina,** cuyo efecto anti-REM es muy marcado. Aunque inhiben la recaptación de noradrenalina y/o serotonina, parece que el efecto beneficioso se debe principalmente a la acción noradrenérgica. Por esta razón no son tan eficaces los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, si bien se recurre a ellos cuando los anteriores no son bien tolerados debido a sus abundantes reacciones adversas. Su efecto sobre la cataplexia es inmediato, a diferencia de su acción antidepresiva. La interrupción brusca de su administración produce cataplexia de rebote e incluso estado catapléjico.

El **oxibato sódico,** de prescripción restringida por sus propiedades adictivas, se considera el fármaco de acción más efectiva. Es la sal sódica del ácido γ-hidroxibutírico (GHB), relacionado con GABA en el cual se transforma parcialmente, y con cuya biología mantiene estrecha relación. El GHB es un mediador natural que actúa en el SNC (v. cap. 25, apartado III, 1.1) por su interacción con receptores específicos GHB. Pero a dosis farmacológicas, el oxibato sódico actúa tanto sobre los receptores propios GHB como sobre los receptores $GABA_B$, y se considera que la mayor parte de la acción farmacológica es consecuencia de la acción sobre los receptores $GABA_B$. Su acción, por tanto, es múltiple: como tal interactúa con los receptores GHB y $GABA_B$, y tras su transformación en GABA, activa también receptores $GABA_A$. En consecuencia, actúa a nivel presináptico y postsináptico.

En pacientes con cataplexia, y por mecanismos aún no definidos, reduce significativamente y de forma dependiente de la dosis el número de ataques de cataplexia, reduce la sensación de somnolencia durante el día, mejora el índice global de impresión clínica de cambio y el número de despertares durante la noche. Aumenta el tiempo de sueño lento y reduce el sueño REM. Es posible que su beneficio en la cataplexia diurna sea consecuencia de su acción beneficiosa sobre el sueño nocturno. Se absorbe bien pero sufre intenso metabolismo «primer paso» y se convierte en semialdehído succínico por la enzima GHB deshidrogenasa, su biodisponibilidad es del 25%. No se une a proteínas plasmáticas y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 0,5-1 h. Ello obliga a repetir la dosificación. Se ha de administrar por la noche; la dosis inicial diaria es de 4,5 g dividida en dos dosis iguales: la primera se administra a la hora de acostarse y la segunda unas 2,5-4 h después. Se puede aumentar a razón de 1,5 g/día cada 1-2 semanas hasta llegar a un máximo de 9 g/día.

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (25%), náuseas (21%), mareos (17%), dolor (16%) y somnolencia (13%). Provoca pérdidas de peso y pueden aparecer alteraciones del sueño, sonambulismo, confusión, incontinencia urinaria y vómitos.

3. Apnea obstructiva del sueño

Los diversos intentos farmacológicos realizados para mejorar esta condición (teofilina, antagonistas opioides, psicoestimulantes) han resultado ambiguos y se consideran ineficaces.

BIBLIOGRAFÍA

Ansiolíticos y sedantes

Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342. d1199.

Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, Möller HJ. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16:77-84.

Bertilson L, Baillie TA, Riviriego J. Factors influencing the metabolism of diazepam. Pharmacol Ther 1990;45:85-91.

Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. Trends Cogn Sci 2007;11:307-16.

Chessick CA, Allen MH, Thase M, Batista Miralha da Cunha AB, Kapczinski FF, de Lima MS, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006115.

Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone and zolpidem. Cell Mol Neurobiol 1999;4:533-52.

Glykys J, Peng Z, Chandra D, et al. A new naturally occurring GABA(A) receptor subunit partnership with high sensitivity to ethanol. Nat Neurosci 2007;10:40-8.

Gratacos M, Sahun I, Gallego X, Amador-Arjona A, Estivill X, Dierssen M. Candidate genes for panic disorder: insight from human and mouse genetic studies. Genes Brain Behav 2007;6:S2-23.

Kuhar MJ. Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. Trends Neurosci 1986;9:307-11.

Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, Vidal V, et al. Reducing GABA-A α5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. J Neurosci 2013;33:3953-66.

Micó JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: α(2)δ as a therapeutic target in anxiety. CNS Drugs 2012;26:637-48.

Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B, et al. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. Science 2007;17:1079-83.

Möhler H. The rise of a new GABA pharmacology. Neuropharmacology 2011;60:1042-9.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2011. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk guidance.nice.org.uk/cg113.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. 2005. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk/cg31.

Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology 2010;35:169-91.

Skolnick P. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol Sci 2012;33:611-20.

Trastornos del sueño

Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. Am J Geriat Pharmacother 2006;4:168-92.

Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. Pharmacol Rev 2012 Jul;64(3):389-420.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Sist Rev 2002; (2): CD001520.

Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. BMJ 2012 Dec 17;345:e8343. doi: 10.1136/bmj.e8343.

Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu M-F, John J, et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. J Neurosci 2002;22:5282-86.

Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H(1) antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. Sleep Med Rev 2013 Jan 25;. doi:pii: S1087-0792(12)00096-2.

Lemon MD, Strain JD, Farver DK. Sodium oxybate for cataplexy. Ann Pharmacother 2006;40:433-40.

Liu J, Wang LM. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2012;66: 867-73.

Mendelson WB. Basic mechanisms of sedative/hypnotics. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Mignot EJM. A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes. Neurotherapeutics 2012;9:739-52.

Monti JM, Alvariño F, Monti D. Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. Sleep 2000;23:1075-84.

Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep maintenance and sleep-onset insomnia. Pharmacotherapy 2007;27:89-110.

Moszczynski A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. Neurol Clin 2012;30:963-85.

Proctor A, Bianchi MT. Clinical pharmacology in sleep medicine. ISRN Pharmacology 2012;914168.

Reinoso-Suárez F, De Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. Sleep Med Rev 2001;5:63-77.

Reinoso-Suárez F, De Andrés I, Garzón M. Functional anatomy of the sleep-wakefulness cycle: wakefulness. Adv Anat Embryol Cell Biol 2011;208:1-128.

Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. Clin Pharmacokinet 2003;42:123-27.

Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.

Capítulo 28

Fármacos anestésicos generales

M.A. Hurlé

I. Principios generales

1. Definición y objetivos fundamentales de la anestesia general

La anestesia general se caracteriza por la pérdida de conciencia y de reactividad a estímulos dolorosos intensos, producida de forma reversible por la presencia de un determinado fármaco en el cerebro.

Con la anestesia general se trata de realizar intervenciones quirúrgicas sin molestia para el paciente. Para ello se deben conseguir los siguientes efectos: *a)* insensibilidad al dolor; *b)* pérdida de reflejos provocados por la técnica quirúrgica que perturban la intervención o conllevan riesgo para el paciente; estos reflejos son tanto de carácter somático (p. ej., movimientos de extremidades o cambios respiratorios) como vegetativo (p. ej., modificaciones del ritmo cardíaco o de la salivación); *c)* amnesia completa de cuanto acontece en el acto quirúrgico; *d)* relajación de la musculatura esquelética, incluso parálisis completa, y *e)* pérdida de conciencia.

De estos efectos, son esenciales la analgesia, la pérdida de reflejos y la relajación muscular, hasta el punto de que existen técnicas quirúrgicas en las que el paciente permanece consciente. No obstante, lo más frecuente es suprimir también la conciencia.

Un anestésico general potente es capaz de conseguir todos estos efectos si se administra a una dosis suficiente, pero es preciso tener en cuenta que cada uno de estos efectos se origina en localizaciones distintas del sistema nervioso central (SNC), y que son funciones que se deprimen con concentraciones diferentes de un mismo anestésico. En consecuencia, para obtener todos los efectos en grado óptimo y con un solo anestésico, se requeriría una concentración tan elevada que conllevaría un riesgo excesivo de provocar depresión irreversible de centros bulbares vitales. Por esto, en la actualidad se administran de forma simultánea o secuencial fármacos que, de forma individual, alcanzan uno o varios de esos objetivos. De este modo, la pérdida de conciencia y la amnesia, que no son objetivos esenciales pero con frecuencia convenientes, se consiguen con la adición de un anestésico general a dosis que no constituyen riesgo alguno.

2. Tipos de anestésicos y fases de la anestesia

Los anestésicos generales se dividen en dos grupos en función de su vía de administración. Los *anestésicos volátiles* incluyen el óxido nitroso, derivados halogenados como el halotano, isoflurano, desflurano y sevoflurano, así como anestésicos en desuso, como el éter etílico y el cloroformo. Entre los *anestésicos intravenosos,* los más representativos son el propofol, la benzodiazepina midazolam, los opioides fentanilo y sus derivados, la ketamina y el etomidato.

El primer fármaco que permitió realizar intervenciones quirúrgicas en el paciente inconsciente fue el éter etílico. Su incorporación a la práctica quirúrgica en 1846 supuso una revolución en el ámbito de la medicina. Casi de forma simultánea se demostró que el óxido nitroso y el cloroformo también poseían propiedades anestésicas y Claude Bernard propuso que estos agentes actuaban a través de un mecanismo molecular común. Aunque el concepto mismo de la anestesia y el conjunto de fármacos empleados en ella han cambiado de forma sustancial, aún es útil considerar la secuencia de fases o etapas por las que un paciente pasaba al recibir un inhalatorio único, como era el éter etílico, y los efectos y signos propios de cada una de ellas.

Etapa I: analgesia, sin pérdida de conciencia ni de reflejos.
Etapa II: excitación o delirio, con hiperreflexia tanto somática como visceral, hipersecreción glandular, intensa motilidad, náuseas y vómitos, irregularidad cardiorrespiratoria y midriasis.
Etapa III: anestesia quirúrgica, que se subdividía en cuatro planos, con progresiva pérdida de conciencia y de reflejos, regularización de la respiración y depresión creciente de esta actividad y relajación muscular. La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas debían realizarse en los planos 2-3 de esta etapa.
Etapa IV: parálisis bulbar, con depresión central generalizada, incluidos los centros bulbares, hasta el paro respiratorio.

Estas fases corresponden a grados crecientes de afectación del SNC. Las dos primeras constituían la *inducción anestésica:* el éter inhibía la nocicepción y provocaba liberación de mecanismos corticales y subcorticales por depresión inicial de los sistemas de inhibición. En el electroencefalograma (EEG) aparecían desincronización y ondas de alta frecuencia. En la etapa III había depresión generalizada y creciente de la formación reticular activadora y de la corteza; el ritmo del EEG era progresivamente más lento hasta alternar con fases de silencio isoeléctrico. En la etapa IV se llegaba a deprimir todo el SNC, incluido el bulbo raquídeo, y el EEG se hacía plano.

El resto de los anestésicos generales no sigue este patrón, ya que algunos omiten las fases de inducción para iniciar la anestesia quirúrgica, otros tienen muy poco poder analgésico o actividad miorrelajante, otros generan modificaciones del EEG con una secuencia y morfología diferentes. Pero todos, a dosis suficientemente elevadas, llegan a producir una depresión generalizada, con parálisis bulbar, coma y muerte. Los signos que aparecían en la secuencia de fases anestésicas tenían para el anestesista el enorme valor de indicarle el grado de depresión del sistema nervioso. Hoy en día, la utilización de complejas combinaciones de fármacos complementarios (anestésicos inhalatorios, anestésicos intravenosos, analgésicos, hipnóticos, relajantes musculares, anticolinérgicos, etc.) resta toda utilidad a los signos clásicos. En la actualidad, los respiradores dotados con sensores y dosificadores de gases anestésicos, O_2 y CO_2, los sistemas de monitorización cardiovascular, control de la saturación arterial y venosa de O_2, termorregulación o monitorización de la profundidad de la anestesia, garantizan el mantenimiento permanente de las constantes vitales. Ello permite

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

incrementar las dosis de cada tipo de agente para conseguir mejor su objetivo propio, de modo temporal y sin riesgo vital.

Actualmente, definimos tres fases de la anestesia general: *a)* la fase de inducción, que conduce a la rápida pérdida de la conciencia mediante la administración de anestésicos de comienzo rápido y duración breve. Los agentes intravenosos más utilizados son propofol y midazolam y entre los inhalatorios el sevoflurano; *b)* la fase de mantenimiento del estado de anestesia general durante el tiempo que dure el procedimiento quirúrgico. Se realiza bien con fármacos intravenosos, denominándose entonces anestesia intravenosa, o bien con fármacos inhalatorios, llamándose en este caso anestesia inhalatoria. En ambos casos se asocian relajantes musculares y opioides; y *c)* la fase del despertar se consigue retirando el anestésico, los relajantes musculares y analgésicos. Para que esta fase sea lo más breve posible, la tendencia actual es usar fármacos con acción muy rápida y duración del efecto muy corta.

3. Mecanismos generales de la acción anestésica

En la actualidad, seguimos sin poder definir con precisión cuáles son las estructuras específicas y las dianas celulares responsables del estado de anestesia general. Los principales fenómenos que caracterizan la anestesia general son la sedación y la hipnosis que conducen a la pérdida de conciencia, la inmovilidad y la falta de reactividad a estímulos intensos y la amnesia. Estos fenómenos suponen la modificación profunda del conjunto de procesos neurales que mantienen el estado de vigilia, es decir, la compleja interacción entre las aferencias sensoriales, los sistemas internos de procesamiento y de integración y los sistemas de elaboración de respuestas coordinadas en su múltiple expresión: motora, intelectual y afectiva. La alteración de funciones tan complejas por parte de los anestésicos generales requiere su interacción con múltiples estructuras cerebrales, que van desde las neuronas periféricas sensoriales hasta la corteza. En los últimos años, los estudios electrofisiológicos y electroencefalográficos y las técnicas de neuroimagen han permitido definir algunas regiones cerebrales implicadas en acciones concretas de los anestésicos. Así, la sedación y pérdida de conciencia se han relacionado con acciones depresoras sobre neuronas corticales, proyecciones tálamo-corticales, espino-talámicas y sobre la formación reticular mesencefálica. La acción amnésica se ha correlacionado con una inhibición de circuitos del hipocampo. La inmovilidad se atribuye a acciones inhibidoras a nivel espinal, tanto sobre motoneuronas del asta ventral como sobre las aferencias sensoriales primarias, y a nivel de proyecciones descendentes de origen supraespinal.

A nivel celular, un elemento fundamental en la acción de los anestésicos generales es la perturbación de la transmisión sináptica; provocan hiperpolarización de la membrana neuronal, reduciendo la capacidad de respuesta de la neurona y la señalización interneuronal.

Tradicionalmente, los anestésicos generales se consideraron agentes inespecíficos que alteraban la función de la membrana neuronal disolviéndose en el componente lipídico y modificando sus propiedades físicas. Se postulaba que las alteraciones originadas en la bicapa lipídica provocarían disfunción de proteínas cruciales para la transmisión sináptica. La teoría lipídica, de naturaleza unitaria, se basaba en la observación, realizada por Meyer y Oberton alrededor del año 1900, de que la potencia anestésica es directamente proporcional a la liposolubilidad de los anestésicos (fig. 28-1). Sin embargo, las modificaciones en la bicapa lipídica originadas por dosis anestésicas de los distintos agentes eran mínimas y no podían justificar los cambios funcionales necesarios para originar un estado de anestesia general. Además, el efecto de los anestésicos generales era estereoselectivo, incluso en el caso de moléculas relativamente simples, como el isoflurano. Todo ello invalidó las teorías basadas en alteraciones lipídicas como fundamento de la acción anestésica. Los estudios recondujeron sus objetivos hacia proteínas de membrana que pudieran sustentar la capacidad de los anestésicos generales para inhibir la transmisión sináptica, y se centraron muy particularmente en los canales iónicos.



Figura 28-1 Correlación entre potencia anestésica medida en MAC y coeficiente de distribución aceite/aire.

Se considera que las dianas más relevantes mediadoras de la acción inhibidora de la transmisión sináptica son los canales iónicos operados por receptores. La diversidad de canales que, a su vez, existen en diversas isoformas, confiere a los anestésicos selectividad molecular y celular, afectándose con un agente determinado unos canales, pero no otros, y unas poblaciones neuronales, pero no otras, lo que justificaría los diferentes perfiles farmacológicos de los distintos agentes.

La transmisión inhibidora mediada por los receptores $GABA_A$ (v. cap. 27) es intensamente potenciada por los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol y etomidato. Los estudios que utilizan como herramientas el marcaje por fotoafinidad y mutaciones selectivas de las diferentes subunidades del receptor $GABA_A$, han mostrado la existencia de un sitio de fijación específico para etomidato en el dominio transmembrana del receptor $GABA_A$, localizado en la interfase entre las subunidades α_1 y β_3. Anestésicos como propofol, barbitúricos e isoflurano se comportan como moduladores competitivos o alostéricos de dicho sitio de fijación. Los canales de Cl^- acoplados a receptores de glicina son también diana de los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol y etomidato. Los anestésicos generales también ejercen su acción depresora a través de la inhibición de la transmisión sináptica de naturaleza excitadora. Así, las corrientes de Na^+ dependientes de receptores nicotínicos neuronales son inhibidas por los anestésicos volátiles halogenados, barbitúricos, propofol, etomidato, ketamina y óxido nitroso. Los receptores ionotropos de glutamato tipo AMPA y kainato son inhibidos por barbitúricos y óxido nitroso, y los de tipo NMDA por ketamina y óxido nitroso.

4. Potencia anestésica

Es preciso distinguir varios conceptos: *a)* la *rapidez* con que se obtiene la anestesia; *b)* su *duración* para una dosis determinada, y *c)* la *potencia* de un anestésico, es decir, la profundidad o intensidad de anestesia que se alcanza con una dosis determinada. La definición de este último concepto es más difícil porque el concepto de anestesia resulta confuso y no es fácil comparar las dosis de los anestésicos inhalatorios con las de los que se administran por vía intravenosa. Convencionalmente se introdujo para los anestésicos inhalatorios el término MAC *(Minimal Alveolar Concentration)*,

como la concentración alveolar mínima de un anestésico capaz de inhibir la respuesta motora a un estímulo doloroso estándar en el 50% de los casos; lógicamente, la concentración alveolar debe reflejar la presión parcial del anestésico en el cerebro, ya que la acción anestésica es función de esta propiedad. En la práctica clínica, la MAC mantiene una buena relación con la concentración del anestésico en el aire inspirado, una vez alcanzado el equilibrio entre la presión en el aire alveolar y la presión en la sangre del paciente. En general, la anestesia se mantiene entre 0,5 y 2 MAC según las características del paciente y la presencia de otros fármacos.

II. Anestésicos intravenosos

El término de anestésicos intravenosos se emplea para designar aquellas sustancias con propiedades anestésicas (hipnóticas, analgésicas, ansiolíticas, relajantes musculares) que no se administrarán por inhalación y que se utilizan por vía intravenosa para la inducción y el mantenimiento anestésico. La anestesia total intravenosa es una técnica que se sirve exclusivamente de anestésicos intravenosos.

1. Opioides

1.1. Acciones en la anestesia

Aunque se describen en el capítulo 26, en el presente contexto se caracterizan por ser administrados a dosis muy altas por vía intravenosa, en condiciones en que no se tiene en cuenta la depresión respiratoria porque está controlada la respiración del paciente. El **fentanilo** se administra en dosis de 50-150 μg/kg, el **alfentanilo** en dosis de 100-250 μg/kg y el **remifentanilo** se infunde a la velocidad de 1 μg/kg/min. La asociación de opioides con midazolam y propofol es utilizada muy frecuentemente.

Asegurada la función respiratoria, la función hemodinámica permanece estable; incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción de la resistencia periférica total disminuye la poscarga con el consiguiente aumento del volumen sistólico y buen mantenimiento del flujo periférico. Por este motivo, la anestesia con opioides se utiliza con gran frecuencia en cirugía cardíaca. El fentanilo, a dosis altas, produce efectos parasimpáticos en forma de bradicardia que son controlados con atropina; puede también provocar aumento de la presión en vías biliares (v. cap. 26). En ciertas intervenciones quirúrgicas existe la denominada respuesta al estrés, que cursa con aumento de hormona del crecimiento, hormona antidiurética, catecolaminas circulantes y cortisol; entre otros componentes, aparece una respuesta hipertensora ostensible (p. ej., en el curso de la esternotomía). Los opioides muestran una insuficiente capacidad de deprimir esta respuesta neuroendocrina, observándose aumentos notables de las catecolaminas circulantes que pueden afectar un miocardio particularmente alterado.

El fentanilo y sus derivados se consideran superiores a la morfina porque su acción es mucho más corta y puede ser más fácilmente regulada, consiguen mayor estabilidad circulatoria, no producen liberación de histamina y proporcionan mejor amnesia. En cambio, pueden producir con más facilidad que la morfina un estado de rigidez de la musculatura respiratoria que dificulta la función del respirador, pero se resuelve con paralizantes musculares.

1.2. Características farmacocinéticas

Las principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla 28-1. La elevada liposolubilidad de estos opioides es responsable de la gran rapidez con que se inicia la acción y de la brevedad del efecto. Una dosis intravenosa de fentanilo produce analgesia que se inicia en 1 min y dura unos 30 min. Esto se debe a la rápida redistribución desde el cerebro hacia el tejido muscular y el depósito graso, donde se acumula; por esta razón, cuando se administran varias dosis seguidas, el efecto se puede prolongar varias horas. El fentanilo es metabolizado por CYP3A4 y eliminado por la orina mayoritariamente en forma metabolizada. La $t_{1/2}$ de

Tabla 28-1 Características de los opioides utilizados en anestesia

	Morfina	Fentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pK_a	7,9	8,4	6,5	7,1
Porcentaje no ionizado (pH = 7,4)	23	8,5	89	68,2
Liposolubilidad[a]	1,4	816	129	17,9
Unión a proteínas (%)	30	84	92	70
V_{ss} (L/kg)	3,4	4	0,7	0,3
Cl (mL/kg/min)	2,3	12,6	5,1	39
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,7	3,6	1,6	0,15
Dosis anestésica[b]	1-6 mg/kg	50-150 μg/kg	100-250 μg/kg	0,5-1 μg/kg/min
Dosis analgésica[c]	5-15 mg	100-200 μg	500-1.000 μg	0,025-0,2 μg/kg/min
Relación de potencia	1	50-150	10-15	50-150

[a]Coeficiente de distribución octanol-agua.
[b]Las dosis altas corresponden al uso del opioide como único anestésico, en combinación con premedicación y relajantes musculares. Para inducción, se prefiere el alfentanilo y el mifentanilo por su rápido comienzo de la acción.
[c]La dosis analgésica varía en función de la edad del paciente, el desarrollo de tolerancia previa, el grado de ansiedad, el tipo de intervención, etc.
Tomado de Scholz et al., 1996.

eliminación del fentanilo es de 3,5 h y la del alfentanilo de 1,5-2 h. La eliminación se debe casi exclusivamente al metabolismo hepático, por lo que la $t_{1/2}$ aumenta con la edad y la enfermedad hepática. Si la dosis total administrada es alta, la duración de sus efectos postoperatorios se prolonga, sobre todo la depresión respiratoria; puede ser útil recurrir a dosis pequeñas de naloxona, administradas con cuidado para evitar una reactivación excesiva con fenómenos de rebote.

El remifentanilo tiene una acción ultrarrápida y ultracorta. Es metabolizado rápidamente por esterasas no específicas sanguíneas y tisulares, lo que evita su acumulación y permite una rápida recuperación de la anestesia, incluso tras la administración prolongada. La hidrólisis del remifentanilo no está afectada en pacientes con déficit de seudocolinesterasa plasmática. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 3-10 min y es independiente de la función renal y hepática. El metabolismo es independiente de la dosis y no se han descrito acumulación o cambios en la intensidad de sus efectos tras dosis repetidas o infusión continua durante horas.

Se infunde el remifentanilo a la velocidad de 0,5-1 μg/kg/min, con o sin un bolo inicial de 1 μg/kg administrado durante no menos de 30 s. Las concentraciones sanguíneas son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del rango de dosis recomendado. Por cada aumento de 0,1 μg/kg/min en la velocidad de perfusión, la concentración sanguínea de remifentanilo aumenta hasta 2,5 ng/mL. Los pacientes mayores de 65 años tienen aumentada la sensibilidad a los efectos farmacodinámicos de remifentanilo y es necesario reducir a la mitad la dosis inicial y ajustarla a las necesidades individuales del paciente durante todas las fases de la anestesia. Reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para mantener la anestesia, debiéndose ajustar las dosis de benzodiazepinas y de agentes intravenosos o inhalados asociados, con el fin de evitar una excesiva depresión cardiovascular.

2. Propofol

2.1. Acciones farmacológicas

El propofol es un alquilfenol (fig. 28-2) con propiedades anestésicas, que carece de relación química con los demás agentes intravenosos. Se trata de un aceite, muy poco hidrosoluble, cuya forma galénica es en emulsión al 1% y al 2%.

La acción anestésica es consecuencia de su interacción con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor $GABA_A$, facilitando la abertura del canal de cloro.

La administración intravenosa, a la dosis de 2-2,5 mg/kg, causa pérdida de conciencia de forma inmediata (30 s). El efecto es dependiente de la dosis y muestra buena correlación entre concentraciones plasmáticas y grado de sedación, lo que permite establecer diferencias entre la sedación, con la que el paciente está consciente y coopera, y la anestesia propiamente dicha. La duración del efecto es muy breve y la recuperación después de una dosis única o tras infusión continua es muy rápida, suave y con confusión postoperatoria mínima. En el sistema cardiovascular, ocasiona hipotensión por reducción de las resistencias periféricas con escasa modificación del gasto cardíaco. Deprime el reflejo barorreceptor originando bradicardia que puede llegar al paro cardíaco. Disminuye el consumo de O_2 y el flujo sanguíneo miocárdico; no se han descrito casos de isquemia miocárdica. Su acción depresora cardiovascular puede ser problemática en pacientes en situación de riesgo. La respiración es profundamente deprimida, en particular durante la inducción, efecto que es potenciado por los opioides. No altera las funciones hepática y renal. Disminuye la presión intraocular. No interactúa con los bloqueadores neuromusculares. Tiene efecto neuroprotector y reduce el flujo y el metabolismo

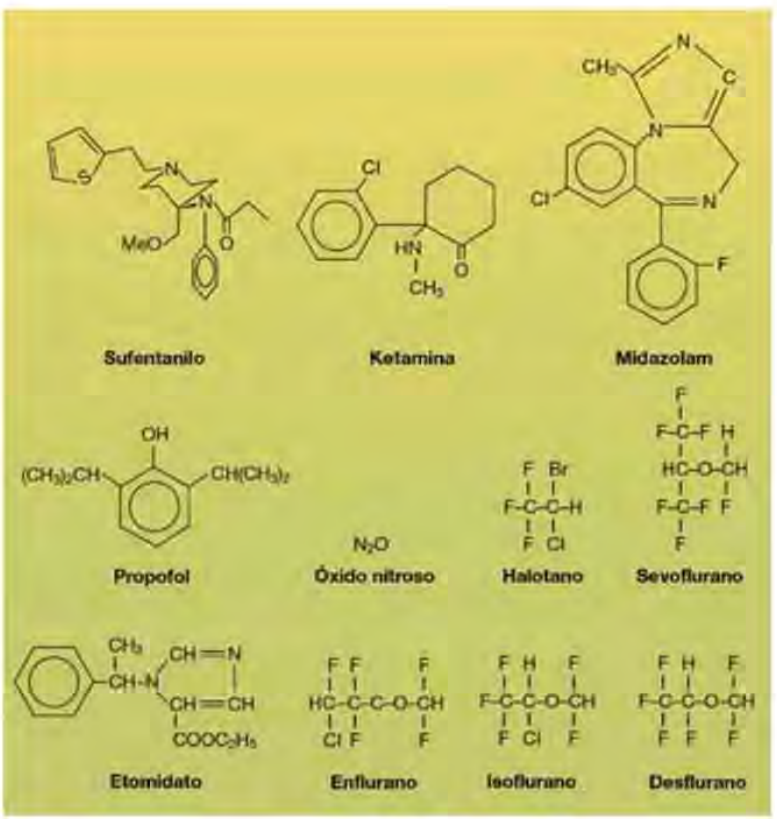


Figura 28-2 Estructura química de varios anestésicos intravenosos e inhalatorios.

cerebrales, lo que reduce también la presión intracraneal. Tiene propiedades anticonvulsivantes. Induce amnesia, pero de menor grado que las benzodiazepinas.

2.2. Características farmacocinéticas

Tras la administración i.v. se distribuye por su liposolubilidad con enorme rapidez por el organismo y cae la concentración con $t_{1/2}$ de distribución de 2-4 min. La eliminación es urinaria en forma conjugada con sulfato y con ácido glucurónico. Puesto que el aclaramiento es mayor que el flujo hepático, su rápido metabolismo debe llevarse a cabo sobre todo en el hígado, pero también en otros tejidos del organismo. En infusión continua no plantea problemas de acumulación. La infusión durante más de 3 días se asocia con acumulación de lípidos, en particular triglicéridos, debido a la formulación del fármaco en emulsión lipídica.

2.3. Reacciones adversas e interacciones

Las principales derivan de sus efectos farmacológicos señalados anteriormente. Las reacciones alérgicas inicialmente descritas son atribuibles al disolvente Cremophor®, porque la nueva formulación en forma de emulsión lipídica carece de efectos secundarios anafilactoides. No produce liberación de histamina. El efecto secundario más frecuente es dolor en la zona de inyección con riesgo de tromboflebitis. El síndrome de infusión de propofol es una complicación rara, pero potencialmente letal, asociada a la infusión a dosis elevadas (>4 mg/kg/h) y por tiempo prolongado (>48h). Consiste en disfunción multiorgánica, rabdomiólisis, acidosis láctica, arritmias y muerte cardíaca súbita. Ante la menor sospecha, debe suspenderse la infusión de propofol inmediatamente. Las interacciones se señalan en la tabla 28-2.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Inicialmente se utilizó para procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, y para sedación en anestesia regional y en unidades de cuidados intensivos. Actualmente tiene un papel preeminente en todo tipo de anestesia, no solo como inductor sino también en el mantenimiento de la anestesia general, tanto en adultos como en niños.

3. Benzodiazepinas

Sus acciones y propiedades farmacológicas se estudian en el capítulo 27. En anestesia, el **midazolam** es ampliamente utilizado como ansiolítico para tranquilizar al paciente durante el período de preinducción anestésica, aunque también puede inducir, mantener o completar la anestesia. El midazolam ejerce buena acción hipnótica, amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular que no alcanza la parálisis; carece de actividad analgésica y antiemética.

Tabla 28-2 Interacciones de anestésicos generales con otros fármacos

Interacciones farmacodinámicas		Consecuencias	Recomendación
Depresores del SNC	Opioides Agentes inhalatorios Propofol Midazolam	Potenciación	A/C
Opioides antagonistas, agonistas parciales y agonistas-antagonistas mixtos	Opioides	Antagonismo	A
IMAO	Opioides	Excitación/inhibición SNC Hipotensión/hipertensión Depresión respiratoria	E
Fármacos cardiodepresores (antagonistas del calcio, β-bloqueantes, antihipertensores, etc.)	Opioides	Hipotensión, bradicardia	A/C
Droperidol	Fentanilo	Hipotensión	A/C
Óxido nitroso	Fentanilo	Depresión CV	A/C
Opioides Ketamina Desflurano	Relajantes musculares	Potenciación del bloqueo	C
Opioides	Anestésicos generales	Potenciación	A/C
Óxido nitroso	(Benzodiazepinas, propofol, tiopental, inhalatorios)	Hipotensión Depresión respiratoria	
Ketamina	Memantina	Toxicidad SNC	C

Tabla 28-2 Interacciones de anestésicos generales con otros fármacos *(cont.)*

Interacciones farmacocinéticas		Consecuencia	Recomendación
Inhibidores CYP3A4 (fluconazol, antifúngicos azólicos, macrólidos inhibidores proteasa, cimetidina)	Alfentanilo	↑ semivida	A
	Fentanilo		
	Ketamina		
	Midazolam		
Inhibidores CYP2C9 (tolbutamida)	Ketamina	↓ metabolismo	E
	Propofol		
Inhibidores CYP2B6 (tiotepa)	Ketamina	↓ metabolismo	E
	Propofol		
Inductores enzimáticos (rifampicina, dexametasona, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, hipérico)	Fentanilo	↑ metabolismo	A/C
	Midazolam	↑ metabolismo	A/C
Fentanilo	Amiodarona	hipotensión, bradicardia	C
Anestésicos halogenados	Aminoglucósidos	↑ toxicidad	
	β-bloqueantes		
	Simpaticomiméticos		
Benzodiazepinas	Desflurano, isoflurano	↓ eficacia	A/C

Recomendaciones: A: ajustar dosis; C: controlar; E: evitar; IMAO: inhibidores monoamino oxidasa.

Administrado solo no afecta en grado apreciable a las funciones respiratoria y circulatoria, aunque en administración rápida pueden deprimir el volumen corriente respiratorio y la respuesta al CO_2, y se han descrito casos de apnea. Potencia las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprime la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación.

El midazolam, al contrario de otras benzodiazepinas, es hidrosoluble, por lo que no requiere solventes especiales capaces de producir irritación local y trombosis venosa. Por vía intravenosa, su efecto comienza rápidamente, alcanza el máximo en unos 3 min y proporciona sedación durante unos 20 min y la recuperación es total en 2 h. Su corta $t_{1/2\beta}$, 2-4 h, minimiza el riesgo de acumulación. Para la sedación preanestésica en niños, puede ser útil utilizar la vía rectal. Las aplicaciones terapéuticas del midazolam en adultos y en niños son la sedación preoperatoria, la sedación consciente y amnesia en procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, y la sedación prolongada en la UCI. En adultos también se utiliza para la inducción de la anestesia general y como sedante en anestesia combinada.

Como inductor anestésico, la dosis inicial en adultos es de 0,3-0,35 mg/kg iv administrada en 20-30 s, y dosis adicionales del 25% si es necesario. Como sedante en la UCI y en cuadros terminales, dosis inicial de 0,03 mg/kg en incrementos de 1-25 mg, y dosis de mantenimiento de 0,03-0,2 mg/kg/h. Dosis superiores provocan parada respiratoria.

4. Ketamina

Es un derivado del psicomimético fenciclidina (v. cap. 33), que se comporta como anestésico de acción corta (v. fig. 28-2). La acción anestésica se caracteriza por un estado similar al cataléptico, con pérdida de la conciencia, inmovilidad, amnesia y profunda analgesia, que se ha denominado *anestesia disociativa*.

4.1. Efectos farmacológicos

La ketamina es el único anestésico intravenoso con efectos analgésico, hipnótico y amnésico. En el sistema cardiovascular, produce un incremento de la actividad simpática que puede ser parcialmente reducido con benzodiazepinas. Aunque la ketamina puede deprimir directamente la contractilidad miocárdica y dilatar las arteriolas, predomina la actividad estimuladora, que hace que se eleven la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presión en la arteria pulmonar, la presión intracraneal y la presión intraocular. En consecuencia, está contraindicada en pacientes hipertensos, coronarios o con enfermedad cerebrovascular mientras que puede ser de gran utilidad en pacientes chocados. No deprime la actividad respiratoria a menos que se administre rápidamente por vía intravenosa. El tono muscular está aumentado y pueden aparecer movimientos musculares espontáneos que no guardan relación con estímulos nociceptivos o de otro tipo. En términos generales es un anestésico con un buen perfil de seguridad.

4.2. Características farmacocinéticas

Se administra por vía intravenosa e intramuscular. Por su elevada liposolubilidad pasa con rapidez al cerebro, donde alcanza concentraciones cuatro o cinco veces superiores a la del plasma en los primeros minutos después de la inyección. La duración de la anestesia depende también de la rapidez con que se redistribuye, con una duración media de unos 20 min.

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación e hidroxilación, y se elimina por la orina en forma original solo en el 4%. La $t_{1/2}$ de la fase inicial de distribución es de 7-11 min, mientras que la de la fase de eliminación metabólica y excretora es de 2-3 h.

4.3. Indicaciones

La acción simpática y las frecuentes reacciones psicomiméticas le han restado utilidad durante años. Sin embargo, su potente acción analgésica, acción neuroprotectora, perfil de seguridad, bajo coste y gran estabilidad de su molécula la han rescatado como anestésico y analgésico perioperatorio. Es particularmente útil en situaciones de escasa disponibilidad de monitorización y de fármacos. Se utiliza como inductor intravenoso especialmente en niños, por producir menos delirio que en los adultos, previa administración de una benzodiazepina. Puede ser administrada como agente inductor por vía intramuscular en pacientes no cooperantes. Es útil en pacientes hipovolémicos y en pacientes con enfermedad bronquial reactiva grave debido a su efecto broncodilatador. La ketamina produce sedación consciente en pacientes que van a someterse a procedimientos menores muy dolorosos, como curas o desbridamiento de heridas, ya que proporciona excelente analgesia sin depresión respiratoria.

La dosis anestésica de inducción es de 1-4,5 mg/kg por vía iv lenta (60 s), o de 6,5-13 mg/kg por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento varía entre la mitad y una dosis completa de inducción.

4.4. Reacciones adversas e interacciones

Durante la anestesia, pero sobre todo al despertar, suelen aparecer sensaciones psíquicas muy vivas, modificaciones del humor, experiencias disociativas de la propia imagen, sueños y estados ilusorios. Puede prevenirse su aparición con benzodiazepinas (lorazepam y midazolam). Las interacciones se indican en la tabla 28-2.

5. Etomidato

Es un derivado carboxilado del imidazol (v. fig. 28-2) que posee buena capacidad hipnótica y un gran margen de seguridad. Por su alta liposolubilidad atraviesa con facilidad la BHE, y alcanza concentraciones máximas en el primer minuto. La redistribución es también muy rápida por lo que la acción es muy breve y la recuperación es rápida y suave, pero además es hidrolizado e inactivado rápidamente en el hígado.

La acción anestésica es consecuencia de la facilitación de la transmisión mediada por GABA, al interactuar con una zona alostérica del complejo receptor $GABA_A$.

Produce con frecuencia actividad mioclónica o discinética que se puede prevenir con opioides o benzodiazepinas. En el cerebro reduce el flujo cerebral y el consumo de oxígeno. No altera la mecánica miocárdica ni la dinámica vascular, por lo que no reduce la presión arterial. No favorece la liberación de histamina. Produce cierta depresión respiratoria con reducción de la ventilación alveolar (aunque la frecuencia puede estar aumentada) y en algún caso se ha llegado a una apnea corta.

Los efectos adversos más frecuentes son: dolor en la zona de inyección y tromboflebitis, náuseas, vómitos y movimientos mioclónicos. La administración en infusión continua prolongada puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda por inhibición de la esteroidogénesis (v. cap. 52). Las interacciones quedan señaladas en la tabla 28-2.

6. Tiopental

Su uso es marginal debido a sus efectos hemodinámicos y a la existencia de otros hipnóticos más seguros, Es un barbitúrico de acción ultrarrápida y ultracorta porque, por su elevada liposolubilidad, la dosis intravenosa atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, alcanzando a los pocos segundos concentraciones en el cerebro que producen una intensa acción depresora y anestesia. El efecto dura unos 10 min debido a su rápida redistribución a los tejidos muscular y adiposo, donde se acumula.

La profundidad de la anestesia y la depresión de las diversas funciones, incluidas la respiratoria y cardiovascular, son proporcionales a la dosis; en situaciones de hipovolemia, toxemia, sepsis y *shock* puede ocasionar colapso circulatorio. Si la anestesia no es profunda, aparecen salivación, broncoespasmo y laringoespasmo en respuesta a estímulos químicos o mecánicos, y como carece de acción analgésica, aparecen respuestas vegetativas y motoras a los estímulos nociceptivos. No es buen relajante muscular. El tiopental tiene efecto neuroprotector y reduce el flujo y el metabolismo cerebrales, lo que reduce también la presión intracerebral. Estos efectos ayudan en situaciones de hipertensión intracraneal refractaria, traumatismos craneales, etc., constituyendo la base del *coma barbitúrico*. Puede producir crisis fatales en pacientes con porfiria. La extravasación de la inyección intravenosa es muy irritante y produce dolor y necrosis.

La redistribución desde el cerebro a otros tejidos condiciona la acción aguda producida por un bolo de tiopental. A medida que se repiten las dosis, se va acumulando en los tejidos muscular y graso. Administrado en forma de infusión, se alcanza el equilibrio entre los diversos compartimentos. A dosis anestésicas, presenta cinética de eliminación lineal por metabolización hepática; la $t_{1/2}$ es de 10 h. A las concentraciones plasmáticas del coma barbitúrico, su $t_{1/2}$ se prolonga notablemente y de forma muy variable, entre 6 y 60 h; el estado de inconsciencia puede mantenerse durante varios días. La edad, las alteraciones hemodinámicas y la lesión hepática prolongan esta $t_{1/2}$.

Para inducción y mantenimiento de *anestesia* se administra un bolo intravenoso inicial de 50 mg, seguido de 100 a 200 mg, pero pueden necesitarse hasta 500 mg en individuos obesos o con gran masa muscular. En el *coma barbitúrico,* el tiopental se administra en infusión intravenosa, 100 mg/kg/día, para conseguir concentraciones plasmáticas de 2,5-5 mg/100 mL. En ausencia de otros fármacos potencialmente depresores, puede considerarse que el estado neurológico del paciente es independiente del tiopental cuando se hayan alcanzado valores por debajo de 0,5 mg/100 mL sin que se haya observado ninguna mejoría en la escala de coma.

III. Anestésicos por inhalación

1. Características generales

Son sustancias que, inhaladas a través de las vías respiratorias, producen anestesia general. Las que se utilizan en la actualidad son (v. fig. 28-2): *a)* gases: **protóxido de nitrógeno,** y *b)* líquidos volátiles: los derivados halogenados **halotano, isoflurano** (forano), **desflurano** y **sevoflurano.** El halotano ya no se utiliza en España pero sigue usándose en algunos otros países, especialmente en aplicación pediátrica.

Los compuestos actualmente en uso carecen de propiedades irritativas y poseen características que facilitan el proceso de inducción. Sin embargo, en la práctica clínica se prefiere inducir la anestesia con compuestos intravenosos y reservar los inhalatorios para el mantenimiento de la anestesia. Puesto que, además, se emplean otros fármacos con propiedades analgésicas y relajantes musculares, la concentración de anestésico inhalatorio se mueve en intervalos que ofrecen mucha seguridad. No obstante, y con excepción del protóxido de nitrógeno, su potencia es grande y pueden llegar a producir depresión generalizada y máxima del SNC.

2. Factores físicos que determinan la tensión del gas en sangre arterial y en cerebro

La profundidad de la anestesia conseguida con un agente inhalatorio es función de la *presión parcial* o *tensión que alcanza el anestésico en el cerebro;* esta se aproxima siempre a la presión parcial en sangre arterial, la cual, a su vez, depende de la presión parcial en el aire alveolar. Los factores que determinan la tensión del gas anestésico en la sangre arterial y en el cerebro son: *a)* la concentración del anestésico en el aire inspirado; *b)* la ventilación pulmonar que hace llegar el anestésico a los alvéolos; *c)* la circulación pulmonar que regula el trasvase del anestésico desde el alvéolo hacia la sangre arterial, y *d)* el paso del anestésico desde la sangre hacia el sistema nervioso.

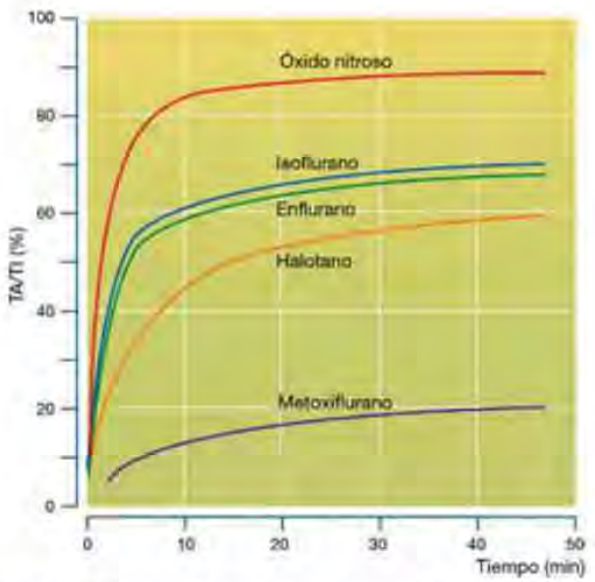


Figura 28-3 Curso temporal de la tensión alcanzada (TA) por anestésicos inhalatorios en sangre arterial, en comparación con la tensión en el aire inspirado (TI).

Cuanto mayor sea la tensión del gas anestésico en el aire inspirado, más rápidamente aumentará la concentración en el aire alveolar y difundirá a la sangre arterial, y antes alcanzará en el cerebro la tensión necesaria para producir anestesia. La tensión del gas en los alvéolos aumenta también de manera proporcional a la ventilación pulmonar, pero toda modificación en la relación ventilación/perfusión pulmonar redunda de forma negativa en el paso de anestésico a la sangre.

Este paso se realiza por difusión, es proporcional a la diferencia de presión entre alvéolo y sangre, y está condicionado por tres factores: *a)* la solubilidad del gas en sangre arterial; *b)* el flujo sanguíneo pulmonar, y *c)* las presiones parciales en sangre arterial y venosa. El más importante es el primero: cuanto más soluble es un anestésico en sangre, mayor es la cantidad que admite para alcanzar una presión determinada; por consiguiente, mayor será el tiempo que se tarda en aumentar la presión parcial y equilibrarla con la del aire alveolar o la del aire inspirado. Esto significa que la inducción es más lenta con los anestésicos más solubles en sangre, lo que se representa por el índice *coeficiente de distribución sangre/aire* (fig. 28-3 y tabla 28-3). Cuanto mayor sea el flujo pulmonar, menor será la saturación del anestésico en sangre y menor la presión alcanzada. Finalmente, a medida que se prolonga la anestesia, mayor es su concentración en sangre venosa y menor el gradiente aire-sangre; por eso, con el tiempo disminuye la velocidad de difusión.

El paso de los anestésicos desde la sangre hacia los tejidos está condicionado por: *a)* la solubilidad del gas en los tejidos o *coeficiente de distribución tejido/sangre*, que suele ser próximo a la unidad; *b)* el flujo de sangre tisular, de forma que cuanto mayor sea el flujo en un tejido, más rápidamente aumentará la tensión en él, y *c)* el gradiente de presión entre la sangre y el tejido, que será alta al principio y baja después.

Al cesar la inhalación de anestésico desciende primero la tensión en sangre arterial y después en los tejidos, con mayor rapidez cuanto mayor sea su flujo sanguíneo y menor la solubilidad del gas en sangre.

3. Propiedades farmacológicas

Como se aprecia en la tabla 28-3, la potencia anestésica valorada en MAC (v. apartado I, 3) es paralela al coeficiente de distribución lípido/aire de cada anestésico, y la velocidad de inducción es inversamente proporcional al coeficiente de distribución sangre/aire. El óxido nitroso tiene una potencia anestésica muy pequeña. La mayoría de los pacientes necesita respirar el 80% de óxido nitroso para perder la conciencia, lo que implicaría una reducción peligrosa de la concentración de O_2 en el aire inspirado. En la práctica, el óxido nitroso se reserva como agente coadyuvante y, para evitar la hipoxia, su concentración no debe superar el 70%. Tiene la ventaja de producir una inducción y una recuperación rápidas, ya que su solubilidad en sangre es muy pequeña. Además, produce buena analgesia.

Las propiedades de los anestésicos utilizados se indican en la tabla 28-3. Todos ellos reducen la presión arterial de forma dependiente de la dosis, y este efecto es más intenso con halotano, que deprime además la contractilidad miocárdica. Desde el punto de vista cardíaco, los más seguros son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano porque no deprimen la contractilidad cardíaca ni producen arritmias; sin embargo, el isoflurano puede desencadenar isquemia miocárdica en enfermos coronarios. El halotano sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, por lo que eleva el riesgo de arritmias.

Todos ellos deprimen la respiración de forma dependiente de la dosis hasta la apnea. También deprimen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, siendo el isoflurano el menos depresor. El desflurano es un potente irritante de las vías respiratorias: produce tos, intensas secreciones, laringoespasmo y apnea, problemas que son más frecuentes en niños. Se desaconseja su uso como inductor de la anestesia.

Los anestésicos inhalatorios halogenados tienen propiedades relajantes musculares por sí mismos y potencian la acción de los bloqueadores neuromusculares, el isoflurano en mayor grado que el sevoflurano. Los agentes halogenados relajan el útero grávido, lo que favorece la hemorragia después del parto o en las operaciones de cesárea. El óxido nitroso no produce relajación miometrial.

4. Características farmacocinéticas

El isoflurano solo se metaboliza el 0,2%, por lo que su posible toxicidad tisular es mínima. El desflurano es una molécula aún más estable y solo el 0,02% experimenta metabolización. Por el contrario, el 3% del sevoflurano se transforma en hexofluoroisopropanol. Esta inestabilidad es el principal inconveniente del sevoflurano, que por lo demás se aproxima bastante al anestésico ideal. El 60-80% del halotano se elimina por el pulmón en las primeras 24 h; el 15% experimenta metabolización hepática por el CYP2E1, con formación de ácido tricloroacético y liberación de bromuros y cloruros. Se ha invocado a los metabolitos producidos en situaciones de relativa hipoxia como responsables de la toxicidad hepática del halotano.

5. Reacciones adversas

Además de las modificaciones provocadas por los fármacos en el curso de la anestesia, anteriormente descritas, algunos anestésicos presentan ciertos cuadros tóxicos característicos.

El óxido nitroso oxida irreversiblemente la vitamina B_{12}, inactivándola para ciertas reacciones bioquímicas. La vitamina B_{12} es cofactor imprescindible de la metionina sintetasa para la síntesis de metionina, y la inhibición de dicha reacción por el óxido nitroso puede desencadenar anemia megaloblástica y leucopenia (v. cap. 58). La exposición crónica a este agente puede producir degeneración subaguda de la médula espinal y neuropatía similares a las de la anemia perniciosa.

El isoflurano puede desencadenar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta o silente. El isoflurano y el desflurano carecen de acción hepatotóxica, nefrotóxica, carcinógena y teratógena. El desflurano irrita intensamente las vías respiratorias, por lo que no puede emplearse como inductor de la anestesia.

Tabla 28-3 Propiedades farmacológicas de los principales anestésicos inhalatorios, de interés en anestesia

	Óxido nitroso	Halotano	Isoflurano (forano)	Sevoflurano	Desflurano
MAC (%)	105	0,75	1,15	2	6
Coeficiente de distribución lípido/aire	1,4	244	99	47,2	19
Coeficiente de distribución sangre/aire	0,47	2,3	1,4	0,68	0,45
Facilidad de inducción	Buena	Buena	Buena	Muy buena	Muy buena
Recuperación de anestesia	Rápida	Rápida	Rápida	Muy rápida	Muy rápida
Posibilidad de intubación	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Se puede llegar a la IV etapa	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Analgesia	Buena	Escasa	Muy buena	Muy buena	Buena
Estimulación de secreciones	No	Escasa	Escasa	Escasa	Sí, laringoespasmo
Ventilación	Deprime	Deprime, taquipnea	Deprime	Deprime	Deprime
Hipotensión	Ligera	Frecuente, grave	Moderada	Moderada	Moderada
Contractilidad cardíaca	No	Deprime	No	No	No
Arritmias	Escasa	Sensibiliza a las catecolaminas	No	No	No
Toxicidad tisular	No	Hepática	No	No	No
Relajación abdominal	Escasa	Regular	Muy buena	Muy buena	Muy buena
Es inflamable	No	No	No	No	No

Además, puede producir inestabilidad hemodinámica, capaz de causar problemas en algunos pacientes.

El sevoflurano es menos estable que los otros anestésicos; por ello, a la hora de establecer su toxicidad hay que considerar posibles productos de degradación y metabolismo. A pesar de que origina niveles de fluoruro inorgánico significativamente elevados, no se ha demostrado que provoque lesión renal. La rápida eliminación pulmonar del sevoflurano condiciona que menos del 5% del anestésico sufra metabolismo hepático. En consecuencia, los valores de fluoruro inorgánico disminuyen rápidamente una vez interrumpida la anestesia. El hecho de que la desfluoración de la molécula tenga lugar a nivel hepático y no renal también podría justificar esta carencia de nefrotoxicidad. Pero el contacto del sevoflurano con absorbentes de CO_2 (cal sodada) de la máquina de anestesia, genera productos de degradación, como el denominado compuesto A (fluorometil-2,2-difluoro-1-[trifluorometil] vinil éter), que el paciente inhala. El compuesto A es nefrotóxico en ratas, pero no muestra toxicidad en humanos. No obstante, se recomienda utilizar el sevoflurano a una velocidad de flujo elevada (1 o 2 L/min) con el fin de minimizar el proceso de degradación del anestésico en la máquina. No se han descrito casos de toxicidad hepática.

El halotano puede originar lesión hepática cuya gravedad varía desde un ligero aumento de las enzimas hepáticas en sangre hasta una necrosis hepática fulminante. Se trata de una reacción de susceptibilidad individual en la que participan mecanismos inmunológicos. La incidencia de necrosis hepática masiva tras la administración de halotano es de 1:35.000, aumentando en los pacientes con exposición previa a halotano, y más si en tal caso hubo alguna reacción (fiebre de origen no determinado, ictericia postoperatoria, etc.). El riesgo es superior en la mujer, si es obesa y mayor de 40 años.

En cuanto a la **toxicidad crónica**, afecta a los profesionales que trabajan en los quirófanos de hospitales, y cobran especial relevancia los riesgos mutágenos, carcinógenos y teratógenos. Se ha detectado la presencia de infertilidad en trabajadoras de consultas de odontología expuestas a altas concentraciones de óxido nitroso. Hasta el momento no se ha podido demostrar en humanos la existencia de una relación directa entre mutagénesis y carcinogénesis tras la exposición a cualquiera de los anestésicos inhalatorios utilizados en la clínica.

5.1. Hipertermia maligna

Es una complicación muy grave caracterizada por un estado hipermetabólico del músculo esquelético, que se presenta durante la anestesia general o en el postoperatorio inmediato. Los agentes desencadenantes más frecuentes son cualquiera de los *anestésicos inhalatorios* y los paralizantes musculares, en particular la *succinilcolina*. En cambio, no la desencadenan los barbitúricos, los opioides ni el paralizante pancuronio. Los anestésicos locales de tipo *amida* (y no los de tipo éster), los análogos de la *quinidina* y las sales de *calcio* pueden agravar el cuadro.

Es una reacción de carácter farmacogenético, que se transmite de forma autosómica dominante, con una penetración y manifestación clínica variable. Los factores de riesgo incluyen a todos los miembros de una familia con antecedentes de hipertermia maligna. La incidencia general es de 1:15.000 anestesias en niños y de 1:50.000-100.000 en adultos. Los pacientes con distrofias musculares pueden desarrollar bajo anestesia alteraciones cardiovasculares y metabólicas parecidas a las de la hipertermia maligna.

Se manifiesta como taquicardia aparentemente injustificada, arritmias, exantema cutáneo, cianosis, sudoración, inestabilidad de la presión arterial, elevación de la temperatura corporal, que puede alcanzar los 43 °C, rigidez muscular en extensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, mioglobinuria y elevación de la creatina fosfocinasa sérica.

Aunque la alteración puede ser pluriorgánica, el órgano más afectado es el músculo esquelético, en el que se desencadena un fallo en el almacenamiento y movimiento del calcio. Los pacientes susceptibles presentan mutaciones que afectan al gen *RyR1* del receptor de la rianodina del retículo sarcoplásmico. La presencia del agente desencadenante hace que el canal de calcio asociado a dicho receptor provoque una liberación masiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Esta acumulación de calcio mioplásmico eleva exageradamente el metabolismo aerobio y anaerobio, aumenta la producción de calor, provoca intensa contractura muscular y, en última instancia, rabdomiólisis.

El tratamiento fundamental, aparte las medidas sintomáticas, es la administración de **dantroleno,** cuyas acciones se describen en el capítulo 30. Actúa directamente en el propio músculo, por lo que se debe administrar cuando todavía es adecuada la infusión muscular. Su acción es tanto supresora como preventiva. La dosis eficaz es de 1-2 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5-10 min hasta un total de 10 mg/kg. Conviene mantener la medicación durante 12-24 h después del episodio agudo y reinstaurarla si aparecen signos de aumento del metabolismo o acidosis. En caso de sospecha existen algunas pruebas diagnósticas de susceptibilidad, entre las que destaca, por su mayor, aunque no absoluta fiabilidad, la respuesta *in vitro* de una biopsia de músculo a la acción contráctil de cafeína y halotano. Las dosis profilácticas de dantroleno son, por vía oral, 4-7 mg/kg/día en varias tomas, durante las 24 h preoperatorias.

BIBLIOGRAFÍA

Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs 2001;15:197-215.

Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat Rev Neurosci 2008;9: 370-86.

Gentz BA, Malan Jr TP. Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? Drugs 2001;61:2155-62.

Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, Brandom BW, et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. Anesth Analg 2011;113:1108-19.

Jakobsson J. Desflurane: a clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. Acta Anaesthesiol Scand 2012;56: 420-32.

Li GD, Chiara DC, Cohen JB, Olsen RW. Numerous classes of general anesthetics inhibit etomidate binding to gamma-aminobutyric acid type A ($GABA_A$) receptors. J Biol Chem 2010;285:8615-20.

Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. J Pain Symptom Manage. 2010;40:466-70.

Miller DR, editor. Anestesia. 7.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2010.

Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:544-51.

Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci 2004;5:709-20.

Schifilliti D, Mondello S, D'Arrigo MG, Chillè G, Fodale V. Genotoxic effects of anesthetic agents: an update. Expert Opin Drug Saf 2011;10:891-9.

Capítulo 29

Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes

J.A. Armijo y J.L. Herranz

I. Principios fundamentales

Los antiepilépticos se utilizan principalmente para el tratamiento crónico de las epilepsias y el agudo de las convulsiones y del estado de mal epiléptico. Pero se utilizan también, cada vez con más frecuencia, para el tratamiento de migraña, cefalea, dolor neuropático, fibromialgia y trastorno bipolar; y pueden ser útiles en el tratamiento de temblor esencial, miotonía, distonía, ansiedad, esquizofrenia, síndrome de las piernas inquietas, fobia social, síndrome del estrés postraumático, dependencia y síndrome de abstinencia al alcohol, y obesidad. Este capítulo se centra en el tratamiento de la epilepsia.

1. Epilepsias y epileptogénesis

La *epilepsia* es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La *crisis epiléptica* se produce por una descarga paroxística, hipersíncrona, excesiva e incontrolada de gran número de neuronas. En las epilepsias focales la descarga se inicia en un foco o grupo de neuronas de características anómalas, y en las generalizadas, de forma dispersa. Esta descarga se propaga después a estructuras normales adyacentes cuya activación sincronizada produce las alteraciones electroencefalográficas (EEG) intercríticas (entre crisis). Las alteraciones EEG durante la crisis y las manifestaciones clínicas requieren la propagación de la descarga a áreas intracerebrales más lejanas que condicionan las características de las crisis.

Las epilepsias y síndromes epilépticos son un conjunto de entidades nosológicas heterogéneas, secundarias en su mayor parte a causas genéticas o a lesiones adquiridas. Los *síndromes epilépticos* se caracterizan por un conjunto de signos y síntomas que incluyen el tipo de crisis, la localización anatómica, los factores desencadenantes, la edad de comienzo, la gravedad, la cronicidad, su carácter diurno o nocturno, y algunas veces su pronóstico, pero que no tienen necesariamente una etiología común. El tipo de epilepsia es importante tanto en la selección de antiepiléptico como en la respuesta al mismo. El tipo de crisis se caracteriza por unas manifestaciones clínicas y por un patrón EEG. También el tipo de crisis condiciona la respuesta al tratamiento. En la tabla 29-1 se resume la clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas, aunque en la actualidad se prefiere clasificar las epilepsias en síndromes electroclínicos (v. http://guidance.nice.org.uk/CG137/Guidance/pdf/English).

En la etiología de las epilepsias, la clasificación en idiopática (desconocida), secundaria (a una causa conocida) y criptogénica (probablemente secundarias, pero con causa no identificada) se ha sustituido por genética, estructural/metabólica y desconocida. Las genéticas se han asociado con canalopatías, es decir, anomalías en la estructura o función de los canales iónicos dependientes de voltaje, o ligados a receptores de neurotransmisores. Aunque estas canalopatías se han observado como sustrato monogénico en un número muy limitado de pacientes, pueden ser un sustrato poligénico (más difícil de identificar) en la mayor parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas, en algunas epilepsias focales idiopáticas e incluso constituir un factor predisponente en algunas epilepsias secundarias a lesiones del sistema nervioso central (SNC). Las epilepsias estructurales y metabólicas son aquellas en las que se identifica una condición estructural o metabólica asociada con el desarrollo de epilepsia. Las lesiones estructurales pueden ser genéticas (esclerosis tuberosa, alteraciones de la migración neuronal) y adquiridas como consecuencia de lesiones mayores del SNC (lesiones prenatales graves, traumatismos, infecciones, alteraciones cerebrovasculares, tumores, enfermedades degenerativas).

Estas lesiones pueden provocar convulsiones en la fase aguda, pero en muchos casos la epilepsia aparece al cabo de meses o incluso de años, en los que se desarrolla la *epileptogénesis*, es decir, el proceso por el que una estructura nerviosa normal se vuelve hiperexcitable hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas. Durante la epileptogénesis se producen cambios funcionales —como disminución del tono gabaérgico y aumento del tono glutamatérgico— y estructurales del cerebro y tiene tres elementos comunes: *a)* la capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (*Paroxismal Depolarization Shifts* [PDS]); *b)* una disminución del tono inhibidor gabaérgico que produce una desinhibición, y *c)* un aumento del tono excitador glutamatérgico y de la actividad de circuitos amplificadores.

Independientemente de su origen genético o adquirido, las crisis epilépticas se originan primariamente por una situación de hiperexcitabilidad local o generalizada que hace que algunas neuronas presenten PDS. Cuando los PDS se sincronizan con los de otras neuronas del foco, producen las manifestaciones EEG intercríticas. En determinadas circunstancias que amplifican estas descargas, por disminución de la inhibición gabaérgica o por aumento de la excitación glutamatérgica, se propagan a otras estructuras del SNC, dando lugar a una crisis epiléptica. Las características clínicas de la crisis dependerán de las estructuras cerebrales a las que se haya propagado la descarga.

a) *Inicio de la actividad epiléptica.* Los PDS se inician con una despolarización de la neurona que responde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización sostenida que mantiene la descarga, a la que sigue una repolarización e incluso una hiperpolarización de la neurona (fig. 29-1).
b) *Sincronización de la descarga.* Para producir una punta EEG intercrítica que pueda propagarse se necesita activar un elevado número de neuronas normales vecinas que descarguen simultáneamente de forma sincronizada. Esta sincronización requiere una amplificación glutamatérgica anormalmente intensa y/o un fracaso de la inhibición gabaérgica que reduzca la hiperpolarización que sigue al PDS. Por lo tanto, aun cuando una lesión focal puede ser suficientemente intensa como para provocar crisis epilépticas por sí misma, en muchos casos se requiere un sustrato epiléptico genético o adquirido en otras estructuras aparentemente normales que permita la sincronización y la propagación de la descarga. En las *crisis focales* la descarga suele iniciarse en el neocórtex o el hipocampo, pero la fuerte inhibición gabaérgica de las células «en candelabro» sobre los axones de las células piramidales impide la amplificación y la propagación de la descarga; si el estímulo

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 29-1 Clasificación de las epilepsias y de las crisis epilépticas

Epilepsias y síndromes epilépticos[a]	Crisis epilépticas[b]
1. Epilepsias generalizadas 1.1. Idiopáticas con comienzo relacionado con la edad: p. ej., epilepsia ausencia de la infancia, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia ausencia juvenil, epilepsia de Gran Mal al despertar, epilepsias reflejas 1.2. Sintomáticas y criptogénicas: p. ej., síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut 2. Epilepsias focales 2.1. Idiopáticas con comienzo relacionado con la edad: p. ej., epilepsia rolándica, epilepsias del adolescente, epilepsia del lóbulo frontal nocturna, epilepsia del lóbulo temporal familiar 2.2. Sintomáticas y criptogénicas: p. ej., epilepsias del lóbulo temporal, epilepsias del lóbulo frontal, epilepsias del lóbulo parietal, epilepsias del lóbulo occipital 3. Otras: 3.1. Crisis generalizadas y parciales: p. ej., convulsiones neonatales 3.2. Epilepsias raras e inclasificables 3.3. Crisis repetidas que no pueden clasificarse como generalizadas o parciales: p. ej., epilepsia Gran Mal del sueño 3.4. Convulsiones febriles 3.5. Estado de mal epiléptico 3.6. Crisis agudas sintomáticas 3.7. Crisis aisladas	1. Crisis generalizadas 1.1. Tonicoclónicas 1.2. Ausencias típicas, atípicas y con características especiales 1.3. Mioclónicas, mioclónicas atónicas y mioclónicas tónicas 1.4. Clónicas 1.5. Tónicas 1.6. Atónicas 2. Crisis focales (simples, complejas y tonicoclónicas generalizadas) 3. Desconocidas: espasmos epilépticos

[a]Tomado de Elger y Schmidt, 2008, y [b] de Berg et al., 2010.

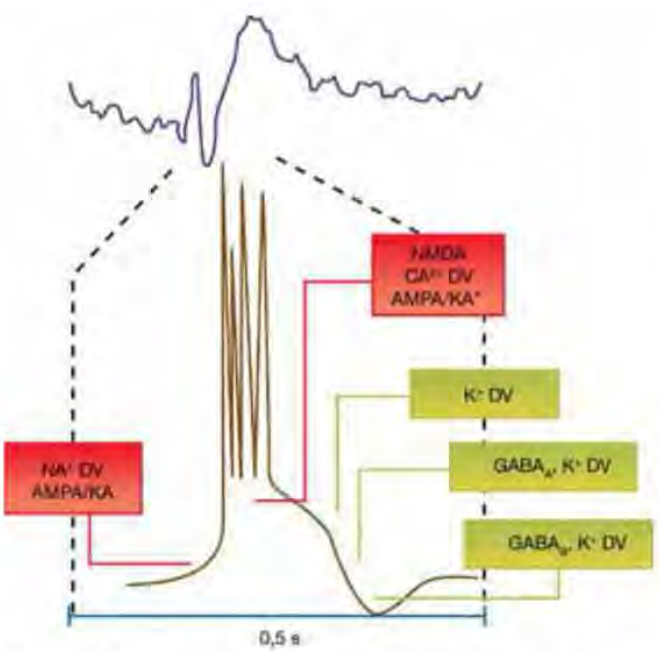


Figura 29-1 Cambios paroxísticos de despolarización *(abajo)* y puntas intericales *(arriba)*. Canales iónicos dependientes de voltaje (DV) y unidos a receptores que pueden intervenir en los mismos: el potencial se inicia por la apertura de canales de sodio DV o ligados a receptores glutamatérgicos AMPA/KA que dejan entrar sodio provocando el potencial de acción. La despolarización sostenida acompañada de la descarga de potenciales de acción puede generarse por la activación de receptores glutamatérgicos NMDA (o receptores AMPA/KA anómalos*) y de corrientes de calcio DV. La repolarización se debe en gran parte a corrientes de potasio DV. La hiperpolarización que sigue al PDS se produce por la activación de canales de cloro del receptor $GABA_A$, corrientes de potasio asociadas al receptor $GABA_B$ y corrientes de potasio DV. *(Tomado de Armijo et al., 2005.)*

es excesivo, o el tono gabaérgico está reducido o hay una lesión de las células «en candelabro», se propagará a otras áreas corticales del mismo hemisferio y del otro, así como a otros núcleos subcorticales como el tálamo. En las *ausencias* no existe un foco como tal. Se trata de crisis generalizadas que se producen por una alteración de los circuitos entre neuronas piramidales de la corteza y las neuronas reticulares y tálamo-corticales del tálamo. Las anomalías que provocan las ausencias no están claras, pero pueden ser una sobreexpresión de canales T de calcio o una hiperfunción $GABA_B$.

c) *Propagación de la descarga.* La propagación a otras estructuras normales del SNC se produce cuando las descargas repetidas aumentan la eficacia de los circuitos glutamatérgicos excitadores y frenan los circuitos gabaérgicos inhibidores, permitiendo que escape a los frenos fisiológicos. En las crisis focales, el impulso iniciado en el neocórtex se propaga a otras áreas corticales de este hemisferio y del otro, así como a los núcleos subcorticales (tálamo y ganglios basales), al bulbo y a la médula. En las crisis hipocámpicas, la descarga se propaga al subtálamo, al tálamo y a los ganglios basales. El tálamo desempeña un papel importante tanto en las crisis focales como en las ausencias. En la amplificación y generalización de la descarga intervienen también circuitos desinhibidores. La descarga procedente de la corteza se proyecta al cuerpo estriado, que activa el tálamo mediante una doble inhibición gabaérgica; la sustancia negra facilita la generalización de las descargas paroxísticas de cualquier origen por inhibición de la vía que, partiendo del colículo superior, inhibe la corteza. Las aferencias gabaérgicas que llegan a la sustancia negra inhiben esta influencia activadora, por lo que la inhibición de la sustancia negra con fármacos gabaérgicos impide esta generalización de las descargas.

2. Clasificación y mecanismos generales de acción de los antiepilépticos

Siguiendo un criterio histórico, los antiepilépticos se clasifican en (fig. 29-2):

a) Primera generación: etosuximida, fenitoína, fenobarbital y primidona.

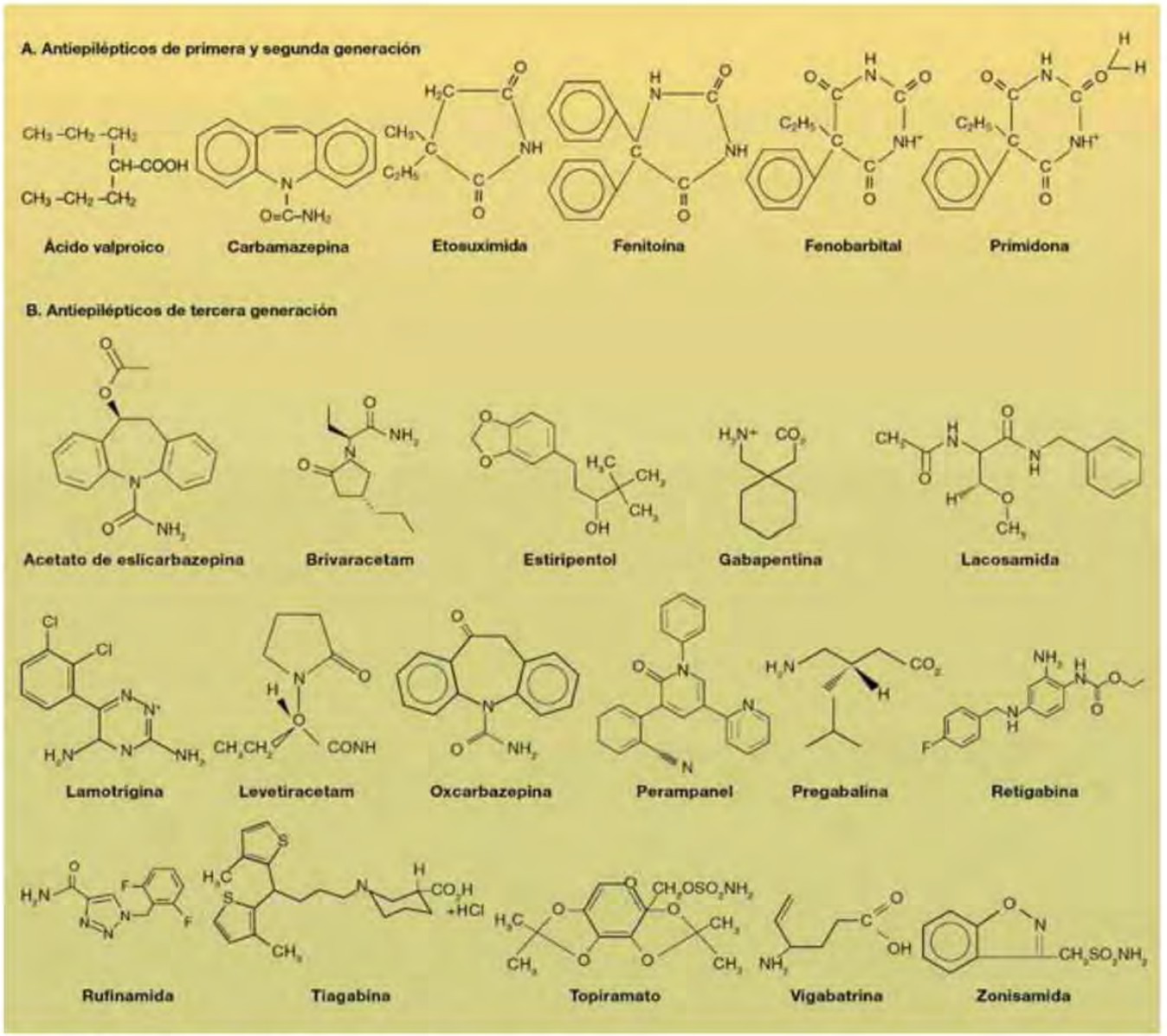


Figura 29-2 Fórmulas químicas de los principales antiepilépticos.

b) Segunda generación: ácido valproico, benzodiazepinas y carbamazepina.
c) Tercera generación: acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, tiagabina, topiramato y zonisamida.
d) Uso restringido: ACTH y corticoides, estiripentol, rufinamida y vigabatrina.

En general, los antiepilépticos de segunda generación supusieron un avance sobre los de primera generación y han ido desplazándolos como primera opción de tratamiento. Los de tercera generación tienen una eficacia y tolerabilidad similar a los de segunda, por lo que no han conseguido desplazarlos como primera opción de tratamiento; se utilizan en general como segunda opción de tratamiento o como coadyuvantes en casos resistentes, como se explica en el apartado IV. Algunos de tercera generación han aumentado la posibilidad de tratamiento de las ausencias (lamotrigina), mioclonías (levetiracetam), el síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia (estiripentol y topiramato), el síndrome de Lennox-Gastaut (lamotrigina, rufinamida y topiramato) y los espasmos epilépticos (vigabatrina). Otros tienen ventajas farmacocinéticas, ausencia de interacciones, menos efectos adversos o menos reacciones idiosincráticas, que los hacen preferibles en subgrupos de pacientes: el niño, el anciano, la mujer especialmente si toma anticonceptivos o está embarazada, enfermos hepáticos, renales, o con problemas psiquiátricos, o con porfiria, o que toman inmunosupresores o antineoplásicos por los efectos negativos de los antiepilépticos inductores.

El efecto principal de los antiepilépticos actuales es evitar la propagación de las descargas paroxísticas del foco al resto del cerebro y, de esta forma, evitar las crisis. Son, por tanto, un tratamiento sintomático y no previenen el desarrollo de la epilepsia: una vez desarrollada, es dudoso que puedan curarla o reducir su progresión. Su objetivo es suprimir o mejorar las crisis con un mínimo de efectos adversos, mejorando la calidad de vida del paciente y su integración social y previniendo posibles alteraciones psiquiátricas asociadas a

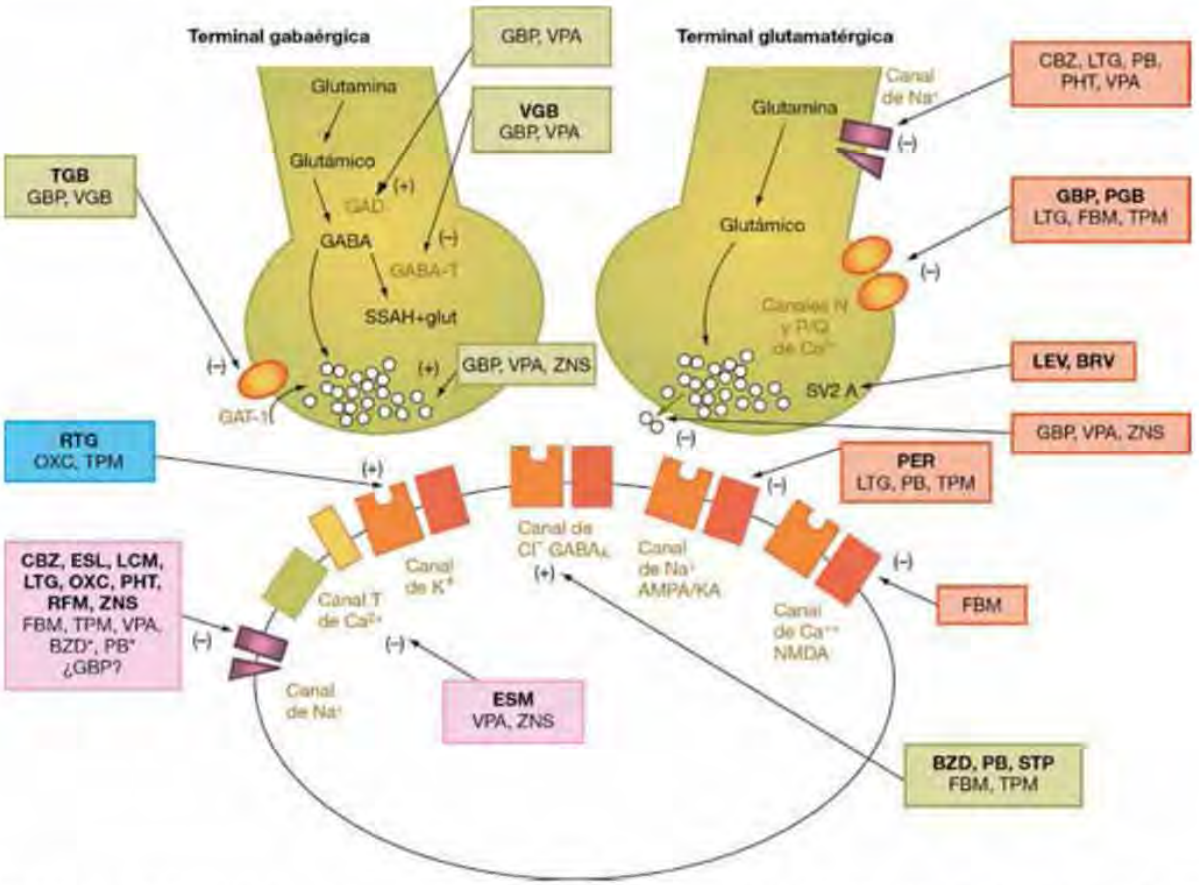


Figura 29-3 Esquema de los principales mecanismos de acción de los antiepilépticos donde se indica la acción activadora (+) o inhibidora (–) de los antiepilépticos sobre las terminaciones gabaérgica y glutamatérgica, así como sobre el receptor $GABA_A$, los receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA/KA, y los canales de sodio, calcio y potasio dependientes de voltaje. *A concentraciones elevadas.

la epilepsia. Su eficacia no es completa: en el 50% de los pacientes se consigue que desaparezcan completamente las crisis bien porque la epilepsia se autolimite o porque, tras un período sin crisis, se puedan suprimir los antiepilépticos sin que reaparezcan. En otro 20% se necesita probar varios antiepilépticos en monoterapia o en asociación para conseguir suprimir las crisis y, una vez suprimidas, recidivan si se suprime el antiepiléptico, por lo que necesitan tratamiento durante toda la vida. En el 30% restante los antiepilépticos no consiguen suprimir las crisis o lo hacen a costa de efectos adversos inaceptables. En todo caso, la respuesta a los antiepilépticos varía de forma importante con el tipo de epilepsia y el tipo de crisis (v. apartado IV).

Los antiepilépticos producen una gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hacen difícil identificar a los responsables de su acción antiepiléptica. Muchos fueron descubiertos por casualidad (fenobarbital, valproato) o por programas de evaluación sistemática de nuevas sustancias frente a convulsiones por electrochoque máximo. Como esta prueba se corresponde con la eficacia en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y crisis focales y con la inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje, prácticamente todos los antiepilépticos son eficaces frente a las crisis focales e inhiben, en mayor o menor proporción, los canales de sodio. Recientemente, se han buscado nuevas dianas sugeridas por el mejor conocimiento de la etiología de las epilepsias genéticas, de la epileptogénesis que genera la epilepsia adquirida y de los elementos que intervienen en la génesis y propagación de las crisis, como el papel inhibidor del GABA y el excitador del glutámico. Así, se desarrollaron fármacos gabaérgicos y antiglutamatérgicos. De igual forma, la identificación del papel de los canales de calcio en la despolarización de las neuronas y de los canales de potasio en su repolarización e hiperpolarización, impulsó la búsqueda de inhibidores de los canales de calcio y de activadores de canales de potasio.

En función de los principales mecanismos de acción que serán descritos a continuación con detalle (fig. 29-3), se puede clasificar a los antiepilépticos en los siguientes grupos:

a) Inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje:
  - **i)** Prolongan la inactivación rápida: carbamazepina, eslicarbazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina y rufinamida.
  - **ii)** Prolongan la inactivación lenta: lacosamida.

b) Inhibidores de canales de calcio dependientes de voltaje:
  - **i)** Canales P/Q activados por alto voltaje: gabapentina y pregabalina.
  - **ii)** Canales T activados por bajo voltaje: etosuximida.

c) Potenciadores del tono gabaérgico:
  - **i)** Por bloqueo del transportador GAT-1: tiagabina.
  - **ii)** Por inhibición de la GABA-transaminasa: vigabatrina.
  - **iii)** Por activación de receptores $GABA_A$: benzodiazepinas, estiripentol y fenobarbital.

d) Antagonistas de receptores AMPA: perampanel.

e) Moduladores de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas: levetiracetam y bribaracetam.

f) Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción: ácido valproico, topiramato y zonisamida.

Muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos (tabla 29-2) y, en ocasiones, no se sabe cuál de ellos es el más relevante. Además, unos efectos pueden repercutir sobre otros; p. ej., un inhibidor de canales de sodio o de calcio puede reducir el tono glutamatérgico al reducir la liberación de ácido glutámico.

Tabla 29-2 Mecanismo de acción y espectro de los antiepilépticos

	BZD	CBZ	ESL	ESM	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	RTG	TGB	TPM	VPA	ZNS
A. Mecanismo de acción																	
Inhibición de los canales de sodio																	
- *Prolongando la inactivación rápida*	+*	++	++	±?	±			++	++	+*		++			+	+	++
- *Prolongando la inactivación lenta*						++											
Inhibición de canales de calcio																	
- *N y P/Q*	+*				++		±	+	+	+*	++	+?					+
- *T talámicos*				++				+								±?	+
Activación de canales de potasio		±?		±?					+				++		+		
Facilitación gabaérgica																	
- *Aumento de la concentración de GABA*					+			+?		+			+	++	+	+	
- *Agonismo receptor $GABA_A$*	++						+?			++		+?	+		+		
Inhibición glutamatérgica																	
- *Inhibición de la liberación de glutámico*		+			+			+	+	+	+	+?				+	+?
- *Bloqueo de receptores AMPA/KA*								+		+					+		
Modulación de la proteína 2 de las vesículas sinápticas (SV2A)							++										
Inhibición de la anhidrasa carbónica															±		±
B. Eficacia por tipo de crisis																	
Generalizadas																	
- *Ausencias*	↓?	↑	↑?	↓	↑?		↓?	↓	↑	0	↑?	↑		↑		↓	↓?
- *Mioclónicas*	↓?	↑	↑?	↓?	↑		↓	↑	↑	↓?	↑	↑		↑	↓?	↓	↓?
- *Atónicas*	↓?			0	0			↓	↑?	↓?				0	↓	↓	↓?
- *Tónicas*	↓?							↓	↑?	↓?		↓?			↓	↓	↓?
- *Espasmos infantiles*	↑	0		0	0				0	0		0			?	↓	↓?
- *Tonicoclónicas*	↓?	↓		0	↓?		↓	↓	↓	↓		↓		↑?	↓	↓	↓?
Parciales (simples, complejas y tonicoclónicas secundariamente generalizadas)	↓?	↓	↓	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

C. Eficacia por tipo de epilepsia																	
Epilepsias generalizadas																	
Idiopáticas																	
- Ausencias	↓?	↑	↑?	↓	↑?		↓?	↓	↑		↑?	↑		↑		↓	↓?
a) En niños				C				C								C	
- Mioclónicas	↓?	↑	↑?		↑		↓?	↑?	↑		↑	↑		↑	↓?	↓	↓?
- Tonicoclónicas	↓?	↓					↓?	↓	↓?	↓		↓		↑?	↓	↓	↓?
a) En niños		C								C		C			C	C	
b) En adultos		C						C	C	C		C			C	C	
Secundarias																	
- S. de Lennox	↑	↑	↑?		↑	↑?		↓	↑		↑	↑?		↑	↓	↓	↓?
- S de Dravet	↓?						↓?	↑							↓?	↓	
- S. de West	↓?								0							↓	
Epilepsias focales	↓?	↓		↑	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓
En niños		C							A	C		C			C	C	
En adultos		A	C?		C	C?	C	C	C	C		A	C?		C	B	
En ancianos		C			A			A									

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESL: acetato de eslicarbazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PGB: pregabalina; RTG: retigabina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato sódico; ZNS: zonisamida. ++: mecanismo principal; +: mecanismo secundario; ±: mecanismo ligero; ?: mecanismo dudoso ; *: a altas concentraciones; ↑: eficacia demostrada; ↑?: probable eficacia; 0: no es eficaz; ↓: empeora; ↓?: probable empeoramiento. A, B y C: nivel alto, medio y bajo de evidencia.
Modificado de Armijo y Herranz, 2007, Elger y Schmidt, 2011, Lason et al., 2011, y Perucca y Tomson, 2011.

a) *Inhibición de los canales de sodio.* Este canal es el lugar de acción de la mayoría de los antiepilépticos (v. fig. 29-3 y tabla 29-2). Se considera el principal mecanismo de acción de carbamazepina, eslicarbazepina, fenitoína, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina y rufinamida, es un mecanismo importante de topiramato y zonisamida y, a altas concentraciones, de benzodiazepinas y fenobarbital, es dudoso su papel en el efecto del valproato. La mayor parte de los antiepilépticos, excepto la lacosamida, se fijan a concentraciones terapéuticas en el segmento 6 de los dominios III y IV del canal de sodio dependiente de voltaje (v. cap. 3, apartado I, A, 1.1), prolongando la inactivación rápida e impidiendo una nueva activación. La lacosamida prolonga la inactivación lenta y no la rápida. Puesto que se fijan a la forma inactiva se requiere que se haya activado previamente el canal y, cuantos más se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su lugar de acción y lo bloquee; por lo tanto, se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. Esto permite que se afecten más los estímulos que prolongan la despolarización de la neurona como sucede en el PDS, que la transmisión normal. Este bloqueo se denomina dependiente de voltaje y es también dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia. El bloqueo de los canales de sodio postsinápticos (v. fig. 29-3) retrasa la activación del canal y, por tanto, la posibilidad de un nuevo potencial de acción, inhibiendo las descargas de alta frecuencia del PDS y la propagación de la descarga. La inhibición de canales de sodio puede empeorar las ausencias y las mioclonías y produce alteraciones neurológicas como *nistagmus*, diplopía, incoordinación o ataxia, que se potencian cuando se asocian dos inhibidores de canales de sodio. Por otra parte, la inhibición de los canales de sodio presinápticos (v. fig. 29-3), reduce la liberación de neurotransmisores excitadores como el ácido glutámico.

b) *Potenciación de la inhibición gabaérgica.* El GABA activa el canal de cloro del receptor $GABA_A$ dejando entrar el cloro e hiperpolarizando la membrana (v. cap. 3, apartado I, A, 2.1.2). Su efecto puede potenciarse aumentando la concentración de GABA o facilitando su acción sobre el receptor. La concentración de GABA puede aumentarse: *i)* estimulando la glutamildecarboxilasa que cataliza su síntesis; *ii)* aumentando la liberación; *iii)* inhibiendo el transportador GAT-1 que lo recapta (tiagabina), y *iv)* inhibiendo la GABA-transaminasa que lo cataboliza (vigabatrina) (v. fig. 29-3). Los fármacos que aumentan la concentración de GABA incrementan el tono $GABA_A$, lo que produce efectos anticonvulsivantes en las crisis focales y tonicoclónicas generalizadas, pero también aumentan el tono $GABA_B$ postsináptico; esto facilita la entrada de potasio e hipersincroniza las células talamocorticales, lo que hace que empeoren las ausencias y mioclonías. Por el contrario, los fármacos que actúan de forma específica sobre el receptor $GABA_A$, como benzodiazepinas, estiripentol o fenobarbital (v. fig. 29-3) no suelen empeorarlas. Las benzodiazepinas facilitan la unión del GABA al receptor $GABA_A$ y aumentan la frecuencia con que se abre el canal de cloro (v. cap. 27), mientras que el fenobarbital actúa directamente sobre el canal de cloro prolongando el tiempo que permanece abierto. Los fármacos gabaérgicos suelen producir sedación —por fijación a la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$—, que se potencia cuando se asocian dos antiepilépticos gabaérgicos.

c) *Inhibición de la excitación glutamatérgica.* Puede conseguirse reduciendo su liberación y antagonizando su efecto sobre receptores NMDA y AMPA/KA (v. cap. 3, apartado I, A, 2.2, y cap. 25, apartado III, 3). La liberación de glutámico es reducida por antiepilépticos que inhiben los canales de sodio y los canales de calcio N y P/Q (v. fig. 29-3). También puede reducirse mediante la activación de receptores $GABA_B$ presinápticos, y se ha sugerido que puede ser un mecanismo de los antiepilépticos que actúan sobre las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas (p. ej., levetiracetam). El ácido valproico reduce la liberación de aspártico, otro neurotransmisor excitador. El receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y solo se activa si existe despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no solo de sodio, sino también de calcio; por ello se considera un receptor «amplificador» que reexcita neuronas que ya habían sido despolarizadas. Los canales de sodio de los receptores AMPA y KA participan en la transmisión normal del estímulo excitador, pero se han descrito mutaciones que cambian las subunidades del canal y permiten entrar calcio, transformándolos en receptores paroxísticos similares al NMDA. El fenobarbital y el perampanel antagonizan el receptor AMPA y el topiramato el KA.

d) *Inhibición de los canales de calcio.* De los diversos canales de calcio (v. cap. 37), los canales N y P/Q presinápticos participan en la liberación de monoaminas, de ácido glutámico y de GABA, mientras que los canales T postsinápticos del núcleo intralaminar del tálamo se han relacionado con la actividad marcapasos que provoca los ritmos de 3 ciclos/s que se observan en el EEG de los pacientes con ausencias. Los inhibidores de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reducen la entrada de calcio y la liberación de ácido glutámico. Pueden actuar sobre la subunidad α_1 (lamotrigina, oxcarbazepina, zonisamida) o sobre la subunidad α_2/δ reguladora (gabapentina y pregabalina). La etosuximida y la zonisamida inhiben los canales de calcio T postsinápticos en las neuronas tálamo-corticales, lo que parece ser su principal mecanismo antiausencias (v. fig. 29-3).

e) *Activación de canales de potasio.* Los canales de potasio Kv7.2 y 3 (v. cap. 3, I, A, 1.3) actúan sinérgicamente para formar corrientes M que se activan cuando la neurona está despolarizada, repolarizando la membrana y frenando el tren rápido de descargas. La fenitoína puede reducir la corriente de potasio, lo que puede justificar algunos de sus efectos proconvulsivos a dosis altas. Por el contrario, la retigabina y también la oxcarbazepina y el topiramato activan estos canales.

f) *Modulación de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas.* Las proteínas 2 de las vesículas sinápticas (SV2A, SV2B y SV2C) son proteínas que se expresan en las neuronas y células endocrinas y son necesarias para la formación de las vesículas que liberan los neurotransmisores mediante exocitosis estimulada por el calcio. Los cambios en la actividad de SV2A y SV2B modifican el número de vesículas fácilmente liberables, regulando la liberación de neurotransmisores que provoca el calcio. La acción anticonvulsivante de levetiracetam y brivaracetam se ha asociado con su fijación a estas proteínas.

g) *Relación mecanismo-actividad.* La inhibición de canales de sodio se corresponde con la eficacia clínica en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis focales. La inhibición de canales T de calcio se corresponde con la eficacia en ausencias. La facilitación gabaérgica y la inhibición glutamatérgica se corresponden en general con eficacia en las crisis parciales, aunque el espectro de las benzodiazepinas es más amplio. Es probable que el amplio espectro de algunos antiepilépticos se explique porque actúan por múltiples mecanismos (v. tabla 29-2).

h) *Posibles asociaciones de antiepilépticos.* Las asociaciones de antiepilépticos pueden ser beneficiosas (si aumentan la eficacia más que la toxicidad), neutras (si las aumentan por igual) y perjudiciales (si aumentan la toxicidad más que la eficacia). La asociación de dos inhibidores de canales de sodio aumenta la eficacia, pero también la neurotoxicidad. La asociación de dos fármacos gabaérgicos aumenta la eficacia pero también los efectos sedantes. Por ello se ha sugerido la conveniencia de asociar en casos resistentes dos antiepilépticos con mecanismos de acción diferentes. Por ejemplo, un inhibidor de canales de sodio con un antiepiléptico que actúe por múltiples mecanismos de acción (como el ácido valproico, el topiramato o la zonisamida) o con un fármaco gabaérgico (como el fenobarbital o las benzodiazepinas). Se consideran asociaciones especialmente útiles la de ácido valproico con etosuximida en las ausencias, con levetiracetam en las mioclonías y con lamotrigina en diferentes crisis.

i) *Efectos proconvulsionantes.* Como ya se ha comentado, los inhibidores de canales de sodio, algunos potenciadores del tono gabaérgico y algunos inhibidores de canales de calcio P/Q que son eficaces frente a crisis focales y convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pueden empeorar las ausencias y las mioclonías (v. tabla 29-2).

II. Antiepilépticos

1. Ácido valproico

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

El ácido valproico está relacionado estructuralmente con el GABA (v. fig. 29-2). Se utiliza habitualmente como sal sódica (valproato

sódico) que es soluble en agua, pero puede utilizarse también como ácido (ácido valproico).

Tiene un amplio espectro antiepiléptico, y resulta eficaz en las crisis focales, en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en las ausencias y en las mioclonías, en las crisis atónicas y en los espasmos epilépticos (v. tabla 29-2), así como en el tratamiento del estado de mal convulsivo y no convulsivo. También es eficaz en el tratamiento del trastorno bipolar, de la migraña y del dolor neuropático.

Su amplio espectro antiepiléptico se atribuye a sus múltiples mecanismos de acción. El principal es el aumento de la concentración cerebral de GABA por aumento de su síntesis (por estímulo de la ácido glutámico descarboxilasa), disminución de su degradación (por inhibición de la ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa) y aumento de su liberación. Sin embargo, no empeora las ausencias y mioclonías, lo que se atribuye a que aumenta la concentración de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis; también bloquea la vía caudado-tálamo-cortical implicada en la generalización de las descargas, tanto de baja como de alta frecuencia.

Reduce la liberación de ácido aspártico (pero no de ácido glutámico), lo que se corresponde con su efecto anticonvulsivante (especialmente antimioclónico) mejor que el aumento del tono gabaérgico. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, pero no en el hipocampo. Inhibe los canales de calcio T, pero no en el tálamo, por lo que no está claro si justifica su efecto antiausencias. El ácido valproico tiene efectos inmediatos (p. ej., en el tratamiento del estado de mal epiléptico), y efectos diferidos que permiten administrarlo en una o dos tomas al día a pesar de su corta semivida.

1.2. Características farmacocinéticas

Se especifican en la tabla 29-3. Su absorción es completa pero puede ser lenta, por lo que en administraciones urgentes debe administrarse por vía intravenosa. La solución oral se puede utilizar ocasionalmente para administración rectal.

Su volumen de distribución es de unos 0,25 L/kg, por lo que se debe administrar una dosis inicial de 20 mg/kg para alcanzar una concentración plasmática diana de unos 80 mg/L. Se une de forma importante a la albúmina, pero esta unión es saturable (disminuye del 95% a concentraciones de 50 mg/L al 85% a concentraciones de 100 mg/L), lo que provoca una cinética dependiente de la dosis de tipo decreciente (fig. 29-4). Su concentración en el cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR) y leche es más baja que en el plasma. Se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ = 6 a 18 h) principalmente por metabolismo (> 95%), por glucuronidación mediante la UGT2B7 y β-oxidación hepáticas y menos por oxidación mediante el CYP2C9, CYP2C19 y CYP2A6. Algunos de sus metabolitos se han relacionado con los efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o con los efectos hepatotóxico y teratógeno (4-en-valproico).

1.3. Reacciones adversas

Su tolerabilidad es intermedia (tabla 29-4). Al comienzo del tratamiento puede producir alteraciones gastrointestinales, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos digestivos (dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento), aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación. El temblor puede acentuarse al asociarlo con lamotrigina. La sedación es más acusada cuando se asocia con fármacos depresores del SNC (benzodiazepinas y fenobarbital).

Ocasionalmente, puede producir encefalopatía (en asociación con fenobarbital), trombopenia, hepatotoxicidad (más frecuente en niños menores de 2 años y en politerapia) y pancreatitis. En mujeres, puede producir hiperandrogenismo, alopecia, trastornos menstruales y quistes de ovario. En el embarazo tiene mayor riesgo teratógeno que la carbamazepina, la lamotrigina o los niños de madres epilépticas sin medicación; produce alteraciones del tubo neural, por lo que, si se utiliza durante el embarazo, se debe administrar a las madres ácido fólico periconcepcional; además, los niños expuestos al ácido valproico durante el embarazo presentan alteraciones cognitivas y del lenguaje, por lo que el ácido valproico debe evitarse en las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

1.4. Interacciones

Inhibe CYP2C9, la glucuronidación y la epóxido-hidroxilación. Sus interacciones con otros antiepilépticos se señalan en la tabla 29-5. El valproato no tiene los efectos inductores de carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, por lo que no reduce la eficacia de otros fármacos, como los anticonceptivos orales, los antineoplásicos, la ciclosporina o los corticoides, pero puede inhibir el metabolismo y aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos antineoplásicos.

1.5. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizado en niños y adultos, en monoterapia y en asociación, para el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas y secundarias, así como de las focales. Por su eficacia y amplio espectro es de elección en las epilepsias generalizadas idiopáticas y en el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y adultos (tabla 29-6). Su eficacia es similar a la del fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis focales, es tan eficaz como la etosuximida en las ausencias y es el más eficaz de los de primera y segunda generación en las mioclonías. El valproato por vía i.v. es útil en el tratamiento del estado de mal epiléptico convulsivo y no convulsivo; el efecto es rápido, no afecta al sensorio y puede administrarse con mayor rapidez que la fenitoína. Está autorizado en la manía y en el trastorno bipolar. Está contraindicado en pacientes con hepatopatía actual o previa y en la porfiria.

El intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas es de 50 a 100 mg/L; en las epilepsias generalizadas idiopáticas suelen ser eficaces concentraciones plasmáticas de 50 mg/L, mientras que en las epilepsias focales pueden necesitarse niveles por encima de 75 mg/L, que no suelen alcanzarse cuando se asocia el valproato a fármacos inductores; en pacientes resistentes al tratamiento pueden necesitarse niveles de hasta 150 mg/L, pero concentraciones superiores a 100 mg/L pueden producir efectos tóxicos, como temblor y somnolencia. Se presenta en solución oral, comprimidos gastrorresistentes, comprimidos crono e inyectables.

2. Benzodiazepinas

Su farmacología fundamental se ha explicado en el capítulo 27. En epilepsia suelen utilizarse el **diazepam, clonazepam, lorazepam** y **midazolam** para el tratamiento agudo de las convulsiones o del estado de mal epiléptico, y el **clobazam** y el clonazepam como coadyuvantes en el tratamiento crónico.

El espectro antiepiléptico es amplio, ya que son eficaces en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis focales, así como en las ausencias y mioclonías, aunque por vía i.v. pueden inducir crisis tónicas en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (v. tabla 29-2). Son eficaces en el estado de mal convulsivo y no convulsivo. Su eficacia como antiepilépticos a largo plazo está limitada por el desarrollo de tolerancia. Su principal mecanismo de acción es facilitar la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$ (v. apartado I, 2). Las benzodiazepinas mejoran las ausencias porque aumentan el tono $GABA_A$ en las neuronas reticulares (lo que disminuye su efecto sobre las tálamo-corticales y, por lo tanto, su sincronización), pero no en el resto del tálamo como el fenobarbital. Este efecto selectivo podría deberse a su acción sobre las subunidades α_3 que se expresan de forma selectiva en dicho núcleo. A las concentraciones elevadas que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal, las benzodiazepinas pueden inhibir canales de sodio y canales de calcio N y P/Q dependientes de voltaje que reducen la liberación de neurotransmisores.

Las características farmacocinéticas de las benzodiazepinas se resumen en la tabla 27-1 y sus vías metabólicas en la figura 27-5. Las del clonazepam y del clobazam se resumen en la tabla 29-3. El diazepam se metaboliza a nordiazepam, cuyos efectos son similares a los del diazepam y se suman

Tabla 29-3 Características farmacocinéticas de los antiepilépticos

	CBZ	CLB	CZP	ESL	ESM	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	RTG	TGB	TPM	VPA	ZNS
Tipo de cinética	TD	L	L	L	L	DDD	L	L	L	L	L	L	DDC	L	L	L	DDD	L
Vías de administración	O	O	O, s, i.v.	O, s	O, s	O	O, s, i.v.	O, s, i.v.	O	O, s	O, i.v., i.m.	O	O, i.v.	O	O	O	O, s, i.v., r	O
Absorción																		
f (%)	75-85	>90	>90	>90	>90	35-60	100	>90	>95	>95 (OXC)	>90	>90	>95	60	>95	80-95	>95	>95
$t_{máx}$ *(h)*	4-12	1-4	1-4	2-3	1-4	2-3	1-4	1-3	1-3	3-5 (H)	1-4	1	3-12	1-1,5	1-2	1-4	1-8	4-7
Distribución																		
Vd (L/kg)	0,9-1,4	0,7-2,2	1,5-4,4	2,7	0,7	0,7-1	0,6-0,7	0,5-0,7	1-1,3	0,8 (H)	0,6-1	0,6	0,6-1	2-3	1	0,6-1	0,1-0,3	1,2-1,8
Unión a proteínas (%)	75	85	80-90	<40	<5	0	<15?	<5	55	40 (H)	50	0	90	<80%	96	<15	70-95	30-60
Feto/madre libre	1				1	1,7-2,1		1	1	1 (H)	1		1			1	1,2-3	0,9
Leche/plasma	0,1-0,3				0,8-1	0,7-1,3		0,8-3,1	0,4-0,8	0,5 (H)	0,3-0,5		0,1-0,6			0,7-1,1	0,01-0,1	0,9
Eliminación																		
Modificaciones				*		*	*, **	*	**	*		*		*, **	**	*		
Mecanismo principal	Oxidación	Oxidación	Reducción	Renal + glucur	Oxidación	Renal	Renal + Oxid	Renal	Glucuronidación	Red. (OXC) Glucur (H)	Oxid + renal	Renal	Oxidación	Renal + acetil + glucur	Oxidación	Renal + oxid	Oxid + glucur	Acetil + oxid + glucur
Renal inalterado	<1			60	20	100	40	66	10	50	25	100	<5	20-30	<2	60	<5	30
Metabolismo por CYP (%)	65			No	65	No	30	No	¿?	>95% (OXC)	30	No	90		>30	>15	10	50
Metabolismo por UGT (%)	15			40	No	No		No	70**	50	No	No	No	¿?	No	¿?	50	Sí

Otros metabolismos	Poco			Poco	Poco	No		Hidrólisis eritrocitaria	Poco	¿?	20 (glucosid)	No	Poco		¿?	¿?	40 (β-oxid)	20 (acetil)
Metabolitos activos	Sí (epoxi CBZ)	Sí (desmetil CLB)	No	No	No	No	No	No	No	Sí (H)	No	No	No	No?	No	No	No	No
Metabolitos tóxicos													Arene-óxidos				2-en-VPA y 4-en-VPA	
Semivida (horas)	10-40	10-30	20-40	9-20	30-60	5-9	12-16	6-8	15-60	8-15 (H)	50-120	6	15-120	6-10	2-8	12-30	6-18	25-70
Tss (días)	20-30		6	2-4	7	2	3-4	2	3-10	2 (H)	15-20	2	15-20	2-3	1-2	3-5	3	15
N.° de tomas/día	2-3	1-2	2-3	1	2-3	2-3	2	2	1-2	2-3	1	2-3	1-2	3	2-4	2	2	2
Interacciones farmacocinéticas																		
Es influida	Sí ↓	—	—	Sí	Sí ↓	No	No?	No	Sí ↓↑	Sí (H)	Sí ↑	No	Sí	Sí?	Sí ↓	Sí ↑	Sí ↓	Sí ↓
Influye	Sí	—	—	Sí?	No	No	No	No	No	Sí (H)	Sí	No	Sí	No	No	¿No?	Sí	No
Reduce anticonceptivos	Sí	—	—	Sí	—	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	—	—
Intervalo óptimo (mg/L)																		
	4-8 (12)	—	0,02-0,1	5-35?	40-80 (150)	5-10 (20)?	10-20?	8-26?	5-10 (15)?	10-25 (40)? (H)	15-25 (40)	3-8?	5-15 (25)	—	20-100?	3-5 (15)?	50-100 (150)	10-30 (40)?

CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ESL: acetato de eslicarbazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; H: hidroxicarbazepina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PGB: pregabalina; RTG: retigabina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato sódico; ZNS: zonisamida. Tipo de cinética: L: lineal; DDC: dosis dependiente creciente (su semivida aumenta con el nivel sérico); DDD: dosis dependiente decreciente; TD: tiempo dependiente (su semivida disminuye tras dosis múltiples por autoinducción); O: oral; s: solución o suspensión oral; i.v.: intravenosa; i.m.: intramuscular; f: fracción biodisponible; $t_{máx}$: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; ↓: semivida disminuye en presencia de inductores; ↑: semivida aumenta en presencia de inhibidores; *: su eliminación está reducida en ancianos y enfermos renales; **: su eliminación está reducida en enfermos hepáticos.
Modificado de Armijo y Herranz, 2007 y de Johannessen et al., 2010.

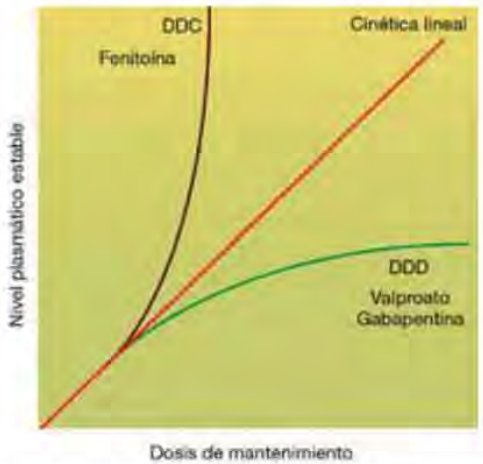


Figura 29-4 Relación entre la dosis de mantenimiento y el nivel estable para los antiepilépticos con cinética lineal, como el clonazepam, con cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo creciente (DDC), como la fenitoína, y con cinética no lineal dependiente de la dosis de tipo decreciente (DDD), como la gabapentina y el valproato.

a los de este. El clonazepam se metaboliza a metilclonazepam, que es inactivo. El clobazam se metaboliza a desmetilclobazam, que es activo y alcanza concentraciones ocho veces mayores que las de clobazam, por lo que los efectos dependen principalmente de este metabolito. La semivida de eliminación del clonazepam es de 20 a 40 h y la del clobazam de 10 a 30 h, lo que permite administrarlos en dos tomas al día.

El diazepam por vía i.v. no suele producir depresión respiratoria, salvo cuando se inyecta muy rápidamente o se ha administrado previamente fenobarbital u otros depresores del SNC. La tolerabilidad de clobazam y clonazepam se considera intermedia (v. tabla 29-5). Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia y cansancio, que se evitan utilizando dosis bajas; puede observarse incoordinación muscular, hipotonía, ataxia y disartria y, en niños, hipersalivación y broncorrea. Producen también alteraciones cognitivas que, en los niños, afectan al desarrollo psicomotor y al rendimiento escolar. En tratamientos crónicos se desarrolla tolerancia. Las benzodiazepinas no tienen interacciones farmacocinéticas importantes sobre otros fármacos, pero la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital pueden reducir sus concentraciones plasmáticas. Las benzodiazepinas potencian los efectos sedantes de otros fármacos, como el fenobarbital y el valproato.

Su utilización se detalla en el apartado IV. La principal indicación es el tratamiento agudo de un estado de mal epiléptico, crisis prolongadas, epilepsia alcohólica, convulsiones neonatales y prevención de las convulsiones febriles. El diazepam se presenta en comprimidos, inyectables y microenema rectal, el clonazepam en comprimidos, gotas e inyectables, y el clobazam

Tabla 29-4 Efectos adversos de los antiepilépticos

	CBZ	CLB	ESM	GBP	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	TGB	TPM	VPA	ZNS
Efectos adversos iniciales														
Somnolencia		++		+	+	+		++	+		++	++		++
Mareo		++	+	+	+	+	++			++	++	++		+
Gastrointestinales	+		++	+?	+'		+						+	+
Hepatotoxicidad													+	
Hipersensibilidad	+		+			+	+	+		+		+		+
Exantema	+					+	+		+	+				
Agravamiento de crisis	+	+	+?	+		+?			+	+	+			
Efectos adversos tardíos														
Sedación		++	+					++				+?		
Encefalopatía										+			+	
Depresión			+					+		+	+			
Trastornos de la conducta					+			++		+	+	++		+
Episodios psicóticos	+?		++	+	+?			+?		+?	+?	+?	+?	
Leucopenia	++		+				+?	+		+				
Anemia aplásica	+		+					+		+				
Trombopenia													++	
Anemia megaloblástica	+?							+		+				
Pancreatitis				+?									+	
Nefrolitiasis												+?		+
Osteoporosis	+?							+		+			+?	

Tabla 29-4 Efectos adversos de los antiepilépticos *(cont.)*

	CBZ	CLB	ESM	GBP	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	TGB	TPM	VPA	ZNS
Hiponatremia	+?						+							
Aumento de peso	+			+					++				+	+
Disminución de peso												+		
Alteraciones cognitivas	+	+						++		+		+		+
Teratogenicidad													++	
Índice global	9	8	10	5	3	4	6	14	4	13	7	9	9	9

CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PGB: pregabalina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato sódico; ZNS: zonisamida.
Tomado de Elger y Schmidt, 2008.

Tabla 29-5 Interacciones farmacocinéticas entre antiepilépticos

Antiepiléptico añadido	Efecto sobre el nivel plasmático estable del antiepiléptico basal														
	CBZ	ESL	ESM	GBP	LCM	LEV	LTG	OHC	PB	PGB	PHT	RTG	TGB	TPM	VPA	ZNS
CBZ	—	↓	↓↓	Ø	Ø	↓?	↓↓	↓	Ø	Ø	↑↑, ↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
ESL	Ø	—	?	Ø	?	Ø	↓?	—	Ø	?	↑	?	?	↓	Ø	?
ESM	Ø	?	—	Ø	?	Ø	Ø	Ø	Ø	?	Ø	?	?	?	↓	?
GBP	Ø	?	Ø	—	?	Ø	?	Ø	Ø	?	↑?	?	?	Ø	Ø	?
LCM	Ø	?	?	Ø	—	Ø	Ø	↓?	Ø	?	Ø	?	?	Ø	Ø	Ø
LEV	Ø	?	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø	Ø	↑?	?	?	?	Ø	?
LTG	Ø, ↑E?	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	—	Ø	Ø	Ø	Ø	↑?	?	Ø	↓	Ø
OXC	↓, ↑E	—	Ø	?	?	↓	↓	—	↑	?	↑↑	?	?	↓	Ø	?
PB	↓↓	↓?	↓↓	Ø	↓	↓?	↓↓	↓	—	Ø	↑, ↓↓	?	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
PGB	Ø	?	?	?	?	Ø	Ø	?	Ø	—	Ø	?	Ø	Ø	Ø	?
PHT	↓↓	↓	↓↓	Ø	↓?	↓?	↓↓	↓	↑	Ø	—	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
RTG	Ø	?	?	Ø	?	Ø	↑?	Ø?	Ø	Ø	Ø	—	?	Ø	Ø	Ø
TGB	Ø	?	Ø	?	?	?	?	?	Ø	Ø	Ø	?	—	?	Ø, ↓?	?
TPM	Ø	?	¿?	?	?	Ø	Ø	Ø	Ø	?	↑	Ø	?	—	Ø, ↓	?
VPA	Ø, ↑E	?	↓, ↑	Ø	Ø	Ø	↑↑	Ø	↑↑	Ø	Ø, #	Ø	Ø, #	↓?	—	↓, #
ZNS	Ø, ↓	?	¿?	?	?	?	Ø	?	Ø	?	↑?	?	?	?	Ø	—

CBZ: carbamazepina; ESL: acetato de eslicarbazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OHC: hidroxicarbazepina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PGB: pregabalina; RTG: retigabina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato sódico; ZNS: zonisamida. Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de la dosis y/o monitorización de los niveles séricos. Ø: sin cambios; ↑E: aumenta la 10,11-epoxi-CBZ; #: aumenta la PHT y la TGB libre; ?: no hay datos o no son concluyentes. La oxcarbazepina se metaboliza a S,R-hidroxicarbazepina y el acetato de eslicarbazepina se metaboliza a S-hidroxicarbazepina.
Modificado de Armijo y Herranz, 2007, y de Johannessen et al., 2010.

Tabla 29-6 Selección de antiepilépticos por tipo de epilepsia

Tipo de epilepsia	Monoterapia primera elección	Monoterapia segunda elección	Coadyuvantes primera elección	Coadyuvantes segunda elección	Contraindicados
A. Crisis focales (niños y adultos)					
	Carbamazepina Lamotrigina	Levetiracetam*** Oxcarbazepina* Valproato	Carbamazepina Clobazam Gabapentina* Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbazepina* Topiramato Valproato	Eslicarbazepina*** Fenitoína Fenobarbital Lacosamida*** Pregabalina*** Retigabina*** Tiagabina** Vigabatrina Zonisamida***	Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo. Retigabina solo si otros tratamientos han sido ineficaces o mal tolerados
B. Crisis generalizadas (niños y adultos)					
Convulsiones tonicoclónicas generalizadas	Valproato	Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbazepina*	Clobazam Lamotrigina Levetiracetam** Topiramato Valproato		Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo La lamotrigina empeora las mioclonías Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Ausencias	Etosuximida Valproato	Lamotrigina	Etosuximida Lamotrigina Valproato	Clobazam Clonazepam Levetiracetam** Topiramato Zonisamida	La etosuximida puede empeorar las convulsiones tonicoclónicas generalizadas Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Crisis mioclónicas	Valproato	Levetiracetam*** Topiramato*	Levetiracetam** Valproato Topiramato	Clobazam Clonazepam Zonisamida***	Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías El topiramato es peor tolerado que el levetiracetam y el valproato
Crisis tónicas o atónicas	Valproato	Lamotrigina	Rufinamida Topiramato		Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo Carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Espasmos epilépticos	Prednisolona o tetracosáctido Vigabatrina	Prednisolona o tetracosáctido Vigabatrina			La vigabatrina es de elección en la esclerosis tuberosa

C. Epilepsias y síndromes epilépticos					
Epilepsias focales (niños y adultos)	Carbamazepina Lamotrigina	Levetiracetam*** Oxcarbazepina* Valproato	Carbamazepina Clobazam Gabapentina* Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbazepina* Topiramato Valproato	Eslicarbazepina*** Fenitoína Fenobarbital Lacosamida*** Pregabalina*** Retigabina*** Tiagabina** Vigabatrina Zonisamida***	Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo. Retigabina solo si otros tratamientos han sido ineficaces o mal tolerados
Epilepsia generalizada idiopática con diferentes crisis (niños y adultos)	Valproato	Lamotrigina Topiramato*[2]	Lamotrigina Levetiracetam** Topiramato Valproato	Clobazam Clonazepam Zonisamida***	Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo La lamotrigina empeora las mioclonías [2]Es peor tolerado que lamotrigina y valproato Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Epilepsia generalizada idiopática con solo convulsiones tonicoclónicas (niños y adultos)	Lamotrigina Valproato	Carbamazepina Oxcarbazepina*	Clobazam Lamotrigina Levetiracetam** Valproato		Evitar el valproato si hay posibilidad de embarazo La lamotrigina empeora las mioclonías Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Epilepsia ausencia	Etosuximida[3] Valproato	Lamotrigina	Etosuximida Lamotrigina Valproato		[3]Empeora las convulsiones tonicoclónicas generalizadas Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina empeoran ausencias y mioclonías
Epilepsia mioclónica juvenil (niños y adultos)	Valproato	Lamotrigina Levetiracetam*** Topiramato*	Lamotrigina Levetiracetam** Topiramato Valproato	Clobazam Clonazepam Zonisamida***	El valproato si hay posibilidad de embarazo La lamotrigina empeora las mioclonías Es peor tolerado que lamotrigina, levetiracetam y valproato Carbamazepina, gabapentina, fenitoína, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la infancia) en niños y adultos	Valproato Topiramato*	Valproato Topiramato*	Clobazam Estiripentol		Evitar carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina
Síndrome de Lennox-Gastaut (niños y adultos)	Valproato		Lamotrigina	Rufinamida Topiramato	El valproato, si hay posibilidad de embarazo Evitar carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina
Síndrome de West	Prednisolona o tetracosáctido Vigabatrina	Prednisolona o tetracosáctido Vigabatrina			La vigabatrina es de elección en la esclerosis tuberosa

(Continúa)

Tabla 29-6 Selección de antiepilépticos por tipo de epilepsia *(cont.)*

Tipo de epilepsia	Monoterapia primera elección	Monoterapia segunda elección	Coadyuvantes primera elección	Coadyuvantes segunda elección	Contraindicados
D. Situaciones agudas					
Convulsiones prolongadas fuera del hospital	Midazolam bucal**** Diazepam rectal				
Estado de mal epiléptico convulsivo (niños y adultos)	Lorazepam i.v.**** Diazepam i.v.	Fenitoína i.v. Fenobarbital i.v. Midazolam i.v. Propofol i.v. en adultos Tiopental i.v.	Fenitoína i.v.		
Estado de mal epiléptico no convulsivo con crisis focales complejas*****	VPA i.v. Lorazepam i.v.**** Diazepam i.v.	Fenitoína i.v.			
Estado de mal no convulsivo con ausencias*****	Midazolam bucal**** Diazepam rectal Lorazepam i.v.**** Diazepam i.v. Valproato i.v.	Levetiracetam i.v.			

*autorizado en mayores de 6 años; **: autorizado en mayores de 12 años; ***: autorizado en adultos; ****: no están comercializados en España; *****: Tomado de Shorvon et al., 2008. Modificado de la guía NICE de 2004: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG020NICEguideline actualizada a 2012 en http://guidance.nice.org.uk/CG137/Guidance/pdf/English.

en comprimidos. En medio extrahospitalario se puede utilizar el midazolam bucal —pendiente de comercializar en España— o bien el diazepam rectal. En medio hospitalario se utiliza el diazepam o clonazepam en inyección i.v. lenta; como su acción es muy breve, para conseguir un efecto más prolongado deben administrarse dosis múltiples o infusión continua.

En el tratamiento crónico de la epilepsia, el clobazam se utiliza como coadyuvante de otros antiepilépticos en niños y adultos con crisis focales, crisis tonicoclónicas generalizadas, ausencias y mioclonías, así como en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet. El clonazepam se utiliza como coadyuvante de otros fármacos (con frecuencia, el valproato) en el tratamiento de algunas epilepsias generalizadas idiopáticas con mioclonías y ausencias y, ocasionalmente, ha producido estado de mal de ausencias. Debe recordarse que suele desarrollarse tolerancia a su efecto antiepiléptico en la mayoría de los pacientes a partir de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunos casos la eficacia persiste durante 1 año.

3. Carbamazepina

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La *carbamazepina* es un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina y con la eslicarbazepina y oxcarbazepina (v. fig. 29-2). Es un antiepiléptico de espectro reducido, eficaz en las crisis focales (parciales, complejas y tonicoclónicas generalizadas) y en las convulsiones tonicoclónicas de las epilepsias generalizadas idiopáticas, pero puede empeorar las ausencias típicas y atípicas, así como las mioclonías. También es eficaz en la neuralgia del trigémino y otros dolores neuropáticos, en el tratamiento de la manía y en la profilaxis del trastorno bipolar. El mecanismo principal de acción de la carbamazepina y de su metabolito activo, la 10,11-epoxi-carbamazepina, es la inhibición de la entrada de sodio prolongando la inactivación rápida, lo que bloquea de forma selectiva las descargas de alta frecuencia de los PDS y la propagación de las descargas. Inhibe más las descargas paroxísticas que la transmisión fisiológica, por lo que interfiere poco con las funciones cognitivas y no tiene acción sedante. A dosis altas, la inhibición de canales de sodio presinápticos reduce la entrada de calcio e inhibe la liberación de neurotransmisores excitadores como el ácido glutámico.

3.2. Características farmacocinéticas

Vienen señaladas en la tabla 29-3. Se metaboliza en más de un 95% en el microsoma hepático mediante CYP3A4 y, en menor proporción, CYP2C8, CYP1A2 y CYP2C19. Provoca autoinducción enzimática que reduce su $t_{1/2}$ de 30 h tras una dosis a 15 h a las 2 semanas de tratamiento. Se metaboliza a 10,11-epoxi-carbamazepina, que tiene efectos terapéuticos y tóxicos similares; la concentración sérica del metabolito es el 30% de la de la carbamazepina, pero puede llegar al 80% cuando se asocia con antiepilépticos inductores como la fenitoína.

3.3. Reacciones adversas

La tolerabilidad es intermedia (v. tabla 29-4). Los efectos adversos iniciales son menos frecuentes cuando se instaura el tratamiento de forma gradual y a dosis moderadas, y suelen desaparecer con el tiempo. Las reacciones adversas que suelen observarse con concentraciones plasmáticas elevadas son mareos, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos y astenia. Los efectos adversos pueden requerir administrarla en tres tomas; los preparados de liberación sostenida permiten darla en dos con mejor tolerabilidad, pero no están comercializados en España.

Puede producir también secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia, que deberán vigilarse en ancianos y enfermos renales, así como prolongación del espacio PR del ECG. Su efecto teratógeno es bajo, similar al de los hijos de madres epilépticas sin medicación y al de la lamotrigina, e inferior al del valproato. Aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido; para evitarlo debe administrarse vitamina K a la madre en las dos últimas semanas del embarazo y al recién nacido en el momento del parto. En el 5-15% de los pacientes pueden observarse exantemas que, en la mitad de los casos, responden a los corticoides y no requieren la suspensión del fármaco; en el 10% puede observarse leucopenia asintomática y en un porcentaje más alto de pacientes, alteraciones de las transaminasas hepáticas que no requieren la supresión de la medicación. Puede producir reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica. De forma excepcional se ha observado anemia aplásica y reacciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, que requieren la supresión de la medicación.

3.4. Interacciones

Induce el CYP3A4, la glucuronidación y la epóxido-hidroxilación, e induce o inhibe el CYP2C. Como consecuencia, induce el metabolismo de otros fármacos y viceversa, su metabolismo puede ser inducido (v. tabla 29-3). Las interacciones con otros antiepilépticos se señalan en la tabla 29-5. En cuanto a las interacciones con otros fármacos, los antagonistas del calcio, la cimetidina, la isoniazida y los macrólidos aumentan las concentraciones de carbamazepina, mientras que la carbamazepina reduce las de anticonceptivos orales, antineoplásicos, ciclosporina, corticoides y psicofármacos. La supresión de la carbamazepina en un paciente con anticoagulantes puede provocar hemorragia.

3.5. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizada en niños y adultos en monoterapia y como coadyuvante de otros antiepilépticos para las crisis focales (en la que se considera de elección) y la epilepsia generalizada idiopática con solo convulsiones tonicoclónicas (de segunda opción tras valproato y lamotrigina) ya que puede empeorar las ausencias y mioclonías (v. tabla 29-6). La carbamazepina está también autorizada para el tratamiento agudo de la manía y en la prevención de las fases depresivas del trastorno bipolar, en el tratamiento crónico de la neuralgia del trigémino y de otras neuropatías y en el síndrome de deshabituación al alcohol. Está contraindicada cuando hay depresión de la médula ósea, en la porfiria y cuando hay bloqueo A-V.

Las concentraciones plasmáticas óptimas son de 4 a 8 mg/L en muestras extraídas antes de la primera dosis de la mañana, pero cuando la carbamazepina se utiliza como primera opción de tratamiento pueden ser suficientes valores de 2 mg/L, mientras que hay pacientes resistentes que pueden requerir concentraciones de 8 a 12 mg/L en monoterapia (en politerapia son difíciles de alcanzar y no suelen tolerarse valores por encima de 8 mg/L).

4. Eslicarbazepina, acetato

Es el S-enantiómero activo de la hidroxicarbazepina, la cual a su vez es metabolito activo de la oxcarbazepina; a él se debe la mayor parte de su actividad anticonvulsiva. Por tanto, sus efectos, mecanismo de acción, características farmacocinéticas e interacciones son similares a las de la oxcarbazepina.

Es eficaz frente a las crisis parciales. Inhibe canales de sodio prolongando su inactivación rápida, las descargas de frecuencia rápida y la propagación de las descargas. Este efecto reduce la liberación de glutámico, pero no está clara su contribución al efecto anticonvulsivo.

Se absorbe de forma rápida y completa (v. tabla 29-3) y pasa rápidamente a S-hidroxicarbazepina. Su $t_{1/2}$ es de 9-20 h, por lo que se administra en una toma al día. Se elimina por el riñón en forma inalterada en un 60% y se glucuroniza en el otro 40% pasando en cantidades mínimas a otros metabolitos. Los inductores como la fenitoína reducen sus concentraciones plasmáticas por inducir su glucuronidación. Influye poco sobre otros fármacos, pero su ligera inhibición del CYP2C9 y CYP2C19 aumenta las concentraciones de fenitoína. Es inductor del CYP3A4 y las UGT y reduce ligeramente las concentraciones de topiramato. No afecta el metabolismo de otros fármacos como la metformina, la digoxina o la R-warfarina, pero induce el metabolismo de los anticonceptivos orales.

Sus efectos adversos más frecuentes son los neurotóxicos característicos de los inhibidores de canales de sodio: mareos, somnolencia, cefalea, náuseas, alteraciones visuales y ataxia que se incrementan con la dosis. Puede producir hiponatremia y alargamiento del espacio PR del ECG.

Está autorizado en adultos como coadyuvante de otros antiepilépticos en el tratamiento de las crisis focales. No es recomendable su asociación con otros inhibidores de canales de sodio porque potencia su neurotoxicidad; debe evitarse su asociación con oxcarbazepina porque ambas pasan en el organismo a hidroxicarbazepina. Está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previa a carbamazepina u oxcarbazepina. Su eliminación está reducida en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal y no se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min. Debe vigilarse el sodio en pacientes con riesgo de hiponatremia y utilizarse con precaución en pacientes con bloqueo A-V.

5. Etosuximida

Es una succinimida cuyo espectro antiepiléptico se reduce a las ausencias típicas y algunas mioclonías. Su efecto antiausencias se atribuye a que inhibe los canales T de calcio en el tálamo. La farmacocinética se resume en la tabla 29-3. No se une a proteínas y su concentración en el cerebro, LCR, saliva y leche es similar a la del plasma. Se elimina lentamente ($t_{1/2}$ = 60 h), principalmente por metabolismo a través del CYP3A4. Su tolerabilidad es intermedia (v. tabla 29-4). Al comienzo del tratamiento pueden observarse alteraciones digestivas y somnolencia, por lo que es conveniente instaurarlo de forma gradual. Las reacciones adversas más frecuentes a dosis altas son las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos e hipo) y la somnolencia; ocasionalmente se han descrito lupus y eritema multiforme, y depresión de la médula ósea. Las concentraciones de etosuximida pueden ser reducidas por la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital; el valproato puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etosuximida y el alcohol puede aumentar sus efectos sedantes. Es igual de eficaz que el valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con ausencias, pero puede desencadenar convulsiones tonicoclónicas generalizadas en algunos pacientes, por lo que se prefiere el valproato o la lamotrigina por su amplio espectro. Puede ser útil en asociación con valproato en pacientes con ausencias típicas resistentes a este (v. tabla 29-6).

6. Fenitoína

6.1. Propiedades farmacológicas y mecanismo de acción

La estructura de la fenitoína es similar a la del fenobarbital (v. fig. 29-2). Su espectro antiepiléptico es similar al de la carbamazepina y más limitado que el del valproato: es eficaz en las crisis focales y en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pero puede empeorar las ausencias y mioclonías (v. tabla 29-2). También es eficaz en el tratamiento del estado de mal convulsivo, la prevención de las convulsiones agudas tras lesiones cerebrales, la migraña, la neuralgia del trigémino, las miotonías y el tratamiento agudo de algunas arritmias.

Inhibe los canales de sodio, prolongando la inactivación rápida y bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Como la carbamazepina, afecta más a las neuronas normales que propagan las descargas que a las del foco epiléptico, y a las que descargan anormalmente más que a la transmisión normal, careciendo de acción sedante. Reduce la liberación de ácido glutámico, quizá porque inhiba canales de sodio presinápticos o bloquee canales de calcio N y P/Q que inhiben la liberación de neurotransmisores. Actúa más en la corteza cerebral que en el diencéfalo. La fenitoína puede producir convulsiones tonicoclónicas a dosis altas, atribuidas a inhibición de los canales de sodio en interneuronas inhibidoras (que aumenta la excitabilidad) y a disminución de la corriente de potasio (v. mecanismos generales de acción).

6.2. Características farmacocinéticas

Quedan señaladas en la tabla 29-3. La absorción oral de la fenitoína es completa pero lenta, por lo que en situaciones urgentes se debe administrar por vía i.v. Los alimentos aumentan su absorción, mientras que la nutrición enteral (cuando se administra por sonda nasogástrica) suele reducirla. Por vía i.v. puede precipitar (especialmente cuando se administra en suero glucosado) y producir irritación local e hipotensión atribuida al disolvente propilenglicol. Debido a su volumen de distribución, hace falta una dosis inicial de unos 20 mg/kg para alcanzar un nivel diana de 20 mg/L (v. tabla 29-3). Se elimina casi totalmente por hidroxilación microsomal a través del CYP2C9 y, en menor proporción, del CYP2C19 y CYP2C8.

Su metabolismo se satura con concentraciones por encima de 10 mg/L, dando lugar a una cinética dependiente de la dosis, creciente, de tipo Michaelis-Menten (v. fig. 29-4). En consecuencia, cuando se utilizan dosis de mantenimiento elevadas se alcanzan concentraciones plasmáticas estables mayores de las esperadas con riesgo de toxicidad. Además, se alarga la semivida de eliminación (desde 15 h a dosis bajas a 120 h a dosis altas), por lo que tarda más tiempo en alcanzarse el nivel estable, o en eliminarse en caso de intoxicación. No tiene metabolitos activos, pero sus efectos de hipersensibilidad se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos.

6.3. Reacciones adversas

Se considera mal tolerada (v. tabla 29-4) ya que, aunque suele ser mejor tolerada que la carbamazepina o el valproato al comienzo del tratamiento, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos, sobre todo en niños, mujeres y ancianos. Las reacciones adversas dependientes de la dosis son similares a las de los inhibidores de canales de sodio. Se observan con concentraciones plasmáticas superiores a 20 mg/L y son, de menor a mayor intensidad: nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatía con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican la conducta y la conciencia, coma y convulsiones. También pueden observarse otros efectos peor relacionados con la dosis: movimientos anormales, neuropatía subclínica, hipertricosis, hiperplasia gingival, trastornos del tejido conjuntivo, hipocalcemia y depleción de ácido fólico. La fenitoína aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido, lo que exige administrar vitamina K a la madre en las dos últimas semanas del embarazo y al recién nacido en el momento del parto. En el anciano es más frecuente que produzca ideas delirantes y demencia. Con cierta frecuencia puede producir exantema y elevación de las transaminasas y, de forma ocasional, reacciones idiosincrásicas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, reacciones tipo lupus y anemia megaloblástica.

6.4. Interacciones

La fenitoína induce el CYP2C y el CYP3A, la glucuronidación y la epóxido hidroxilación, e inhibe el CYP2C9. Produce numerosas interacciones clínicamente relevantes que reducen la eficacia de otros antiepilépticos y de otros fármacos. Las interacciones con otros antiepilépticos se indican en la tabla 29-5. Con respecto a las interacciones con otros fármacos, induce el metabolismo y puede producir ineficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, antineoplásicos, corticoides o anticoagulantes orales; de hecho, la supresión de la fenitoína en un paciente con anticoagulantes orales puede provocar una hemorragia. A su vez, las concentraciones de fenitoína son reducidas por la rifampicina y el ácido fólico, y aumentadas por numerosos fármacos, como amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida u omeprazol. El alcohol de forma aguda puede aumentar la concentración de fenitoína, pero su ingesta crónica la reduce.

6.5. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizada en niños y adultos para el tratamiento en monoterapia o en asociación con otros antiepilépticos en el tratamiento del estado de mal convulsivo, y en el tratamiento de las epilepsias focales y de las epilepsias generalizadas idiopáticas con crisis tonicoclónicas.

Ha sido sustituida como primera opción de tratamiento por otros antiepilépticos más seguros en numerosas otras indicaciones (v. tabla 29-6). En pacientes con traumatismo craneoencefálico, neuroquirúrgicos o con accidentes cerebrovasculares se puede administrar los primeros días para evitar las convulsiones que puedan aparecer de forma aguda; sin embargo, la fenitoína no evita la epileptogénesis, por lo que no previene el desarrollo posterior de epilepsia. También está autorizada para el tratamiento agudo de algunas arritmias.

El tratamiento con fenitoína debe controlarse mediante la monitorización de sus concentraciones plasmáticas. El intervalo óptimo es de 10 a 20 mg/L, pero hay muchos pacientes que pueden responder con concentraciones de 5 a 10 mg/L, mientras que hay pacientes resistentes en los que se necesitan valores de hasta 25 mg/L, pero valores por encima de 20 mg/L suelen producir efectos tóxicos inaceptables. La gran variabilidad individual en su metabolismo y la existencia de una cinética no lineal saturable hacen muy difícil ajustar la dosis lo que obliga a la monitorización de niveles y el uso de nomogramas (fig. 29-5). En los pacientes con alteraciones renales o hepáticas o si existen otros fármacos, como salicilatos o ácido valproico que reducen su unión a la albúmina, la concentración total puede ser baja en relación con la libre, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar el resultado. En el embarazo disminuyen las concentraciones de fenitoína por aumento de su metabolismo, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis en el tercer trimestre y volver a reducirla después del parto. Está contraindicada en la porfiria y debe evitarse su asociación con anticonceptivos hormonales, antineoplásicos, inmunosupresores y otros fármacos cuya eficacia suele reducir por sus efectos inductores.

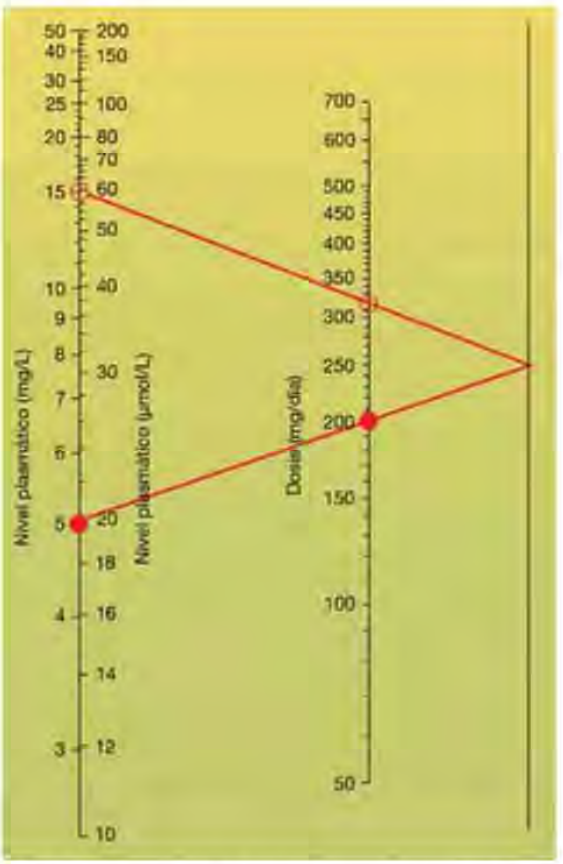


Figura 29-5 Nomograma de Rambeck para el cálculo de la dosis de fenitoína en función de un único nivel estable: si con una dosis de 200 mg/día se alcanza un nivel estable de 5 mg/L, se prolonga la línea que une ambos puntos hasta la línea de la derecha y se une ese punto con el nivel de 15 mg/L que se quiere alcanzar leyendo la dosis de mantenimiento de 325 mg/día. Obsérvese que un aumento de la dosis que no llega al doble representa un aumento del nivel al triple.

7. Fenobarbital

7.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El *fenobarbital* es un barbitúrico de acción prolongada utilizado en la actualidad de forma casi exclusiva por su actividad anticonvulsiva. Tiene actividad sedante, hipnótica y anestésica. Su espectro antiepiléptico se limita a las crisis focales y las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, y en algunos casos de mioclonías (v. tabla 29-2). También es eficaz en el estado de mal epiléptico convulsivo.

Su principal mecanismo de acción a concentraciones terapéuticas es facilitar la acción del GABA por unión al canal de cloro del receptor $GABA_A$, prolongando el tiempo durante el que se encuentra abierto sin afectar la frecuencia de apertura ni la conductancia. Puede activar directamente el receptor sin la presencia del GABA, a lo que se ha atribuido su acción sedante. Reduce la liberación de ácido glutámico (lo que se ha atribuido a que inhibe los canales de calcio N y P/Q a nivel presináptico) y bloquea el canal de los receptores glutamatérgicos AMPA. A concentraciones más altas (p. ej., tratamiento del estado de mal epiléptico) inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje. Además de impedir la propagación de las descargas, deprime la actividad de algunos focos epilépticos, lo que indica que actúa sobre neuronas anormalmente activas. Es frecuente que se desarrolle tolerancia a su acción sedante y a su eficacia; produce dependencia y síndrome de abstinencia cuando se suprime de forma brusca, lo que puede provocar la reaparición de crisis.

7.2. Características farmacocinéticas

Vienen señaladas en la tabla 29-3. Hay inyectables para la vía intravenosa (tratamiento del estado de mal epiléptico); se puede dar por vía intramuscular como opción a la vía oral, pero la lentitud de la absorción (2-3 h) la hace inadecuada para casos urgentes. Se elimina muy lentamente ($t_{1/2}$ = 50-170 h), por lo que se puede administrar en una toma al día; se elimina en parte por oxidación microsomal hepática a través del CYP2C9 y, en menor proporción, del CYP2C19 y CYP2E1 y en parte por la orina, en forma inalterada; la eliminación renal aumenta con la diuresis y con el pH de la orina, y disminuye cuando hay oliguria, orina ácida e insuficiencia renal.

7.3. Reacciones adversas

Su tolerabilidad es mala (v. tabla 29-4). Puede provocar somnolencia que desaparece con el tiempo y se evita introduciendo el tratamiento de forma gradual. En tratamiento crónico y con concentraciones plasmáticas altas produce torpeza, sedación, somnolencia, incapacidad para concentrarse o para atender que, en el caso de los niños, induce mal rendimiento escolar y en el adulto puede repercutir en su vida profesional; las alteraciones cognitivas pasan con frecuencia desapercibidas especialmente si no hay somnolencia; paradójicamente, en el niño puede producir excitación; también puede producir depresión; en el recién nacido aumenta el riesgo de síndrome hemorrágico y puede provocar un síndrome de abstinencia.

La lactancia está contraindicada si el recién nacido no ha recibido fenobarbital durante el embarazo, por el riesgo de depresión respiratoria; si lo ha recibido, este riesgo es menor y puede mejorar el síndrome de abstinencia, por lo que la lactancia no está formalmente contraindicada, pero no puede descartarse que una lactancia prolongada pueda afectar al desarrollo psicomotor.

En el anciano es conveniente evitar el fenobarbital por el mayor riesgo de confusión, agitación, ideas delirantes y demencia. Otras reacciones adversas son hipocalcemia, depleción de ácido fólico, trastornos del tejido conjuntivo, hombro doloroso y contractura de Dupuytren; también puede producir, de forma ocasional, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell; rara vez se han descrito casos de hepatitis y de anemia aplásica. Por vía i.v. puede producir depresión respiratoria, especialmente si se han administrado previamente benzodiazepinas.

7.4. Interacciones

Igual que la carbamazepina y la fenitoína, tiene gran capacidad de inducir el metabolismo por el CYP2C y el CYP3A y la glucuronidación, lo que produce múltiples interacciones clínicamente relevantes con disminución de la eficacia de otros fármacos. En la tabla 29-5 se indican las interacciones con los antiepilépticos. Reduce los niveles de otros fármacos: anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides y anticoagulantes orales; la supresión del fenobarbital en un paciente con anticoagulantes puede provocar una hemorragia. A su vez, las concentraciones de fenobarbital son reducidas por el ácido fólico y su efecto sedante potenciado por el alcohol y otros fármacos depresores del SNC como las benzodiazepinas.

7.5. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está indicado en monoterapia o asociado a otros antiepilépticos para el tratamiento de niños y adultos con crisis focales y convulsiones tonicoclónicas generalizadas, así como para el tratamiento del estado de mal epiléptico convulsivo; pero su papel en otras formas ha sido relegado (v. tabla 29-6). En la actualidad está indicado en el tratamiento de las convulsiones neonatales, como una opción de tratamiento en las epilepsias focales resistentes a otros antiepilépticos, y en las convulsiones por síndrome de abstinencia alcohólica, así como en el estado de mal convulsivo resistente a otros tratamientos (v. tabla 29-6). La supresión del fenobarbital debe hacerse de forma muy lenta para evitar que el síndrome de abstinencia a que da lugar provoque convulsiones e incluso un estado de mal.

El intervalo óptimo de concentraciones plasmáticas es de 15 a 30 mg/L, pero hay pacientes que responden a 10 mg/L y casos resistentes que requieren 35 mg/L; al comienzo del tratamiento puede observarse somnolencia con 25 mg/L, sobre todo si se ha instaurado bruscamente, mientras que en tratamiento crónico se toleran valores de 40-50 mg/L sin aparentes efectos secundarios.

El fenobarbital no debe utilizarse en pacientes con porfiria aguda intermitente (puede desencadenar una crisis), en los pacientes hepáticos (riesgo de encefalopatía) y cuando la acción sedante sea contraproducente (conductores de vehículos, casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] e interferencia con la evaluación neurológica del paciente).

8. Gabapentina

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que, a diferencia de este, atraviesa bien la barrera hematoencefálica; pero, aunque aumenta el tono gabaérgico, ni se convierte en GABA ni tiene efectos directos sobre el receptor $GABA_A$. Su espectro antiepiléptico se reduce a crisis focales y puede empeorar las ausencias y mioclonías (v. tabla 29-2). También es eficaz en el dolor neuropático y en la fibromialgia y puede ser útil en la migraña el temblor esencial, el síndrome de la pierna inquieta y el trastorno bipolar.

Se fija a la subunidad $\alpha_2\delta$-1 de los canales de calcio N y P/Q presinápticos y reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P, lo que se ha asociado con el efecto anticonvulsivo, analgésico y ansiolítico. Aumenta la concentración de GABA por incrementar su síntesis, aumentar su liberación y reducir su metabolismo. Puede reducir la liberación de ácido glutámico por interacción entre la subunidad $\alpha_2\delta$ y las proteínas de las vesículas sinápticas o por agonismo con los receptores $GABA_B$ presinápticos, en especial los $GABA_{B1a}$ que se localizan en las terminaciones glutamatérgicas.

Se absorbe rápidamente por vía oral mediante el sistema de transporte de L-aminoácidos que se satura cuando se utilizan dosis elevadas, originando una cinética dependiente de la dosis de tipo decreciente (v. fig. 29-4); su fracción de absorción disminuye desde el 60% con dosis de 900 a 1.800 mg/día hasta el 27% con dosis de 4.800 mg/día. Los antiácidos reducen en el 25% su fracción de absorción. Se excreta por orina de forma inalterada. Su semivida es corta (unas 6 h), por lo que debe administrarse en 3-4 tomas al día.

La gabapentina es bien tolerada (v. tabla 29-4), aunque puede ocasionar somnolencia, mareos y fatiga. A dosis altas afecta al SNC (ataxia, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía e irritabilidad) y al aparato gastrointestinal (náuseas y vómitos, dispepsia y aumento de peso). Como coadyuvante puede producir somnolencia. No influye sobre el metabolismo de otros fármacos ni su eliminación resulta influida por otros antiepilépticos.

Está autorizada en monoterapia para el tratamiento de niños mayores de 12 años y adultos con crisis focales y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 6 años y adultos con crisis focales. Su papel es limitado (v. tabla 29-6), sin embargo puede ser útil en el anciano y pacientes polimedicados y otros pacientes en los que se quiera evitar la acción inductora de otros antiepilépticos. Está autorizada para el tratamiento de la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética en adultos. La dosis debe reducirse en los ancianos y los enfermos renales en función del aclaramiento de creatinina, y, en los pacientes hemodializados, debe administrarse una dosis posdiálisis. Su utilización se detalla en el apartado IV.

9. Lacosamida

Es el R-enantiómero de la 2-acetamida-N-bencil-3-metoxipropionamida. Es eficaz frente a las crisis focales y está en estudio su eficacia en el dolor neuropático, la profilaxis de la migraña y la fibromialgia. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, pero su mecanismo es diferente del de otros antiepilépticos ya que prolonga la inactivación lenta y no la rápida. Se fija a la proteína mediadora de la respuesta a la colapsina tipo 2, que participa en la diferenciación neuronal y en la formación de la red neuronal y en la excitotoxicidad, pero su implicación en su acción anticonvulsiva o antiepileptogénica no está clara, como tampoco se sabe si este efecto podría producir algún efecto adverso en el desarrollo neuronal si se utilizara en niños.

Sus características farmacocinéticas están indicadas en la tabla 29-3. El 60% se metaboliza a O-desmetil lacosamida inactiva (60%) mediante CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, pero no induce ni inhibe el metabolismo de otros antiepilépticos ni de otros fármacos. Sus concentraciones pueden ser reducidas por inductores como la rifampicina y la hierba de San Juan.

Los efectos adversos más frecuentes son mareos, cefalea, náuseas y diplopía que aumentan con la dosis, pero la somnolencia es poco frecuente. A dosis altas se observan ataxia, visión borrosa, temblor y *nistagmus* característicos de los inhibidores de canales de sodio. Son más frecuentes en asociación con otros inhibidores de canales de sodio. Tiene ligero potencial de euforia, abuso y dependencia y en algunos pacientes ha producido pérdida de peso. Prolonga el espacio PR del ECG. Puede empeorar las crisis del síndrome de Lennox.

Está autorizado como medicamento de uso hospitalario, como coadyuvante de otros antiepilépticos en el tratamiento de adultos con crisis focales (v. tabla 29-6). La formulación i.v. está autorizada como sustitución de la oral en casos necesarios, a la misma dosis oral repartida en dos tomas y administrada en infusión de 15-60 min. Ocasionalmente se utiliza en el tratamiento del estado de mal epiléptico refractario convulsivo y no convulsivo, pero su papel en esta indicación no se ha establecido. En enfermos renales debe reducirse la dosis en función del aclaramiento de creatinina y, en pacientes hemodializados, debe administrarse una dosis posdiálisis. En los enfermos hepáticos puede ser necesario ajustar la dosis si hay insuficiencia renal. Está contraindicada en pacientes con bloqueo A-V.

10. Lamotrigina

10.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es una feniltriazina derivada de los antimetabolitos del ácido fólico pero su escasa acción antifólica es independiente de su efecto anticonvulsivo. Su espectro antiepiléptico es amplio: es eficaz en las crisis focales y en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, ausencias típicas y atípicas, crisis atónicas del síndrome de Lennox-Gastaut (v. tabla 29-2), pero puede empeorar la epilepsia mioclónica grave de la

infancia. También es eficaz en la prevención de episodios depresivos del trastorno bipolar. Su principal mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina y la fenitoína. También inhibe los canales de calcio N y P/Q presinápticos reduciendo la liberación de ácido glutámico más que la de GABA. Es un antagonista de los receptores AMPA. La lamotrigina no inhibe la corriente de calcio T, pero aumenta la corriente I_h en el tálamo, a lo que se ha atribuido su acción antiausencias.

10.2. Características farmacocinéticas e interacciones

Quedan señaladas en las tablas 29-3 y 29-5. Sufre glucuronidación hepática a través de la UGT1A4 que puede ser inducida e inhibida de forma importante por otros antiepilépticos (v. tabla 29-5), si bien ella no influye en el metabolismo de otros antiepilépticos. Reduce las concentraciones de los anticonceptivos orales combinados y aumenta la concentración plasmática de clozapina; a su vez, los anticonceptivos orales, la olanzapina y la fluoxetina reducen las concentraciones plasmáticas de lamotrigina.

10.3. Reacciones adversas

Es bien tolerada (v. tabla 29-4). En monoterapia puede producir abandonos por alteraciones neurológicas, como mareo, somnolencia, insomnio, cefaleas, náuseas y astenia. Como coadyuvante produce ataxia, diplopía y mareo; otros efectos dependientes de la dosis afectan al SNC (visión borrosa, nistagmo, temblor, apatía y alteraciones del sueño) y al sistema gastrointestinal (anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos). Sus efectos adversos aumentan en asociación con otros inhibidores de canales de sodio y el temblor en asociación con valproato.

Tiene un efecto psicotropo con mejoría del estado de ánimo y la calidad de vida del paciente epiléptico, pero este efecto estimulante se puede acompañar en algunos pacientes de insomnio. En el embarazo es el antiepiléptico de tercera generación del que se dispone de más datos, con un riesgo teratógeno similar al de la carbamazepina y al grupo control (hijos de madres epilépticas sin medicación) y menor que el del valproato, aunque su riesgo aumenta con dosis altas y en politerapia. Puede producir exantemas —especialmente en asociación con valproato— que disminuyen al instaurar más lentamente el tratamiento (en 8 semanas); ocasionalmente se han descrito reacciones de hipersensibilidad y alteraciones cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, que suelen producirse en las primeras 8 semanas y se consideran raras a partir de los 6 meses de tratamiento.

10.4. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizada en monoterapia en niños mayores de 12 años y adultos y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 2 años y adultos con crisis focales, convulsiones tonicoclónicas generalizadas y ausencias típicas, así como en el síndrome de Lennox-Gastaut. Es igual de eficaz y mejor tolerada que la carbamazepina en la epilepsia focal, en la que se considera una primera opción de tratamiento en ancianos y otros pacientes polimedicados o que tomen anticonceptivos orales, antineoplásicos o inmunosupresores en los que se quiera evitar la acción inductora de la carbamazepina. Puede ser una primera opción en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas, pero es menos eficaz que el valproato. En las ausencias y en el síndrome de Lennox-Gastaut aumenta la eficacia del valproato en pacientes con resistencia a este. También está autorizada para la prevención de la depresión en el trastorno bipolar. En los enfermos hepáticos se reduce la dosis.

11. Levetiracetam

11.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es un análogo del piracetam sin acción nootropa con efecto antimioclónico. Su espectro antiepiléptico es amplio: es eficaz en las crisis focales, en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en las mioclonías y en el estado de mal epiléptico (v. tabla 29-2). Su principal mecanismo se relaciona con su capacidad para fijarse a las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas reduciendo el número de vesículas fácilmente disponibles en la zona activa de la terminación presináptica, lo que podría disminuir la liberación de ácido glutámico. Además, reduce la síntesis y aumenta la degradación del GABA en el estriado, lo que a su vez inhibiría la sustancia negra. También tiene efectos neuroprotectores.

11.2. Características farmacocinéticas e interacciones

Se describen en la tabla 29-3. La presentación intravenosa se puede utilizar como opción a la vía oral y a la misma dosis cuando no pueda utilizarse esta. No interactúa con otros antiepilépticos ni con otros fármacos.

11.3. Efectos adversos

En general es bien tolerado (v. tabla 29-4). Sus principales efectos adversos son somnolencia, astenia, mareo y cefaleas, que suelen desaparecer tras 2-4 semanas de tratamiento. Como coadyuvante no incrementa los efectos adversos. Otros efectos secundarios son las alteraciones del comportamiento, depresión y psicosis.

11.4. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizado en monoterapia en adultos mayores de 16 años con crisis focales, en las que es una opción a la carbamazepina o lamotrigina. Como coadyuvante está autorizada en niños mayores de 1 mes con crisis focales y en niños mayores de 12 años para las crisis mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil y para las convulsiones tonicoclónicas de la epilepsia generalizada idiopática, en las que es una opción al valproato o la lamotrigina (v. tabla 29-6). La formulación intravenosa ocasionalmente se utiliza en el tratamiento del estado de mal epiléptico, pero su papel no ha sido todavía bien establecido.

En el anciano y en la insuficiencia renal debe reducirse la dosis en función del aclaramiento de creatinina; en los pacientes hemodializados debe administrarse una dosis posdiálisis.

12. Oxcarbazepina

12.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es un cetoanálogo de la carbamazepina que puede considerarse un profármaco, ya que se metaboliza rápidamente a un mono-hidroxi-derivado activo, la hidroxicarbazepina o licarbazepina, la cual, a diferencia de la epoxi-carbamazepina, metabolito de la carbamazepina, carece de actividad neurotóxica. Tiene efectos similares a los de la carbamazepina. Su eficacia es limitada a las crisis focales y puede empeorar las ausencias y las mioclonías. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de los canales de sodio pero, además, inhibe canales de calcio N y P y activa los canales de potasio dependientes de voltaje y reduce la liberación de glutámico (v. tabla 29-2).

12.2. Características farmacocinéticas e interacciones

Van señaladas en la tabla 29-3. Su metabolito activo se elimina por glucuronidación y excreción renal en forma inalterada. Tiene menos efecto inductor que la carbamazepina; induce discretamente el CYP3A4 y la glucuronidación e inhibe el CYP2C19. Las interacciones con otros antiepilépticos están indicadas en la tabla 29-5.

12.3. Reacciones adversas

Su tolerabilidad es mejor que la de la carbamazepina (v. tabla 29-4), pero se considera similar a la de la carbamazepina de liberación sostenida. Las más frecuentes son las características de los inhibidores de canales de sodio: cefalea, diplopía, ataxia y nistagmo. Como coadyuvante se han observado somnolencia, mareo, diplopía, nistagmus, ataxia y temblor, pero es probable que estén intensificados por la presencia de otros inhibidores de canales de sodio. Produce exantemas e hipersensibilidad cruzada con carbamazepina; también puede producir reacciones cutáneas graves. Produce más efecto hiponatrémico que la carbamazepina y, ocasionalmente, se ha descrito un alargamiento del espacio PR del ECG.

12.4. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

Está autorizada en monoterapia y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 6 años y adultos en las crisis focales, como opción a la carbamazepina y a la lamotrigina, especialmente en pacientes polimedicados o que tomen antineoplásicos o inmunosupresores en los que se quiera evitar la acción inductora de la carbamazepina y no pueda utilizarse la lamotrigina. Es una opción al valproato y la lamotrigina en el tratamiento de la epilepsia generalizada idiopática con solo convulsiones tonicoclónicas, aunque puede empeorar las ausencias y mioclonías (v. tabla 29-6). Su dosis debe reducirse en ancianos y enfermos renales en función del aclaramiento de creatinina; deberá vigilarse el sodio en los ancianos y en los pacientes con riesgo de hiponatremia. También deberá vigilarse en los pacientes con riesgo de bloqueo A-V.

13. Pregabalina

Es un análogo estructural del GABA. Su espectro antiepiléptico y su mecanismo de acción son similares a los de la gabapentina (v. tabla 29-2). También es eficaz en el dolor neuropático, la fibromialgia y la ansiedad. La absorción oral de las cápsulas de pregabalina es rápida y completa pero no se observa la cinética dependiente de la dosis descrita con la gabapentina. Sus propiedades se indican en la tabla 29-3. No influye ni es influida por otros antiepilépticos ni por otros fármacos. La tolerabilidad es buena (v. tabla 29-4). Las causas principales de abandono del tratamiento con pregabalina como coadyuvante son mareos, somnolencia, ataxia y astenia. También produce aumento de peso. Raramente se han descrito reacciones de hipersensibilidad, alteraciones visuales, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y adicción. Está autorizada como coadyuvante de otros antiepilépticos en adultos con crisis focales con resistencia frente a estos (v. tabla 29-6). También está autorizada en adultos con dolor neuropático periférico y central o con trastorno de ansiedad generalizado. Una de sus principales ventajas es que no influye ni es influida por otros antiepilépticos ni fármacos, por lo que puede ser especialmente útil como coadyuvante en los pacientes polimedicados en los que se quiera evitar la acción inductora de otros antiepilépticos. En el anciano y el enfermo renal debe reducirse la dosis en función del aclaramiento de creatinina.

14. Primidona

Se diferencia del fenobarbital en el O del C_2 del anillo (v. fig. 29-2), por lo que pierde su carácter barbitúrico, pero la primidona se hidroxila en el organismo pasando a fenobarbital (al que debe la mayor parte de su efecto antiepiléptico) y a feniletilmalonamida (PEMA). Tanto la primidona como el PEMA tienen actividad antiepiléptica propia. Puesto que la primidona se metaboliza en gran parte a fenobarbital, sus características son muy similares a las de este. El espectro de la primidona es muy similar al del fenobarbital. Es más eficaz en el temblor esencial. La semivida de la primidona es de 9-22 h, por lo que alcanza el nivel estable antes que su metabolito fenobarbital, pero este —debido a su mayor semivida de eliminación— sigue acumulándose y llega a alcanzar concentraciones plasmáticas dos veces mayores que las de la primidona en monoterapia y cuatro veces mayores en asociación con inductores. Los efectos adversos crónicos y las interacciones son similares a los del fenobarbital, pero la primidona suele ser mal tolerada al comienzo del tratamiento, produciendo alteraciones gastrointestinales, mareo y sedación. La primidona se utiliza en el tratamiento del temblor esencial y, ocasionalmente en algunos pacientes epilépticos; aunque está autorizada en España, existen problemas de suministro.

15. Retigabina

Es el etil éster del ácido N-[2-amino-4-(4-fluorobencil-amino)-fenil] carbámico, un derivado del analgésico flupirtina, con actividad anticonvulsiva que activa canales de potasio. Es eficaz frente a las crisis focales y frente al *síndrome de las piernas inquietas* y puede tener efectos neuroprotectores. Aumenta las corrientes M de potasio mediante la activación de canales de potasio Kv7.2 y 3, aumenta la frecuencia con que se abren y reduce la frecuencia con que se cierran. Mutaciones en sus genes *KCNQ2* y *KCNQ3* se han asociado con las convulsiones neonatales familiares benignas. Además, facilita la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$, a concentraciones similares a las que activan las corrientes de potasio, lo que puede contribuir a sus efectos adversos. A dosis altas inhibe canales de sodio y de calcio y aumenta la síntesis de GABA.

Sus características farmacocinéticas se indican en la tabla 29-3 y sus interacciones en la tabla 29-5.

Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, confusión, mareos, temblor, amnesia, alteraciones del habla, y astenia. Los efectos secundarios que limitan el aumento de dosis son somnolencia, mareo y ataxia. Puede producir disuria y retención urinaria y prolonga el espacio QT. Tras uso prolongado produce pigmentación ocular y en piel, uñas y labios. Ocasionalmente, se han descrito casos de estado confusional, trastornos psicóticos y alucinaciones. En asociación con alcohol produce visión borrosa.

Se emplea como coadyuvante de otros antiepilépticos en adultos con crisis focales sólo cuando otros tratamientos hayan sido ineficaces o mal tolerados y con control oftalmológico cada 6 meses. Si se detectan cambios en la visión o pigmentación retiniana debe interrumpirse el tratamiento. En los ancianos y enfermos renales debe reducirse la dosis en función del aclaramiento de creatinina, así como en los enfermos hepáticos graves. Debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria. Cuando haya riesgo de un QT alargado o de insuficiencia cardíaca debería hacerse un ECG. No es adecuado para ancianos.

16. Tiagabina

Es un derivado del ácido nipecótico, inhibidor de la recaptación de GABA. Su espectro antiepiléptico se reduce a crisis focales y empeora las ausencias y mioclonías. Aumenta la concentración cerebral de GABA en la sinapsis inhibiendo de forma intensa y específica el transportador GAT-1 que recapta el GABA a la terminación sináptica.

Sus propiedades farmacocinéticas e interacciones con otros antiepilépticos se indican en las tablas 29-3 y 29-5. Es metabolizado por CYP3A4, que es inducido por otros antiepilépticos, y presenta circulación enterohepática. La tiagabina es desplazada de su fuerte unión a proteínas por el naproxeno, los salicilatos y el ácido valproico.

Puede producir mareo, temblor, dificultad en concentrarse, nerviosismo y dolor abdominal en mayor proporción que el placebo y puede inducir un estado de mal no convulsivo. Otros efectos dependientes de la dosis son somnolencia, astenia y cefaleas; también se han descrito labilidad emocional y psicosis. Los efectos secundarios son más frecuentes al comienzo del tratamiento, cuando se introduce rápidamente este antiepiléptico y cuando se administra en dos tomas al día.

Está autorizado como coadyuvante en pacientes mayores de 12 años con epilepsias focales resistentes a otros antiepilépticos (v. tabla 29-6). Debe aumentarse la dosis en presencia de inductores y reducirse en el paciente hepático, estando contraindicada si la afectación es grave.

17. Topiramato

17.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es un derivado de la D-fructosa, estructuralmente distinto de otros antiepilépticos (v. fig. 29-2). Su espectro antiepiléptico es amplio: crisis focales y convulsiones tonicoclónicas

generalizadas, crisis atónicas del síndrome de Lennox, y mioclonías (v. tabla 29-2). No empeora las ausencias y puede ser útil en la prevención de las migrañas. Se ha valorado su eficacia en el dolor neuropático, el tratamiento de las dependencias y el trastorno bipolar. Su mecanismo de acción es múltiple. Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje prolongando la inactivación rápida. Bloquea los receptores glutamatérgicos KA (y en menor proporción AMPA) y facilita la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$. También aumenta la concentración de GABA, activa canales de potasio, lo que se atribuye a un efecto inhibidor de los canales de calcio L y es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica.

17.2. Características farmacocinéticas

Son resumidas en la tabla 29-3. Su semivida de eliminación es de 20 a 30 h pero se reduce a 12-15 h cuando se asocia con inductores y se alarga hasta 60 h en el enfermo renal, por lo que el nivel estable puede tardar en alcanzarse de 10 a 15 días en lugar de los 4 a 8 días habituales.

17.3. Efectos adversos e interacciones

Su tolerabilidad es intermedia (v. tabla 29-4). Puede producir fatiga, somnolencia, náuseas, anorexia, pérdida de peso, parestesias, alteraciones de la capacidad de concentración, confusión y cefaleas. Se observan con más frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento, sobre todo si se instaura de forma brusca. Como coadyuvante pueden aparecer cansancio, mareo y dificultad en concentrarse. Otros efectos dependientes de la dosis afectan al SNC (ataxia, nerviosismo, alteraciones cognitivas, trastornos del habla); también se han descrito alteraciones de la conducta y psicosis, nefrolitiasis e hipohidrosis. Los efectos adversos aumentan de forma importante en politerapia y con dosis altas. Parestesias, nefrolitiasis e hipohidrosis se deben a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica. Las alteraciones cognitivas y psiquiátricas y la litiasis son la causa más frecuente de la supresión del topiramato. La disminución de peso puede ser una ventaja en pacientes obesos y en pacientes con otros antiepilépticos que aumentan el peso (valproato, gabapentina y pregabalina). Ocasionalmente se ha descrito miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado.

Induce el CYP3A4 y la β-oxidación, e inhibe el CYP2C19. Las interacciones con otros antiepilépticos se señalan en la tabla 29-5. Reduce las concentraciones de los anticonceptivos orales y, de forma discreta, las de digoxina (12%).

17.4. Indicaciones terapéuticas

Su utilización se detalla en el apartado IV.

El topiramato está autorizado en monoterapia en niños mayores de 6 años y en adultos con crisis focales y con convulsiones tonicoclónicas generalizadas, y en asociación con otros antiepilépticos en niños mayores de 2 años y adultos con crisis focales o síndrome de Lennox-Gastaut. En las epilepsias focales se considera una segunda opción tras carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y valproato. En las epilepsias generalizadas idiopáticas es una opción al valproato; se prefiere a la lamotrigina cuando hay crisis mioclónicas que pueden ser empeoradas por esta, mientras que cuando solo hay convulsiones tonicoclónicas generalizadas se prefiere la lamotrigina porque es mejor tolerada. El topiramato es una opción al valproato en el síndrome de Dravet y una opción a la lamotrigina para asociar con el valproato en el síndrome de Lennox-Gastaut (v. tabla 29-6). Está autorizado también en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos. La dosis debe reducirse a la mitad en los enfermos renales; los pacientes hemodializados pueden requerir dosis posdiálisis de aproximadamente la mitad de la dosis diaria.

18. Zonisamida

Es un derivado sulfonamídico (v. fig. 29-2). Se considera de amplio espectro antiepiléptico pero su eficacia solo está bien documentada frente a crisis focales, aunque puede ser eficaz frente a convulsiones tonicoclónicas generalizadas, ausencias y mioclonías. Actúa por múltiples mecanismos de acción. Inhibe los canales de sodio prolongando la inactivación rápida en forma similar a la carbamazepina. También inhibe los canales de calcio T en las neuronas tálamo-corticales en forma similar a la etosuximida. Además, inhibe canales de calcio N y P y, a través de ellos, reduce la liberación de ácido glutámico. La zonisamida inhibe la anhidrasa carbónica de forma similar a la acetazolamida y el topiramato, pero este débil efecto contribuye poco a su efecto anticonvulsivo y produce algunos de sus efectos adversos.

Sus propiedades farmacocinéticas e interacciones se indican en las tablas 29-3 y 29-5. Es metabolizado por CYP3A4.

La tolerabilidad es intermedia (v. tabla 29-4). Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, ataxia, anorexia, molestias gastrointestinales y lentificación mental. También son frecuentes agitación, irritabilidad, estado de confusión, depresión, trastornos de la memoria. Otras reacciones adversas son alteraciones cognitivas y de la conducta, psicosis, pérdida de peso, nefrolitiasis (2%) e hipohidrosis. La tolerabilidad puede mejorarse instaurando el tratamiento lentamente. Como coadyuvante pueden aparecer somnolencia y mareos. Produce exantemas y reacciones de hipersensibilidad. De forma ocasional también se han descrito alteraciones hematológicas.

Está autorizada en monoterapia y en asociación con otros antiepilépticos en adultos con crisis focales, aunque suele utilizarse como coadyuvante en casos resistentes a otros antiepilépticos. Aunque no está autorizada, se utiliza ocasionalmente como coadyuvante en el tratamiento de ausencias y mioclonías, así como de la epilepsia mioclónica juvenil, resistentes a otros antiepilépticos (v. tabla 29-6).

III. Antiepilépticos de uso restringido y en desarrollo

1. ACTH y corticoides

Se comentan en el capítulo 52. Su mecanismo de acción es desconocido, pero a veces benefician a pacientes con epilepsias resistentes como el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut. Aunque la ACTH es más eficaz que la prednisona, puede preferirse esta por la posibilidad de administrarla por vía oral y porque puede ser mejor tolerada. Tanto la ACTH como los corticoides producen numerosos efectos secundarios, por lo que solo debe recurrirse a ellos tras el fracaso de otras alternativas y en tratamientos de corta duración. Las reacciones adversas más características son síndrome de Cushing, irritabilidad e hipertensión, pero también pueden observarse sepsis, glucosuria, alteraciones electrolíticas e insuficiencia cardíaca. Se utilizan principalmente para el tratamiento del síndrome de West, como una opción a la vigabatrina (que es de elección en los pacientes con esclerosis tuberosa) y al valproato a altas dosis. En el síndrome de Lennox han quedado desplazados por la aparición de otros antiepilépticos como lamotrigina, topiramato y rufinamida (v. tabla 29-6).

2. Brivaracetam

Es un n-propil análogo del levetiracetam (v. fig. 29-2) que tiene 10 veces más afinidad que el levetiracetam por las proteínas SV2A. También inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje. Se absorbe rápidamente por vía oral con un $t_{máx}$ de 2 h. Su volumen de distribución es de 0,6 L/kg. Se une a proteínas < 20% y su semivida de eliminación es de 7-8 h. Se metaboliza principalmente por hidrólisis a metabolitos inactivos y su eliminación está reducida un 50% en pacientes con alteraciones de la función hepática grave. El 5-8% se elimina por el riñón en forma inalterada. Reduce las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y aumenta las de 10,11-epoxi-carbamazepina y las de fenitoína. Aumenta ligeramente el metabolismo de los anticonceptivos orales. Sus concentraciones son reducidas un 30% por los antiepilépticos inductores. Los efectos adversos más frecuentes son mareos, cefaleas y somnolencia, pero sin diferencias con el placebo. También se ha descrito neutropenia. Es eficaz frente a las crisis focales y algunos datos

indican un beneficio en epilepsias con crisis fotoparoxísticas y en epilepsias refractarias como las epilepsias mioclónicas progresivas, pero no está todavía autorizado en España.

3. Estiripentol

Inhibe la recaptación de GABA y actúa como un agonista gabaérgico sobre el receptor $GABA_A$. Aunque se utiliza en Francia y Canadá desde hace más de 10 años, no se ha comercializado más ampliamente debido a su efecto inhibidor sobre el metabolismo de otros antiepilépticos, lo que pone en duda si la eficacia se debe al estiripentol o a las mayores concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos. Además, tiene cinética no lineal similar a la fenitoína, lo que dificulta el ajuste de la dosis. Aunque se duda de su eficacia en adultos, en niños es eficaz frente a crisis focales y está autorizado como medicamento «huérfano» como coadyuvante de otros antiepilépticos como valproato, topiramato y clobazam en niños y adultos con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) refractaria a esos antiepilépticos. Está autorizado en otros países pero no está comercializado en España.

4. Perampanel

Es un antagonista no competitivo (alostérico) del receptor glutamatérgico AMPA con poca afinidad para los receptores KA y NMDA. Se absorbe bien por vía oral. Se fija en un 95% a las proteínas del plasma. Su semivida es muy larga (105 h), pero se reduce a 25 h en asociación con carbamazepina y se alarga a más de 200 h en la insuficiencia hepática. Se administra en una toma al día, pero su nivel estable tarda en alcanzarse 14 días. Se metaboliza mediante el CYP3A. No influye sobre las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos, pero reduce las de los anticonceptivos que contienen progesterona. Sus concentraciones son reducidas de forma importante por carbamazepina, fenitoína y oxcarbazepina. Los efectos adversos más frecuentes que con placebo fueron mareo y somnolencia. Otros efectos adversos fueron agresividad, ansiedad, estado de confusión, diplopía, ataxia, náuseas y aumento de peso. Potencia los efectos del alcohol. Su principal indicación es como coadyuvante de otros antiepilépticos en pacientes mayores de 12 años con crisis focales. No está autorizado todavía.

5. Rufinamida

La rufinamida, (1-[2,6-difluorofenil) metil]-1H-1,2,3-triazole-4 carboxamida, tiene cierta similitud estructural con la lamotrigina. Tiene un amplio espectro y un alto índice terapéutico y es eficaz en el síndrome de Lennox y en las crisis focales. Inhibe los canales de sodio prolongando su estado inactivado e inhibe las descargas de frecuencia rápida. Su amplio espectro sugiere que tenga otros mecanismos que no han sido identificados. No parece actuar a través del sistema gabaérgico ni glutamatérgico. Su biodisponibilidad oral es del 85% con un $t_{máx}$ de 5-6 h; se une a las proteínas un 23-34% y tiene una semivida de eliminación de 8-12 h. Se metaboliza por hidrólisis de su grupo carboxilamida (78%) y por oxidación (7%). El valproato aumenta de forma importante sus concentraciones plasmáticas. El fenobarbital y la carbamazepina reducen ligeramente sus niveles, y la rufinamida reduce ligeramente las de carbamazepina, lamotrigina y anticonceptivos orales y aumenta ligeramente las de fenobarbital y fenitoína. Sus efectos adversos más frecuentes son los vómitos (30%), náuseas y anorexia, somnolencia, cefaleas, mareo, diplopía y ataxia. Los efectos adversos que fueron más frecuentes que con placebo fueron somnolencia y vómitos. Puede producir exantema y otras manifestaciones de hipersensibilidad que suelen observarse en las 4 primeras semanas de tratamiento. Puede acortar el espacio QT del ECG. Está autorizada como medicamento huérfano como coadyuvante de otros antiepilépticos en el tratamiento de pacientes de cuatro años o mayores con síndrome de Lennox-Gastaut. Debe reducirse la dosis cuando se administre asociada a valproato.

6. Vigabatrina

Se trata del γ-vinil-GABA, un aminoácido sintético derivado del GABA que se administra como mezcla racémica, aunque solo el enantiómero S(+) es activo. Es eficaz en las crisis focales y en los espasmos epilépticos, pero empeora las ausencias y las mioclonías. Aumenta el GABA cerebral por inhibición irreversible y «suicida» de la GABA transaminasa que lo cataboliza.

Se elimina principalmente por excreción urinaria en forma inalterada (> 80%), que está reducida en el anciano y en el paciente renal. Su semivida de eliminación es de 5-8 h, pero debido a su mecanismo de acción irreversible puede administrarse en dos tomas al día. No influye ni es influida por otros fármacos.

Los efectos dependientes de la dosis más frecuentes afectan al SNC (somnolencia, agitación e insomnio, astenia, mareo, ataxia y depresión); también puede producir aumento de peso. Se observan especialmente en politerapia y al comienzo del tratamiento. En el niño puede haber signos de agitación con insomnio y cambios de la conducta. Inicialmente se observaron alteraciones de la conducta con agresividad y psicosis, cuya frecuencia ha disminuido al evitar su uso en pacientes con alteraciones psíquicas, instaurar el tratamiento gradualmente y suprimirlo igualmente de forma gradual. La vigabatrina puede reducir el campo visual de forma periférica, bilateral y simétrica hasta en el 29% de los niños y el 33% de los adultos, aumentando el efecto con la dosis y con la duración del tratamiento. Este efecto es habitualmente asintomático, pero puede ser sintomático e irreversible.

El uso de la vigabatrina está restringido debido a las alteraciones visuales, y se limita a casos de niños con síndrome de West, en los que se considera de elección, sobre todo en el producido por la esclerosis tuberosa, ya que su eficacia y tolerabilidad son mayores que las de otras opciones terapéuticas, como el valproato a dosis altas y la ACTH o corticoides. La respuesta puede verse en 2-12 semanas de tratamiento antes de que se produzcan alteraciones visuales, debiendo retirarse si no hay mejoría. La dosis debe reducirse en el anciano y en el paciente renal, y en los pacientes hemodializados puede ser necesario administrar dosis postiálisis.

IV. Selección y utilización de los antiepilépticos

La elección de un antiepiléptico (v. tabla 29-6) se basa principalmente en el espectro y en la eficacia frente a un determinado tipo de crisis y de epilepsia (v. tabla 29-2), pero cuando la eficacia es similar, la elección del fármaco debe valorar su riesgo de reacciones adversas (v. tabla 29-4) e interacciones (v. tabla 29-5), la comodidad de administración (v. tabla 29-3) y las peculiaridades de su utilización en circunstancias especiales, así como el coste del tratamiento. La experiencia demuestra que una vez instaurado un tratamiento antiepiléptico, es difícil y a veces arriesgado cambiarlo, incluso cuando se considera que no es el más adecuado, por lo que la elección inicial y cualquier cambio que se realice deben valorarse de forma cuidadosa.

1. Monoterapia o politerapia

Un 70% de los pacientes (50 a 80% dependiendo del tipo de crisis) responde bien al tratamiento inicial con un solo fármaco a dosis terapéuticas y en dos tomas al día, y puede llevar una vida totalmente normal, sin crisis y sin efectos secundarios. La monoterapia reduce el riesgo de toxicidad dependiente de la dosis e idiosincrásica, de interacciones y de incumplimiento terapéutico, por lo que debe utilizarse siempre que sea posible. No obstante, queda el 30% de pacientes en los que la monoterapia no consigue suprimir por completo las crisis o lo hace a costa de efectos secundarios inaceptables, en los que suele recurrirse a la politerapia, que puede mejorar al 20-50% de los pacientes, pero solo suprime las crisis en el 10% de los pacientes a los que se administra. Los pacientes que no responden a un antiepiléptico pueden responder a otro, por lo que deberían probarse todos los posibles, pero la probabilidad de que los pacientes que no han respondido a dos antiepilépticos en monoterapia respondan a otros es escasa. Cuando se asocian varios antiepilépticos se deben seleccionar los que aumentan la eficacia sin aumentar la toxicidad (por ejemplo, evitando la asociación de dos inhibidores de canales de sodio que suman neurotoxicidad) y evitar las interacciones que reduzcan las concentraciones plasmáticas; también es importante suprimir los antiepilépticos ineficaces, ya que aumentan el riesgo de reacciones adversas y el coste sin aportar un beneficio.

2. Selección del antiepiléptico

Eficacia. La eficacia de un antiepiléptico depende del tipo de epilepsia, del tipo de crisis y de la gravedad de estas. Por tipo de crisis, en las focales responden mejor las tonicoclónicas secundariamente generalizadas que las simples y complejas; en las crisis generalizadas responden mejor las convulsiones tonicoclónicas, las ausencias y mioclonías que las crisis atónicas o los espasmos epilépticos. En un estudio comparativo sobre crisis focales, la eficacia de la carbamazepina fue comparable a la de lamotrigina, oxcarbamazepina y topiramato, y superior a la de la gabapentina y en otro estudio igual a la del levetiracetam. En una revisión de metaanálisis, el topiramato y el levetiracetam fueron más eficaces que la gabapentina y la tiagabina. En estudios comparativos sobre crisis generalizadas, el valproato fue más eficaz que la lamotrigina y comparable al topiramato. Cuando hay diversos tipos de crisis se prefieren antiepilépticos de amplio espectro, como valproato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam y zonisamida, que son eficaces frente a la mayoría de crisis (v. tabla 29-2). En la tabla 29-6 se indican los antiepilépticos que se consideran de elección en los diferentes tipos de crisis.

Por *tipo de epilepsia*, las epilepsias generalizadas idiopáticas responden muy bien al tratamiento, y se consigue suprimir las crisis en el 70-90% de los pacientes con dosis relativamente moderadas. En las epilepsias generalizadas secundarias como el síndrome de Lennox-Gastaut la respuesta es peor, con un alto porcentaje de pacientes en los que no se pueden suprimir las crisis ni recurriendo a politerapia a dosis elevadas. En las epilepsias focales idiopáticas, como la epilepsia centrotemporal o rolándica, el pronóstico es bueno, por lo que puede optarse por no instaurar tratamiento y, si se inicia, deben evitarse fármacos o dosis que den lugar a reacciones adversas. En las epilepsias focales sintomáticas se consigue suprimir las crisis en el 80% de los pacientes (el 50% con el primer antiepiléptico en monoterapia y el 30% restante con otro antiepiléptico en monoterapia); en el 20% restante se recurre a la biterapia, que puede suprimir las crisis en el 10% de estos pacientes resistentes.

En cuanto a la *gravedad*, los casos leves suelen responder a concentraciones plasmáticas menores que los graves, por lo que se puede utilizar como nivel diana el límite inferior o medio del intervalo óptimo. La eficacia de la mayoría de los antiepilépticos aumenta con la dosis, por lo que en los casos más graves o en aquellos pacientes que no han respondido a concentraciones plasmáticas bajas, se puede utilizar como nivel diana el límite superior del intervalo óptimo.

Tolerabilidad. Los antiepilépticos suelen ser bien tolerados cuando se utilizan en monoterapia a dosis moderadas, pero las reacciones adversas pueden obligar a cambiar de antiepiléptico en el 5-10% de los pacientes. Se considera que tienen una elevada incidencia de reacciones adversas los antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas, fenobarbital y primidona) y la fenitoína (especialmente en los niños y en las mujeres adultas); intermedia la carbamazepina, la etosuximida, el topiramato, el valproato y la zonisamida, baja la oxcarbazepina y la tiagabina y muy baja la gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, y la pregabalina (v. tabla 29-4). El uso de la vigabatrina y la retigabina está limitado por el riesgo de alteraciones visuales.

Toxicidad aguda. La mayoría de las reacciones adversas producidas por los antiepilépticos son de tipo A, dependientes de la dosis y predecibles. Esta toxicidad puede evitarse en gran parte utilizando monoterapia a dosis bajas y monitorizando los niveles plasmáticos. Con frecuencia se debe a un uso inadecuado de los antiepilépticos, sea por un comienzo demasiado brusco del tratamiento, por el uso de dosis inadecuadas, por ajuste incorrecto de la dosis o por interacciones insospechadas; en otros casos se deben a sobredosis voluntaria o accidental. Los más frecuentes, como las alteraciones neuropsicológicas y gastrointestinales, son comunes para la mayoría de los antiepilépticos, por lo que se suman en politerapia y puede ser difícil saber cuál es el agente causal. Debe evitarse la asociación de antiepilépticos sedantes (benzodiazepinas y fenobarbital) o que produzcan incoordinación (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina).

Toxicidad crónica. Se observa cuando se prolonga el tratamiento con dosis altas (p. ej., en pacientes resistentes). Suele confundirse con otras enfermedades y pasan inadvertidas si no se piensa en ellas. Deben evitarse especialmente las alteraciones cognitivas, ya que afectan al desarrollo psicomotor del niño, así como a la actividad profesional y social del adulto. El aumento de peso puede provocar incumplimiento.

Reacciones adversas graves idiosincrásicas. Aunque la frecuencia global de reacciones idiosincrásicas es del 6% (de las que el 80% son exantemas), estas suelen ser de carácter leve y por ello no se requiere modificar el tratamiento. Sin embargo, de forma ocasional, todos los antiepilépticos pueden producir reacciones idiosincrásicas graves (uno de cada 40.000 pacientes expuestos) que obligan a suspender el tratamiento y requieren atención inmediata. Las más características son las alteraciones cutáneas (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell), las discrasias sanguíneas (leucopenia, trombopenia, anemia megaloblástica, anemia aplásica) y la hepatitis (v. tabla 29-4). Las reacciones idiosincrásicas suelen aparecer en los primeros 3 meses, y pueden ser de origen alérgico, autoinmunológico o debidas a patrones metabólicos anómalos que provocan la acumulación de metabolitos tóxicos. No guardan una clara relación con la dosis o la concentración plasmática, por lo que son difíciles de predecir y de evitar. Es importante instruir adecuadamente al paciente para facilitar su detección temprana. Los pacientes con exantema deben ser examinados por su médico para descartar una reacción cutánea grave (hipertermia, lesiones de las mucosas, eritema confluyente, etc.). La gabapentina, el levetiracetam, la pregabalina y la tiagabina no se han asociado con reacciones de hipersensibilidad ni reacciones idiosincrásicas graves.

Efectos teratógenos. El riesgo de malformaciones en hijos de mujeres epilépticas no tratadas con antiepilépticos fue similar a los de las tratadas con carbamazepina o lamotrigina, pero inferior a los de las tratadas con valproato. El valproato produce, además, alteraciones del tubo neural, poco frecuentes pero graves. Para evitarlas, se recomienda administrar ácido fólico en torno al momento de la concepción y controlar el embarazo mediante ecografía y determinación de α_1-fetoproteína en líquido amniótico. El valproato, fenitoína y fenobarbital producen alteraciones cognitivas en niños expuestos durante el embarazo, mientras que la carbamazepina no las produce. El valproato produce más alteraciones cognitivas que carbamazepina, lamotrigina o fenitoína. Los efectos teratógenos son más frecuentes a dosis elevadas de valproato y de lamotrigina, y las alteraciones cognitivas son más frecuentes cuando se utiliza politerapia, por lo que, en las mujeres en edad fértil, debe evitarse el valproato y debe utilizarse monoterapia a las menores dosis que sigan siendo eficaces.

Interacciones. Las interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos son frecuentes y clínicamente relevantes y se han comentado ampliamente en los apartados de fármacos correspondientes.

Características del paciente. En niños y ancianos deben evitarse el fenobarbital, las benzodiazepinas y la fenitoína. En ancianos, la gabapentina y la lamotrigina son mejor toleradas que la carbamazepina. En mujeres que toman anticonceptivos orales combinados deben evitarse los antiepilépticos que reducen sus concentraciones (v. tabla 29-3). El embarazo reduce los niveles plasmáticos de lamotrigina e hidroxicarbazepina en más del 50%, los de fenitoína, fenobarbital y valproato entre el 25 y el 50% y los de carbamazepina menos del 25%. En los hijos de madres tratadas con antiepilépticos inductores como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona está aumentado el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido, por lo que se les debe administrar vitamina K. En la lactancia, la concentración en leche es alta en los antiepilépticos que se unen poco a proteínas como gabapentina, pregabalina o levetiracetam y es baja en los que se unen mucho como fenitoína, tiagabina o valproato (v. tabla 29-3); sin embargo, los antiepilépticos que más se acumulan en el lactante son lamotrigina e hidroxicarbazepina por inmadurez en la glucuronidación. En los pacientes obesos, deben evitarse el valproato, la gabapentina y pregabalina, que aumentan el peso, y preferirse el topiramato que lo reduce (v. tabla 29-4). En los enfermos renales, debe ajustarse la dosis de los antiepilépticos con eliminación renal (v. tabla 29-3). Los enfermos hemodializados requieren dosis posdiálisis de gabapentina, levetiracetam, fenobarbital, pregabalina, topiramato, valproato y zonisamida. En los enfermos hepáticos, deben evitarse las benzodiazepinas, el fenobarbital y la primidona por el riesgo de encefalopatía y debe ajustarse la dosis de lacosamida, lamotrigina, retigabina y tiagabina (v. tabla 29-3). En los pacientes con retraso mental, deben evitarse los antiepilépticos con efectos cognitivos depresores, como fenobarbital, benzodiazepinas, fenitoína, topiramato y zonisamida. En la depresión deben evitarse fenobarbital, fenitoína, tiagabina y topiramato; en la ansiedad, por levetiracetam. En la psicosis la etosuximida, el levetiracetam y el topiramato. Para mejorar el cumplimiento deben evitarse los que se utilizan en tres tomas, como la gabapentina, la retigabina o la tiagabina. En la porfiria y en los pacientes polimedicados, como los ancianos, y en aquellos con anticonceptivos, inmunosupresores o antineoplásicos, deben evitarse los inductores como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona y preferir no inductores con similar eficacia (v. tabla 29-6).

3. Vía y pauta de administración

Administración oral. Conviene llegar a la dosis definitiva de forma gradual y separar los aumentos posteriores lo suficiente como para alcanzar el nuevo nivel plasmático estable y valorar los efectos terapéuticos y tóxicos. El número de tomas al día depende del mecanismo de acción, de la velocidad de eliminación y de las reacciones adversas relacionadas con la toma. La mayoría de los antiepilépticos se administran en dos tomas al día (v. tabla 29-3). El acetato de eslicarbazepina, el fenobarbital, y la lamotrigina se pueden administrar en una toma al día para mejorar el cumplimiento. La carbamazepina, el clonazepam, la primidona y, en algunas ocasiones, el valproato pueden requerir tres tomas para reducir los efectos secundarios relacionados con la toma. La gabapentina, la retigabina y la tiagabina se administran en tres tomas al día, lo que dificulta el cumplimiento. Los preparados de absorción mantenida de carbamazepina disminuyen las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas y reducen los efectos secundarios relacionados con la toma. Cuando haya dificultad para tragar los comprimidos (p. ej., en niños o ancianos) pueden ser útiles las soluciones orales (v. tabla 29-3).

Administración intravenosa. Se utiliza para administrar benzodiazepinas, fenitoína, fenobarbital o valproato y, ocasionalmente, lacosamida o levetiracetam, en el tratamiento agudo de una convulsión prolongada o un estado de mal epiléptico. Deben administrarse lentamente para reducir los efectos adversos (v. los apartados dedicados a cada fármaco). La vía intravenosa puede utilizarse como opción a la oral para administrar fenitoína, fenobarbital, lacosamida, levetiracetam y valproato en pacientes quirúrgicos, en coma o con vómitos.

Administración bucal, rectal e intramuscular. La vía bucal se utiliza para administrar el midazolam en el tratamiento agudo de las crisis en medio extrahospitalario como opción al diazepam rectal, pero esta presentación está pendiente de comercializar en España. La vía rectal se utiliza para administrar el diazepam en la prevención y el tratamiento de las convulsiones febriles o de convulsiones agudas. La vía intramuscular puede utilizarse para administrar el fenobarbital en neonatos menores de 6 semanas (en los que la absorción oral está muy reducida) y en pacientes en los que no pueda utilizarse la vía oral, pero no es adecuada para situaciones urgentes.

4. Instauración y cambio de tratamiento

Con la mayoría de los antiepilépticos, el tratamiento debe iniciarse con la cuarta parte de la dosis total prevista, aumentándola de forma gradual cada 3-15 días (en función de la tolerabilidad) hasta alcanzar la dosis total prevista. La instauración del tratamiento se hace en 2-3 semanas, pero debe ser especialmente lenta (8 semanas) con la lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida. Si aparecen efectos secundarios, puede reducirse la dosis y aumentarla de nuevo de forma más lenta. El efecto terapéutico y tóxico de la dosis total prevista debe evaluarse una vez alcanzada una situación estable, habitualmente al mes de tratamiento con la dosis total. Si esta dosis total no es eficaz o se sospecha toxicidad, deben controlarse las concentraciones plasmáticas para ajustarla.

Para sustituir un antiepiléptico por otro debe asociarse el segundo antiepiléptico a dosis bajas, aumentando la dosis de forma progresiva de acuerdo a la tolerabilidad del segundo antiepiléptico, y si es más eficaz que el primero, se intentará retirar el anterior para dejar monoterapia con el nuevo antiepiléptico y reducir el riesgo de reacciones idiosincrásicas, interacciones y efectos teratógenos. Puesto que no puede descartarse que la eficacia se deba a la suma de ambos antiepilépticos, la retirada del primero debe hacerse de forma gradual y controlada, sobre todo del fenobarbital y de las benzodiazepinas por el riesgo de que el síndrome de abstinencia pueda provocar crisis. En algunos casos, en los que haya un alto riesgo de recidiva y/o el nuevo antiepiléptico no esté autorizado para uso en monoterapia, puede optarse por mantener la asociación.

5. Información que debe darse al paciente sobre el tratamiento

El paciente y sus familiares deben comprender la naturaleza de su enfermedad y el papel del tratamiento para conseguir su colaboración y un buen cumplimiento terapéutico. Como toda enfermedad crónica que requiere controles periódicos, y en ocasiones cambios frecuentes de tratamiento, es importante conseguir una buena relación entre médico y paciente. Es fundamental insistir en la importancia de que tomen correctamente la medicación, que eviten factores desencadenantes de las crisis y que no consuman alcohol.

6. Control del tratamiento antiepiléptico

Control de la eficacia y toxicidad del tratamiento farmacológico. El primer control debe hacerse al mes de haber alcanzado la dosis total prevista para ajustar la dosis en caso de ineficacia, toxicidad o ambas, vigilar la aparición de reacciones adversas e insistir en la importancia del cumplimiento terapéutico; después, si la evolución es buena, los controles clínicos pueden realizarse cada 3-6 meses. El registro de las crisis en un calendario facilita la comparación de la eficacia de cada tratamiento y la eliminación de los que no aportan un claro beneficio. Al comienzo del tratamiento conviene realizar un hemograma (carbamazepina, valproato) y valorar las transaminasas hepáticas (valproato). Después es poco útil el control sistemático de estos parámetros, salvo cuando lo aconsejen los datos anamnésicos y clínicos de alarma.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas. Cuando la dosis estándar es eficaz y bien tolerada no se necesita controlar las concentraciones plasmáticas. Es particularmente útil para ajustar la dosis al comienzo del tratamiento (sobre todo con la fenitoína, por su cinética saturable) y cuando se utiliza politerapia para valorar las interacciones. También se monitorizan las concentraciones cuando se sospecha incumplimiento (p. ej., cuando reaparecen las crisis tras un tiempo prolongado sin crisis o cuando se utilicen más de dos tomas al día), cuando el tratamiento no es eficaz a pesar de utilizar dosis terapéuticas y cuando se sospecha toxicidad (en especial para prevenir la toxicidad larvada de la fenitoína o del fenobarbital y, en politerapia, para identificar al agente causal de la toxicidad). Debe tenerse en cuenta que hay pacientes en los que son eficaces valores por debajo del intervalo óptimo, otros que presentan toxicidad dentro del intervalo óptimo y otros que pueden requerir valores superiores sin presentar toxicidad.

Las determinaciones deben realizarse cuando el paciente lleve más de 1 mes de tratamiento, salvo cuando se sospeche incumplimiento, ineficacia o toxicidad, ya que en estos casos debe realizarse la determinación antes de tomar medidas como una dosis de carga o la supresión de la medicación. La extracción debe realizarse antes de que tome la dosis de la mañana (unas 12 h después de la dosis de la noche). La muestra debe acompañarse de una hoja de petición donde se recojan los datos sobre el paciente, la enfermedad, el tratamiento y la obtención de la muestra necesarios para interpretar el nivel y orientar el tratamiento.

7. Supresión del tratamiento

Algunos tipos de epilepsia, como la de ausencia o la centrotemporal benigna de la infancia, tienen buen pronóstico y desaparecen de forma espontánea. En otras puede intentarse suprimir la medicación tras 2-5 años sin crisis, con un porcentaje de recidivas del 30%. En pacientes con epilepsia mioclónica juvenil debe prolongarse el tratamiento crónico durante 10 años o más sin crisis, por el riesgo elevado de recidivas cuando se suprime el tratamiento. En los casos de resistencia, en los que no se ha conseguido suprimir las crisis, el tratamiento debe prolongarse toda la vida.

La decisión debe ser siempre individualizada, valorando el riesgo de las recidivas (el 25% sin factores de riesgo y el 50% con factores de riesgo) y sus consecuencias frente a la ventaja de sentirse curado, no depender de la medicación y reducir el riesgo de reacciones adversas, interacciones y efectos teratógenos.

La supresión de antiepilépticos debe hacerse durante un año, de uno en uno y siempre de forma gradual, empezando por los más tóxicos, y dejando el tiempo suficiente para valorar la mínima dosis eficaz con la que debe reanudarse el tratamiento en el caso de que reaparezcan las crisis. Esta supresión debe ser particularmente lenta en el caso de fenobarbital, primidona y benzodiazepinas para evitar posibles convulsiones por síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

Armijo JA, Adin J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. Rev Neurol 2006;43(Suppl 1):17-41.

Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. Rev Neurol (Barc) 2007;45:163-73.

Armijo JA, Adín-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol 2002;35(Supl 1):116-34.

Armijo JA, Adín J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Barcelona: Exter; 2005.

Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, Cuadrado A, de las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. Current Pharmaceutical Design 2005;11:1975-2003.

Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1-II. J Clin Neurscience 2009;355-65. y 485-500.

Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the ninth Eilat conference (EILAT IX). Epilepsy Res 2009;83:1-43.

Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2011;52:1280-91.

Cramer JA. Tolerability of antiepileptic drugs: Can we determine differences? Epilepsy and Behavior 2012;23:187-92.

Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. Epilepsy and Behavior 2008;12:501-39.

Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol 2006;48:394-8.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47:1094-120.

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia 2009;50:1237-46.

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levelews, and breast-feeding. Epilepsia 2009;50:1247-55.

Herranz JL, Características farmacocinéticas de los antiepilépticos. Neurol Supl 2005;1:10-6.

Herranz JL. Epilepsias. An Pediatr Contin 2006;4:1-11.

Johannessen Ladnmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother 2010;10:119-40.

Lason W, Dudra-Jastrzêbska M, Rejdak K, Czuczwar SJ. Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update. Pharmacological Reports 2011;63:271-92.

Luszcski JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacological Reports 2009;61:197-216.

Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. Health Technol Assess 2007;11:1-134.

Meador et al 2011 Exposición en el embarazo y efectos cognitivos.

Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol 2011;10:446-56.

Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure 2010;19:375-82.

Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Curr Opin Neurol 2009;22:157-61.

Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro P, Alonso Luengo O, Bauzano Poley E, Busquier Hernández H, Camino León R, et al. Guía andaluza de epilepsia 2009 Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. www.guiasalud.es/GPC/GPC_501_Andaluza_Epilepsia.pdf.

Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. TaskForce on status epilepticus of the ILAE- The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London colloquium on status epilepticus. Epilepsia 2008;49:2177-84.

Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. CNS Drugs 2011;25:89-107.

Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. Seizure 2008;17:405-21.

Capítulo 30

Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos

A. Pazos y J. Pascual

I. Principios generales

Entre las diversas funciones que tienen los ganglios basales destaca su capacidad de controlar la actividad motora; por lo tanto, sus enfermedades se expresan por: *a)* pobreza de movimientos con rigidez muscular, *síndromes acinético-rígidos:* enfermedad de Parkinson y los diversos tipos de parkinsonismo (sintomático o iatrogénico), atrofias multisistémicas, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson y otras enfermedades degenerativas; *b)* exceso de movimientos involuntarios anormales, *síndromes discinéticos:* temblores (no parkinsonianos), coreas, mioclonías, tics y distonías.

1. Morfología funcional de los ganglios basales

Dentro de la *arquitectura* de los ganglios basales, es el neoestriado (núcleo caudado y putamen) el que recibe la mayor parte de las aferencias que llegan desde diversas áreas y núcleos (fig. 30-1): fundamentalmente, de múltiples áreas de la corteza cerebral (prefrontales, motoras y somatosensoriales), de los núcleos talámicos intralaminares de la línea media y de la zona compacta de la sustancia negra; entre las restantes aferencias al estriado se encuentran las que provienen de los núcleos del rafe en el tronco del encéfalo. A su vez, el estriado emite su información mayoritariamente hacia los núcleos ventrales del tálamo y diversas regiones de la corteza cerebral. Esta información se canaliza a través de la parte interna del globo pálido y la zona reticular de la sustancia negra (ambas áreas similares en estructura y función), directamente o indirectamente mediante conexión intermedia en el núcleo subtalámico. Además, la zona reticular de la sustancia negra proyecta al tubérculo cuadrigémino superior y a la formación reticular. De este modo, la información motórica que nace en áreas corticales es modulada a su paso por el complejo estriopalidal, merced a sus proyecciones hacia el tálamo y el tronco cerebral, y a las conexiones de estas estructuras con la corteza motora y con el aparato espinal.

Desde el punto de vista *neuroquímico* (v. fig. 30-1), las fibras corticoestriadas son de naturaleza glutamatérgica y excitadora, al igual que parte de las talamoestriadas. En cuanto a la importante aferencia nigroestriada, es de naturaleza dopaminérgica y se origina en las neuronas pigmentadas de la zona compacta. El estriado recibe, además, influencias de carácter serotoninérgico desde los núcleos del rafe.

Las vías eferentes del estriado al globo pálido y a la zona reticular de la sustancia negra son fundamentalmente de carácter gabaérgico, inhibidor, aunque también se han identificado diversos neuropéptidos, como la sustancia P y los péptidos opioides. Las principales vías desde el globo pálido y la sustancia negra hacia el tálamo y el tronco del encéfalo son también de carácter gabaérgico. De esta forma, la eferencia directa da lugar a un circuito de dos vías inhibidoras consecutivas que resulta finalmente en una acción activadora cortical. En cambio, la vía indirecta genera una acción final inhibidora, debido al circuito intermedio del núcleo subtalámico, que es excitador. La existencia de estos dos circuitos de proyección, contrapuestos, permite una modulación diferencial de las neuronas de la sustancia negra compacta. Por su parte, las vías estrionígricas controlan las neuronas dopaminérgicas de la zona compacta, ejerciendo así un *feedback* de control nigro-estrío-nígrico.

El 1% de las neuronas del estriado son de naturaleza colinérgica; son interneuronas, esto es, no se proyectan. Una parte de ellas están intercaladas entre la vía aferente dopaminérgica nigroestriada y la vía eferente gabaérgica del estriado. Se acepta la existencia en condiciones normales de una función contrapuesta y equilibrada entre la actividad dopaminérgica y la colinérgica, de manera que la disminución de una se acompaña de hiperactividad de la segunda. Pero hay situaciones patológicas en las que no ocurre así. La función que el sistema dopaminérgico cumple en el estriado es compleja y no unívoca. Una parte de ella se realiza sobre las neuronas colinérgicas intercalares, pero otra parte se realiza sobre las neuronas espinosas gabaérgicas.

2. Transmisión dopaminérgica

La neurona dopaminérgica de la sustancia negra tiene un especial protagonismo; su lesión provoca una de las alteraciones más características: la *enfermedad de Parkinson.* Actúa a dos niveles: en el estriado mediante la proyección nigroestriada y en la propia sustancia negra a través de colaterales que actúan sobre neuronas dopaminérgicas contiguas y otras neuronas de diverso tipo. En el capítulo 16 se describen las características de la transmisión dopaminérgica y los tipos de receptores sobre los que actúa.

En la vía nigroestriada humana, los receptores dopaminérgicos tienen una localización sobre todo *postsináptica,* como mediadores de las acciones del neurotransmisor, y, en menor grado, *presináptica* en el soma y las terminaciones de las propias neuronas dopaminérgicas, donde ejercen una función autorreguladora. La localización presináptica y postsináptica es independiente del subtipo de receptor.

3. Patología del sistema dopaminérgico y de otros sistemas

Algunas de las enfermedades de los ganglios basales cursan con alteración morfológica o funcional de la vía dopaminérgica nigroestriada, pero esta alteración no es un elemento exclusivo. En la *enfermedad de Parkinson* existe una degeneración de los núcleos pigmentados del tronco; hay, por lo tanto, una lesión degenerativa de esta vía, con pérdida profunda de dopamina en la sustancia negra y el estriado. Gran parte de los síntomas parkinsonianos se deben a la pérdida de actividad dopaminérgica, si bien no aparecen hasta que la pérdida neuronal alcanza el 80%. Pero existen también lesiones de neuronas noradrenérgicas *(locus coeruleus)* y, en algunos casos, de neuronas colinérgicas en áreas como la sustancia innominada (núcleo basal de Meynert y núcleo de la banda diagonal de Broca) que proyectan a la corteza. Esto explica los síntomas de demencia que se desarrollan tardíamente en algunos pacientes parkinsonianos.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

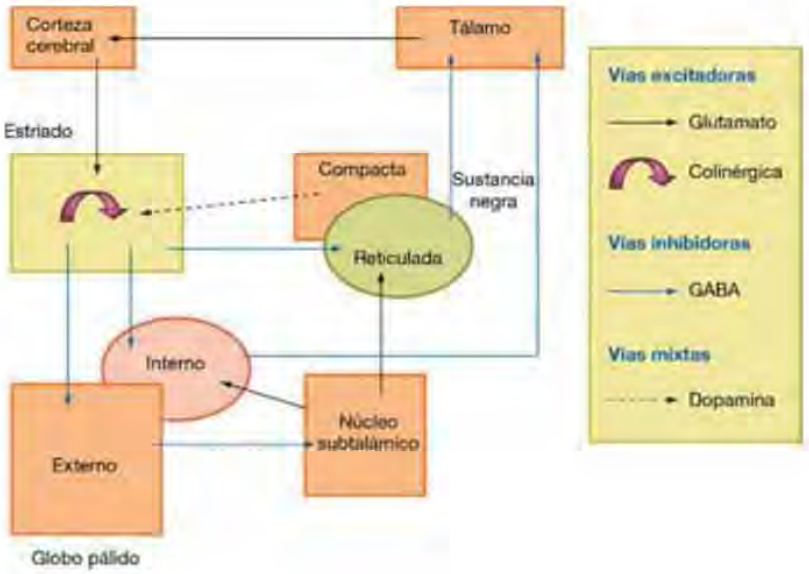


Figura 30-1 Conexiones neuroquímicas de los ganglios basales.

En la *corea de Huntington* y en otras enfermedades que cursan con discinesias, una parte de la lesión degenerativa comprende a la vía eferente estrío-nígrica; como consecuencia disminuye el control del estriado sobre las neuronas dopaminérgicas y aparecen síntomas que son interpretados como expresión de hiperactividad funcional dopaminérgica.

Los axones dopaminérgicos terminan en distintos tipos de células estriatales, actuando sobre diversos receptores dopaminérgicos (v. cap. 16, tabla 16-5). Su localización es postsináptica y presináptica (autorreceptores), y su distribución anatómica dentro del estriado es diferente. La acción de la dopamina no es simple, sino el resultado de un equilibrio armónico de varios factores: *a)* el tipo de receptores activados, presinápticos y postsinápticos; *b)* el tipo de respuesta resultante de su activación; *c)* los mecanismos de autorregulación inmediata o tardía originados en la propia neurona dopaminérgica, y *d)* el estado funcional de otros sistemas de neurotransmisión de carácter excitador o inhibidor, tanto los intrínsecos como los aferentes de otros núcleos y áreas.

Debido a la complejidad del mecanismo de interacción, no es extraño que su manipulación (por bloqueo o por estímulo) origine respuestas muy variadas. Así, la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal provoca la enfermedad de Parkinson. El bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos con fármacos antagonistas o la depleción de dopamina con reserpina puede desencadenar movimientos anormales del tipo de las distonías, mientras que el bloqueo crónico es capaz de originar discinesias por un fenómeno de hipersensibilidad receptorial tardía. En todas estas situaciones, caracterizadas por la hipofunción de la vía dopaminérgica, existe un componente de hiperactividad colinérgica, que es parcialmente controlado por fármacos anticolinérgicos, y de otros sistemas aún no caracterizados. En contraposición, la hiperactividad dopaminérgica provoca alteraciones motóricas en forma, sobre todo, de discinesias que adoptan características variadas. Esta hiperactividad dopaminérgica puede deberse a la pérdida de la actividad inhibidora que ejerce la vía estrío-nígrica sobre la sustancia negra, como sucede en la corea de Huntington.

No se conocen todavía en detalle las peculiaridades neuroquímicas que acompañan al resto de las enfermedades de los ganglios basales, por otra parte, muy infrecuentes. Por ello, no se dispone de elementos para esbozar un enfoque terapéutico lógico, sino que continúa utilizándose el empirismo o un enfoque estrictamente sintomático.

4. Posibilidades terapéuticas

De acuerdo con lo expuesto, las principales posibilidades terapéuticas se centran en la manipulación del sistema dopaminérgico. En caso de hipofunción (parkinsonismo) se recurre a la potenciación directa o indirecta de la actividad dopaminérgica, o a la administración de fármacos anticolinérgicos. En caso de hiperfunción (corea de Huntington) se dispone de antagonistas dopaminérgicos o de fármacos deplecionadores de los depósitos de dopamina. En lesiones tóxicas se recurre a neutralizar el tóxico (p. ej., D-penicilamina que quela el Cu en la enfermedad de Wilson). En las diferentes distonías, discinesias, temblores y diversos tipos de coreas, la terapia es, en parte, empírica y sintomática.

II. Farmacología de la enfermedad de Parkinson

Como ya se ha comentado, la hipofunción dopaminérgica es responsable de los síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson: temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales. Los receptores dopaminérgicos estriatales, mayoritariamente postsinápticos, pueden estar aumentados en número como mecanismo de hipersensibilidad compensadora en los casos de enfermedad de Parkinson no tratados farmacológicamente, aunque en líneas generales puede afirmarse que se mantienen en concentraciones normales.

La causa última de la enfermedad de Parkinson no se conoce bien, pero actualmente estamos en condiciones de afirmar que los factores genéticos juegan un importante papel en su patogenia. Conocemos al menos 15 genes implicados en esta enfermedad. El descubrimiento de estos genes, la aparición de un cuadro neurológico similar al de la enfermedad de Parkinson en individuos drogodependientes que habían ingerido de forma accidental un derivado tetrahidropiridínico, el MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), y los estudios realizados en modelos animales de enfermedad de Parkinson sugieren que el daño oxidativo y la acumulación de productos de fosforilización anormal son fenómenos clave en la afectación de la función dopaminérgica.

La estrategia terapéutica se basa en la potenciación de la actividad dopaminérgica central, ya sea por vía directa (levodopa, agonistas y activadores dopaminérgicos) o indirecta (inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO] y de la catecol-orto-metil-transferasa [COMT]); en ciertos estadios de la enfermedad se recurre también al bloqueo de la función colinérgica con anticolinérgicos antimuscarínicos centrales.

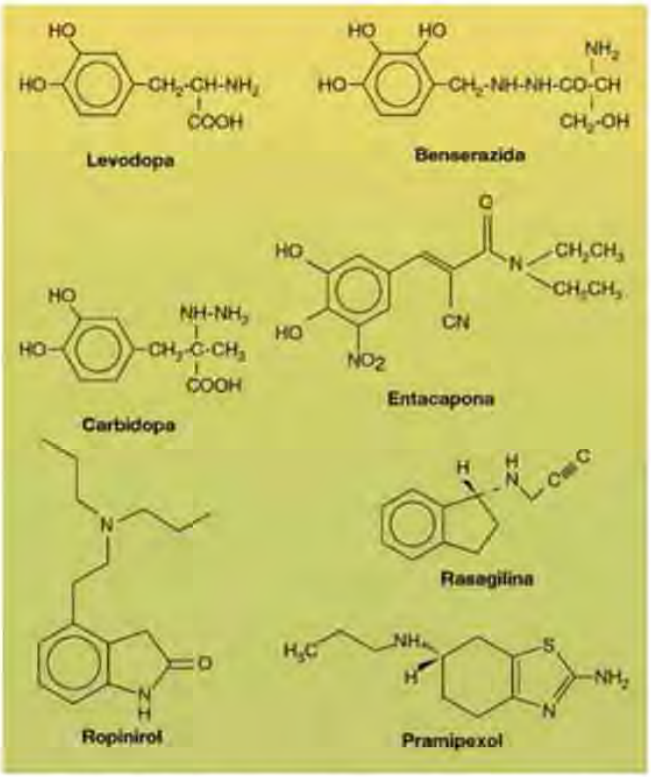


Figura 30-2 Estructura de levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la LAAD, la MAO-B y LA COMT.

A. Levodopa

Puesto que la dopamina no atraviesa la BHE, se recurre a su aminoácido precursor inmediato, la levodopa (o L-dopa) (fig. 30-2) que la atraviesa por transporte facilitado, propio de aminoácidos aromáticos. Este transporte es saturable y está sometido a fenómenos de competencia entre los aminoácidos que lo utilizan.

1. Mecanismo de acción

La levodopa difunde a las neuronas y se convierte en dopamina dentro de las que poseen L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD) (v. cap. 16, apartado I, 1). Esta enzima es relativamente ubicua y se encuentra en células de naturaleza y localización diversas. Dentro del sistema nervioso central (SNC) se halla presente por lo menos en neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotonérgicas, en particular en las terminaciones nerviosas. Fuera del SNC, existe en las células de la mucosa intestinal, del capilar cerebral y del hígado; de este modo, el 95% de la levodopa administrada se convierte en dopamina fuera del SNC, es decir, queda inutilizada para actuar en el cerebro. Esto significa que, si se administra sola, hay que emplear grandes cantidades que se desaprovechan o que incluso perjudican.

La levodopa se convierte en dopamina intraneuronal que es liberada y activa los receptores dopaminérgicos, postsinápticos o presinápticos, situados a su alrededor. Los receptores del tipo D_2 tienen especial relevancia en los efectos antiparkinsonianos (v. tabla 16-5). En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas que aún sobreviven captan la levodopa y tratan de compensar la actividad perdida; de hecho, las concentraciones de dopamina llegan a normalizarse.

Como puede penetrar en otros sistemas no dopaminérgicos, la existencia de levodopa y dopamina se extiende a otras estructuras cerebrales y extracerebrales que habitualmente no contienen dopamina o la contienen en menor cantidad. Su acción en estos sitios no será fisiológica, sino que dará origen a reacciones adversas. Por el mismo motivo, puede reducir la actividad neuroquímica de otros sistemas a cuyo neurotransmisor suplanta (p. ej., los serotonérgicos).

2. Acciones farmacológicas

En el paciente de Parkinson mejoran sobre todo la bradicinesia, la rigidez y las alteraciones de la marcha, y menos el temblor. La inestabilidad postural y la disfunción autonómica se benefician menos. La mejoría en los síntomas cardinales de la enfermedad se acompaña de mayor capacidad para el desarrollo de habilidades motoras secundarias (expresión facial, escritura, etc.). La respuesta inicial es variable: llega a ser óptima, y se consigue una recuperación muy notable, en el 75% de los pacientes. Si un paciente con síndrome parkinsoniano no responde a la levodopa estaremos ante un parkinsonismo degenerativo con pérdida de los receptores D_2 postsinápticos diferente a la enfermedad de Parkinson, como la parálisis supranuclear progresiva o las atrofias multisistema, o ante un parkinsonismo farmacológico por el uso de bloqueantes dopaminérgicos. La levodopa no frena el curso de la enfermedad y su eficacia va reduciéndose a lo largo de los años de tratamiento; al cabo de 5 años o más, cerca de la mitad de los pacientes experimenta una pérdida de eficacia terapéutica o bien experimentan grandes e imprevisibles oscilaciones horarias en su sintomatología (v. más adelante).

En el aparato *cardiovascular*, el aumento de dopamina en el tronco cerebral puede ser responsable de la hipotensión postural y supina. A nivel periférico, la activación de receptores dopaminérgicos situados en terminaciones noradrenérgicas inhibe la actividad simpática, pudiendo originar bradicardia y vasodilatación. Además, en el corazón estimula los receptores β-adrenérgicos, originando taquicardia y arritmias, a dosis elevadas (v. cap. 16).

En la *zona quimiorreceptora* del bulbo, desprovista de BHE, la estimulación de receptores dopaminérgicos provoca náuseas y vómitos (v. cap. 43, apartado IV, A, 3).

La acción dopaminérgica sobre la hipófisis produce un aumento de la liberación de *hormona de crecimiento*, pero este efecto es muy poco marcado en los enfermos de Parkinson.

3. Inhibidores de la LAAD: carbidopa y benserazida

Son sustancias relacionadas estructuralmente con sustratos naturales de la enzima LAAD, a la que consiguen inhibir (v. fig. 30-2). Al no atravesar la BHE, inhiben la LAAD en los tejidos periféricos: mucosa intestinal, hígado, células endoteliales de los capilares cerebrales; de este modo impiden que la dopa se convierta en dopamina y, en consecuencia, consiguen aumentar la cantidad de dopa que accede al cerebro para convertirse en dopamina.

Su administración conjunta con levodopa resulta muy ventajosa porque reducen en un 75% la cantidad de dopa que debe administrarse, aumentan la $t_{1/2}$ de la levodopa y contribuyen a mantener niveles cerebrales más estables. Por todo ello, su administración consigue mayor eficacia clínica, que se manifiesta en una acción más rápida y mayor número de pacientes beneficiados. Al reducir la cantidad de dopamina en tejidos periféricos, disminuyen algunas de las reacciones adversas (náuseas, hipotensión en su componente periférico, acción cardíaca). En consecuencia, la levodopa se administra siempre combinándola con carbidopa en las proporciones 10:1 y 4:1, o con benserazida en la proporción 4:1 (tabla 30-1).

Tabla 30-1 Grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y fármacos representativos. En el caso de la levodopa, se incluyen los preparados existentes con la cantidad (en mg) de levodopa y de los inhibidores asociados

Activación dopaminérgica	Fármacos
Directa	
Agonistas y activadores dopaminérgicos	Bromocriptina, lisurida, cabergolina, pramipexol, ropinirol, rotigotina
Levodopa + inhibidor periférico de LAAD	Levodopa + carbidopa (100 + 25; 200 + 50; 250 + 25) Levodopa + benserazida (100 + 25 ; 200 + 50)
Levodopa + inhibidor periférico de LAAD + inhibidor de la COMT	Levodopa + carbidopa + entacapona (50 + 12,5 + 200; 100 + 25 + 200; 150 + 37,5 +200)
Indirecta	
Inhibidores de la MAO B	Selegilina, rasagilina
Inhibidores de la COMT	Entacapona, tolcapona
Antagonismo colinérgico muscarínico	Benzatropina, biperideno, orfenadrina, trihexifenidilo

4. Características farmacocinéticas

La levodopa se absorbe principalmente en la parte alta del intestino delgado y muy poco en el estómago; este actúa como válvula que regula la velocidad de vaciamiento. La absorción varía enormemente de unos individuos a otros, por varias razones: *a)* por las características de vaciamiento; *b)* por las diferencias en la capacidad de metabolización de la levodopa por parte de la LAAD de la mucosa gástrica e intestinal y de las bacterias de la luz intestinal, y *c)* por las características de absorción, ya que utiliza un transportador que puede ser saturado o con el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta (metionina y triptófano). El $t_{máx}$ varía entre 1 y 2 h, y la $C_{máx}$ es enormemente variable. Sin inhibidores de la LAAD, la biodisponibilidad es del 30% y con ellos aumenta dos o tres veces. La $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es muy rápida, de alrededor de 1 h, pero el efecto farmacológico depende de la cantidad de dopamina formada y actuante en el SNC.

Se han desarrollado preparados de levodopa de *liberación lenta o controlada:* son tabletas con matrices poliméricas de las que se libera el fármaco por la acción erosiva de la secreción gástrica o cápsulas cuya matriz libera por difusión la levodopa con pH ácido, pero prácticamente no se utilizan debido a su errática absorción.

La levodopa no se une a proteínas plasmáticas. El paso de la BHE es por difusión facilitada; depende de la concentración plasmática y es altamente interferido por los otros aminoácidos que pueden competir por el transporte, incluido su metabolito 3-O-metildopa. El metabolismo de la levodopa se realiza fundamentalmente por *descarboxilación*.

Más del 80% se descarboxila a dopamina (en intestino, hígado, riñón y capilares), convirtiéndose después en sus principales metabolitos (AHV, DOPAC y 3-metoxitiramina), y una pequeña parte en noradrenalina y sus metabolitos. Otras vías metabólicas de la levodopa son: *a)* metoxilación por la COMT, para convertirse en 3-O-metildopa, la cual puede competir con la levodopa por los sistemas de transporte, y cuya $t_{1/2}$ plasmática es de unas 15 h; *b)* oxidación para convertirse en dopaquinona, y *c)* transaminación por aminotransferasas, tanto de la levodopa como de la O-metildopa, para originar ácido vanilpirúvico, ácido vainiláctico y ácido 2,4,5-trihidroxifenilacético. La importancia de algunos de estos metabolitos estriba en la posibilidad de que, a la larga, originen radicales tóxicos que agraven el curso de la enfermedad. La MAO responsable de la desaminación oxidativa de la dopamina es del tipo B; existen fármacos inhibidores de la MAO que bloquean de forma selectiva la MAO de tipo B dentro de cierto intervalo de dosis (v. apartado II, C).

5. Reacciones adversas e interacciones

Digestivas. Se manifiestan por anorexia, náuseas y vómitos, debidos principalmente a la acción de la dopamina en la zona quimiorreceptora del área postrema (v. cap. 43). Estos efectos disminuyen notablemente al asociar inhibidores de la LAAD, ya que entonces disminuye la concentración de dopamina en el área postrema. Si a pesar de todo persisten, puede recurrirse a antieméticos bloqueadores dopaminérgicos como la **domperidona** (10 a 20 mg, de 30 min a 1 h antes de la levodopa) que, al no atravesar la BHE, controla la actividad emetizante de la levodopa sin reducir su actividad sobre el estriado. Los antieméticos tipo metoclopramida que atraviesan la BHE están contraindicados en estos pacientes.

Cardiovasculares. Consisten en hipotensión postural o estable, por los mecanismos ya expuestos, y taquicardia auricular y extrasístoles ventriculares por activación cardíaca. También estos efectos disminuyen con la inhibición de la LAAD. Dosis masivas o en presencia de inhibidores de la MAO pueden originar crisis hipertensoras. Las arritmias, al igual que ciertos cuadros de sudoración que aparecen a veces, ceden bien con β-bloqueantes.

Discinesias y distonías. Pueden aparecer en las primeras fases del tratamiento, como consecuencia de un desajuste de dosis; en este caso, basta reducir la dosificación para eliminarlas. Pero a medida que la duración del tratamiento avanza, las discinesias aparecen con dosis que antes no las producían y su incidencia alcanza el 40-90% de los pacientes tratados. Se localizan preferentemente en la musculatura orofacial en los ancianos, pero en los jóvenes se aprecian también movimientos coreicos y distónicos de tronco y extremidades, coincidiendo con el momento de máximo efecto antiparkinsoniano del fármaco. Si se reduce la dosis de levodopa para disminuir la incidencia de discinesias, se agrava la sintomatología parkinsoniana, por lo que el paciente suele preferir mantener cierto estado discinético. La intensidad de las discinesias suele agravarse con el tiempo.

La causa última de estas reacciones no se conoce bien, pero podría estar relacionada con la desregulación del equilibrio entre los distintos receptores dopaminérgicos que intervienen en el eje nigro-estrío-nígrico. Este desequilibrio es el resultado, por una parte, del agravamiento progresivo de la degeneración dopaminérgica que sigue su curso natural y, por la otra, de la desigual evolución que deben seguir los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos en respuesta a la presencia de concentraciones no fisiológicas de dopamina. El resultado es una disociación de la actividad de

las neuronas responsables de controlar la sintomatología parkinsoniana, en relación con la actividad de las neuronas responsables de provocar el cuadro discinético. El tratamiento de las discinesias, cuya aparición suele guardar cierto paralelismo con los fenómenos de fluctuaciones en la respuesta a la levodopa, que se describe a continuación, no está resuelto.

Fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana. Se trata de la aparición de bruscas oscilaciones de la sintomatología motórica del paciente, que sobrevienen a partir del segundo o tercer año de tratamiento; la incidencia al quinto año supera el 50%.

Las formas clínicas son muy variadas. Pueden iniciarse como fenómenos en los que el efecto de una dosis desaparece antes de lo previsto (*wearing off* o esfumación de respuesta) y pueden llegar a convertirse en cambios bruscos e impredecibles en los que se pasa de un estado motórico aceptable, incluso acompañado de fenómenos discinéticos, a una situación de acinesia y bloqueo motórico total *(on-off)*. Finalmente, es muy frecuente observar una pérdida progresiva de la eficacia de la levodopa.

En la fisiopatología de estos fenómenos de fluctuación parecen participar diversos mecanismos: *i)* alteraciones relacionadas con la farmacocinética de la levodopa, apareciendo un acortamiento en la duración del efecto de cada dosis; *ii)* alteraciones farmacodinámicas, como pueden ser cambios en la sensibilidad y el número de los diversos tipos de receptores dopaminérgicos o la distribución irregular de la dopamina en el estriado; *iii)* la propia progresión de la enfermedad, en íntima relación con el mecanismo anterior, y que se considera actualmente como una causa fundamental de las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa en un alto porcentaje de casos, y *iv)* fenómenos de competencia entre metabolitos de la levodopa y ella misma, por receptores o por sistemas de transporte. Las estrategias de corrección de las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa comprenden desde la modificación en la cantidad y el ritmo de administración del fármaco y la administración conjunta y/o sustitutiva de agonistas dopaminérgicos (v. apartado II, B), hasta la administración conjunta de levodopa y el inhibidor de la COMT entacapona (v. apartado II, C).

Alteraciones psiquiátricas. Si hay antecedentes psiquiátricos, dichas alteraciones aparecen ya en las fases iniciales del tratamiento; de lo contrario lo hacen en el curso del tratamiento crónico, especialmente en ancianos, y se van exacerbando. Toman la forma de alteraciones del sueño, pesadillas nocturnas, sueños vívidos, seudoalucinaciones y alucinaciones visuales y otros fenómenos psicóticos de carácter paranoide. Se han descrito también cuadros de hipomanía, manía, hipersexualidad y desviación sexual. La incidencia aumenta en presencia de anticolinérgicos que ocasionan cuadros confusionales, de amantadina, piribedilo, etc.

Su tratamiento es complejo: supresión de anticolinérgicos y/o disminución de activadores dopaminérgicos. Si persiste la psicosis, se puede intentar el manejo de estos cuadros con **clozapina** a dosis de 12,5-50 mg en una única toma nocturna. Este antipsicótico atípico posee escasa o nula acción parkinsoniana, al ser un antagonista de los receptores D_4 y no de los D_2. Tiene el inconveniente de ocasionar raramente aplasias medulares, por lo que es necesario someter al paciente a estrictos controles hematológicos (v. cap. 31). Una alternativa sería la administración de dosis bajas (25-100 mg) del antipsicótico atípico quetiapina. Recientemente se ha demostrado el efecto beneficioso del inhibidor de la acetilcolinesterasa rivastigmina (3-12 mg/día) para el control de las alucinaciones, sin que empeore significativamente la situación motora.

Interacciones. Son de carácter farmacocinético y farmacodinámico y pueden ser importantes. Entre las primeras destacan las producidas por fármacos que aceleran o demoran el vaciado gástrico. La asociación de inhibidores de la LAAD evita las interacciones con sustancias que, como la piridoxina, estimulan la descarboxilación de la dopa. Algunos aminoácidos presentes en dietas ricas en proteínas pueden interferir en el transporte activo en el intestino, la barrera hematoencefálica o, incluso, a nivel neuronal. La tabla 30-2 recoge las interacciones de mayor relevancia clínica.

Su **utilización clínica** se expone en la sección E.

B. Agonistas y activadores dopaminérgicos

1. Clasificación

a) *Derivados ergóticos,* son los agonistas más empleados en la terapia antiparkinsoniana (v. fig. 30-2); la **bromocriptina,** la más conocida y prototipo del grupo, deriva del alcaloide natural ergocriptina; otras moléculas de estructura ergolínica son **lisurida, cabergolina** y **pergolida.** Todas han visto muy restringido su uso debido a la incidencia de reacciones adversas (fibrosis).

b) *Derivados no ergóticos:* **pramipexol** y **ropinirol** (v. fig. 30-2), administrados por vía oral, **rotigotina,** utilizada en parche transdérmico, y **apomorfina** que se administra por vía parenteral. El pramipexol es un derivado benzotiazólico, mientras que el ropinirol es estructuralmente similar a la dopamina. Estos fármacos no presentan las temidas reacciones fibróticas de los derivados ergóticos.

2. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La mayor parte de las acciones derivan de su capacidad de activar receptores dopaminérgicos en diversas áreas: *a)* en el *estriado* mejora el cuadro clínico parkinsoniano, sobre todo la acinesia, pudiendo llegar a producir hiperactivación con manifestación de discinesias; *b)* en el eje *hipotálamo-hipofisario* reduce la liberación de prolactina, aumenta la de la hormona de crecimiento en individuos sanos y la disminuye en individuos acromegálicos (v. cap. 49), y *c)* en la *corteza cerebral* puede producir fenómenos psicóticos.

La eficacia clínica de los diversos agonistas es relativamente similar, aunque puede ocurrir que un paciente no responda a uno de ellos y lo haga a otro. Se ha sugerido que los agonistas dopaminérgicos, utilizados solos, son capaces de controlar inicialmente de forma efectiva los síntomas clínicos en la enfermedad de Parkinson en una proporción significativa de pacientes, pero la mejoría global de la sintomatología parkinsoniana suele ser menor. Los agonistas de estructura no ergótica muestran un perfil de eficacia antiparkinsoniana similar al de los ergóticos, pero su tolerabilidad en conjunto es más favorable que la de los ergóticos, lo que permite ajustar la dosis eficaz más rápidamente. Es posible que el pramipexol tenga un efecto frente al temblor ligeramente superior al de otros agonistas, lo que se ha intentado explicar por su mayor afinidad sobre el receptor D_3. En cuanto a la rotigotina, su administración transdérmica mantiene unas concentraciones plasmáticas relativamente constantes a lo largo del día, consiguiendo una estimulación dopaminérgica continuada, lo que podría traducirse en una menor incidencia posterior de fluctuaciones.

Aunque todos muestran elevada afinidad por la subfamilia de receptores D_2, existen algunas diferencias entre los diversos agonistas en cuanto a la capacidad de activar distintos tipos de receptores dopaminérgicos (tabla 30-3).

La bromocriptina tiene mayor afinidad por los receptores D_2 (y, en menor medida, D_3) postsinápticos que por los presinápticos y ejerce cierto antagonismo sobre los D_1. La lisurida, cabergolina y, especialmente, la pergolida activan intensamente los receptores D_3 y D_2, pero también se unen a los D_1. Para ejercer su actividad, la bromocriptina requiere la existencia y el funcionamiento de neuronas dopaminérgicas, es decir, la presencia de dopamina en la terminación sináptica. De hecho, los pacientes resistentes a la levodopa también lo son a la bromocriptina. Esto no ocurre con los demás agonistas ergóticos, capaces de ejercer sus efectos antiparkinsonianos en ausencia de actividad dopaminérgica presináptica.

Con la excepción de la rotigotina, los no ergóticos carecen de afinidad significativa por la subfamilia de receptores D_1, en tanto que activan los subtipos D_2-D_3-D_4, con cierta preferencia por el subtipo D_3, en particular en el caso del pramipexol, que es más potente (v. tabla 30-3).

Tabla 30-2 Interacciones farmacológicas con relevancia clínica que pueden aparecer con los fármacos potenciadores dopaminérgicos más usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Fármaco		Tipo de interacción	Resultado
Levodopa			
	Antidopaminérgicos (antipsicóticos)	Farmacodinámica	Reducción de la respuesta
	α-metil-dopa	Farmacodinámica	Incremento de la respuesta (toxicidad)
	Antidepresivos tricíclicos	Farmacodinámica	Potenciación de la toxicidad de los antidepresivos
	IMAO	Farmacodinámica	Potenciación de la toxicidad cardiovascular
	Fenitoína	Farmacocinética (metabolismo)	Reducción de la respuesta
	Sales de hierro (ferroso)	Farmacocinética (absorción)	Reducción de la respuesta
Agonistas dopaminérgicos			
Pramipexol			
	Alcohol	Farmacodinámica	Reducción de la tolerancia mutua
	Antidopaminérgicos (antipsicóticos)	Farmacodinámica	Reducción de la respuesta
	Antagonistas del Ca^{2+} (diltiazem, verapamilo)	Farmacocinética (eliminación)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
	Antiarrítmicos (procainamida, quinidina, mexiletina)	Farmacocinética (eliminación)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
	Cimetidina	Farmacocinética (eliminación)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
Ropinirol			
	Antidopaminérgicos (antipsicóticos)	Farmacodinámica	Reducción de la respuesta
	Estrógenos	Farmacocinética (metabolismo)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
	Quinolonas (ciprofloxacino)	Farmacocinética (metabolismo)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
Inhibidores de la MAO			
Selegilina, rasagilina			
	Opiáceos (petidina)	Farmacodinámica	Toxicidad en SNC, hiperpirexia
	Antidepresivos (fluoxetina, reboxetina, tricíclicos)	Farmacodinámica	Síndrome serotonérgico, toxicidad en SNC
	Triptanos	Farmacodinámica	Síndrome serotonérgico
	Simpaticomiméticos	Farmacodinámica	Incremento de la toxicidad cardiovascular de los simpaticomiméticos
	Estrógenos	Farmacocinética (metabolismo)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
	Quinolonas (ciprofloxacino)	Farmacocinética (metabolismo)	Incremento de la respuesta (toxicidad)
Inhibidores de la COMT			
Entacapona			
	Simpaticomiméticos	Farmacodinámica	Incremento de la toxicidad de los simpaticomiméticos
	Antidepresivos IMAO	Farmacodinámica	Incremento de la toxicidad de los antidepresivos
	Anticoagulantes orales (warfarina)	Farmacocinética (metabolismo)	Potenciación del efecto anticoagulante

Tabla 30-3 Perfil farmacológico de los agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson

Fármaco	Receptor dopaminérgico[a]					Semivida de eliminación (h)	Dosis (mg/día)
	D_1	D_2	D_3	D_4	Estructura		
Bromocriptina	+	+++	+++	+	Ergótica	3-6	5-40
Cabergolina	+	++++	++++	++	Ergótica	<65	0,5-5
Lisurida	++	++++	++++	+++	Ergótica	1-2	1-2
Pramipexol	–	+	+++	++	No ergótica	8-12	1,5-4,5
Ropinirol	–	+	++	+	No ergótica	6	0,75-24
Rotigotina	+	+++	++++	++	No ergótica	5-7	8-24 (transdérmica)

[a]Afinidad por cada subtipo.

Debido a su estructura química, los ergóticos muestran afinidad por receptores noradrenérgicos y serotonérgicos, sobre todo a nivel central, donde suelen comportarse como agonistas parciales. Esto no ocurre con los no ergóticos. La activación noradrenérgica central puede explicar parte de la acción hipotensora que estos fármacos ejercen, que obliga a ajustar la dosis eficaz con lentitud; el bloqueo de α-adrenoceptores periféricos puede ser responsable de la hipotensión postural o de la reacción hipotensora aguda que a veces aparece con la primera dosis (v. cap. 17, apartado I, A, 2.1).

La apomorfina es el agonista dopaminérgico más antiguo y potente en la práctica clínica, pues actúa sobre los subtipos de receptores D_1 y D_2.

3. Características farmacocinéticas

Aunque los ergóticos se absorben en el tracto gastrointestinal, sufren intensa metabolización hepática, por lo que su biodisponibilidad es baja: 6% para bromocriptina y 20% para lisurida y pergolida. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas y tisulares. La metabolización varía mucho de un individuo a otro, de ahí que sea necesario ajustar la dosis de forma individual en función de la aparición de efectos terapéuticos y tóxicos. La bromocriptina presenta extenso metabolismo hepático por CYP3A4. La $t_{1/2e}$ es de 3 h para la bromocriptina, de 1,7 h para la lisurida y de 24-30 h para la pergolida. La cabergolina es un derivado de acción prolongada, con un $t_{1/2e}$ largo, entre 60 y 80 h (v. tabla 30-3).

Las propiedades biológicas de los ergóticos no siguen de forma fidedigna las concentraciones plasmáticas, en parte debido a la dificultad para atravesar la BHE y quizá a que se formen metabolitos activos. La $t_{1/2}$ biológica es superior a la $t_{1/2}$ de eliminación, lo que sugiere una especial retención o fijación en un compartimento central que contiene los receptores dopaminérgicos. Esta duración es mayor para producir reducción de prolactina (8-10 h para bromocriptina y lisurida, hasta 40 h para pergolida) que para mantener la eficacia antiparkinsoniana.

Los no ergóticos presentan buena biodisponibilidad por vía oral, y la $C_{máx}$ alcanza alrededor de las 2 h para ambos fármacos (v. tabla 30-3). El ropinirol presenta extenso metabolismo hepático por CYP1A2, lo que puede dar lugar a diversas interacciones, en tanto que la rotigotina lo es por diversas CYP, mientras que el pramipexol es metabolizado escasamente (10%). La $t_{1/2}$ de eliminación es 6 h para el ropinirol, 8-12 h para el pramipexol y 5-7 h para la rotigotina.

4. Reacciones adversas e interacciones

En el caso de los ergóticos, muchas de sus reacciones adversas, dependientes de la activación dopaminérgica, son similares a las descritas para la levodopa: náuseas y vómitos, controlables con domperidona, e hipotensión. Las alteraciones psiquiátricas son más frecuentes que con levodopa, quizá porque comprometan a otros receptores (serotonérgicos y noradrenérgicos); la lisurida puede producir estos cuadros con mayor frecuencia, sobre todo si se administra en infusión continua. Sin relación con la dopamina, durante el tratamiento con ergóticos pueden aparecer vasoespasmo digital, diplopía, cefaleas, congestión nasal, incremento de crisis de angina y otros síntomas; además, el uso de ergóticos se ha relacionado con una mayor incidencia de reacciones fibróticas, pulmonares, retroperitoneales y pericárdicas; en ocasiones se observa eritromelalgia con eritema, edema y dolor de extremidades. La utilización de pergolida y de cabergolina se ha relacionado con un incremento en la incidencia de valvulopatías, por lo que deben considerarse como fármacos de segunda línea.

Salvo por lo que se refiere a las reacciones fibróticas, el perfil de tolerabilidad y seguridad de los no ergóticos es similar: pueden presentar reacciones adversas propias del estímulo dopaminérgico (náuseas, reacciones psiquiátricas, hipotensión), así como somnolencia, a veces en forma de sueño irresistible. En algunos pacientes se ha observado la aparición de conductas compulsivas (hipersexualidad, adicción al juego).

Las interacciones con mayor relevancia clínica tras administración de pramipexol o ropinirol se recogen en la tabla 30-2.

5. Amantadina

Fármaco antivírico útil para prevenir epidemias de influenza, con moderada actividad antiparkinsoniana. Esta se debe a su capacidad de liberar dopamina y de inhibir su recaptación en las terminaciones sinápticas; tiene también ligeros efectos anticolinérgicos. También se ha invocado una cierta actividad antiglutamatérgica como antagonista de receptores NMDA. Se absorbe por vía oral con un $t_{máx}$ de entre 1 y 4 h, y una $t_{1/2}$ de 2-10 h. Se elimina por el riñón sin metabolizarse en el 90%, por lo que se acumula rápidamente en casos de insuficiencia renal. Entre sus reacciones adversas destacan el edema y la *livedo reticularis* en el dorso de los pies y las manos, sin trascendencia patológica. En caso de acumulación, provoca estados de confusión, alucinaciones, psicosis tóxica y convulsiones.

C. Inhibidores del catabolismo de levodopa y dopamina

1. Inhibidores irreversibles de la MAO B

Son la **selegilina** (deprenilo), derivado de la fenilisopropilamina utilizado desde hace tiempo como coadyuvante de la levodopa, y la **rasagilina** (v. fig. 30-2).

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Inhiben de forma selectiva e irreversible, dentro de cierto intervalo de dosis, la MAO B, isoenzima que actúa sobre la dopamina y no sobre la adrenalina o la serotonina. La inhibición no se produce a nivel periférico. El mecanismo de la inhibición es de tipo «suicida», pues la enzima oxida el grupo propinil de la selegilina dando lugar a una intermediaria que, a su vez, inactiva a la MAO B. Alrededor del 80% de la dopamina cerebral humana es metabolizada por la MAO B; por lo tanto, la selegilina eleva la concentración de dopamina cerebral sin afectar a las otras monoaminas. Además, inhibe la penetración de dopamina y tiramina en las terminaciones correspondientes, lo que, por una parte, mejora la actividad dopaminérgica y, por la otra, no produce la típica reacción tiramínica de los IMAO, a las dosis usadas (v. cap. 32). La rasagilina comparte las características farmacodinámicas de la selegilina y es unas 10 veces más potente; 1 mg de rasagilina inhibe más del 90% de la MAO B entre 1 y 3 semanas; suspendida la medicación, la inhibición perdura casi 1 mes.

Se utilizan como coadyuvantes de la levodopa en los estadios avanzados de la enfermedad, produciendo cierta mejoría en el nivel de control de la sintomatología parkinsoniana conseguido por la levodopa y especialmente en las fluctuaciones de «fin de dosis». No son útiles en los fenómenos de oscilaciones al azar.

Dado que la administración de selegilina a pacientes parkinsonianos en estadios tempranos retrasa el inicio del tratamiento con levodopa, se llegó a proponer que este fármaco ejercería un posible efecto neuroprotector. Sin embargo, no se ha demostrado clínicamente esta capacidad. Está por confirmar si la rasagilina posee capacidad para modificar la evolución de la enfermedad. Se ha propuesto que esta posible capacidad neuroprotectora se debe a la acción inhibidora de la oxidación, al reducir la generación de radicales libres y otros productos de oxidación tóxicos, aparentemente responsables de lesión tisular en la sustancia negra.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorben rápidamente por vía oral y atraviesan bien la BHE. El $t_{máx}$ varía entre 0,5 y 2 h para ambos fármacos y la $t_{1/2e}$ está alrededor de 10 h para selegilina y de 3 h para rasagilina. En todo caso, la duración de la acción clínica depende fundamentalmente del período de regeneración y sustitución de la MAO B. La selegilina, que sufre un importante fenómeno de primer paso, es metabolizada en derivados anfetamínicos (anfetamina, metanfetamina), lo que no sucede con rasagilina. Esta es metabolizada, principalmente, por CYP1A2.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

A dosis terapéuticas, estos inhibidores son bien tolerados, aunque pueden ocasionar dolor abdominal, náuseas y otros síntomas digestivos. Si se administran junto con levodopa, suelen observarse reacciones adversas propias de hiperactividad dopaminérgica, pero estas remiten tras la reducción de la dosis de levodopa en el 10-20%. A dosis más elevadas, se pierde la selectividad por la MAO B, aumentando las reacciones adversas como cefaleas, náuseas, sudoración, dilatación pupilar, confusión, alucinaciones, insomnio o vértigo.

La tabla 30-2 recoge las interacciones con mayor relevancia clínica. Su aplicación se expone en la sección E.

2. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

La levodopa tiene dos vías metabólicas principales: la descarboxilación, causante del 80% de su degradación, y la O-metilación, responsable de otro 10%. Como la levodopa se suele utilizar con un inhibidor de la LAAD, se desplaza más levodopa hacia la vía metabólica de la COMT, que O-metila la levodopa a un metabolito inactivo de larga vida media denominado 3-O-metildopa (3-OMD). Por esta razón, la inhibición de la COMT es otra estrategia para prolongar la respuesta a la levodopa.

Los nitrocatecoles son inhibidores selectivos y no reversibles de la enzima COMT, que se utilizan para el tratamiento coadyuvante a la levodopa. El fármaco más representativo es la **entacapona** (v. fig. 30-2). La **tolcapona**, más potente y con mejor perfil cinético, tiene su uso fuertemente restringido debido a su asociación con casos de hepatitis fulminante.

2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Los nitrocatecoles inhiben de forma selectiva y no reversible la actividad de la enzima COMT; en consecuencia, prolongan la respuesta a levodopa. Carecen de actividad antiparkinsoniana si se administran solos. Tienen la ventaja teórica sobre los preparados de levodopa retardada de que no retrasan la absorción de la levodopa y, aunque aumentan el área bajo la curva de la concentración plasmática de levodopa hasta en un 50%, no incrementan el tiempo para alcanzar el pico plasmático ($t_{máx}$) o la concentración máxima de levodopa ($C_{máx}$). Todo ello se traduce en un aumento de la duración del efecto de las dosis de levodopa en un 20-30%, y en una menor necesidad de levodopa (hasta un 30%). Como consecuencia, se produce una reducción significativa de la duración del período diario en fase *off* en los pacientes con fluctuaciones.

2.2. Características farmacocinéticas

La entacapona presenta una absorción oral variable, con una $t_{1/2}$ de 2 h, y ha de administrarse con cada dosis de levodopa. Su capacidad de atravesar la BHE es más bien limitada. Se elimina fundamentalmente por las heces. La tolcapona se absorbe de forma regular con una biodisponibilidad del 65%; es metabolizada principalmente por glucuronidación y, en menor grado, por CYP3A4 y CYP2A6. Su $t_{1/2}$ es de 2 h.

2.3. Reacciones adversas

El efecto secundario más frecuente de la entacapona es el aumento de las discinesias, lo que en muchos casos suele controlarse al disminuir las dosis de levodopa. Otros efectos secundarios potenciales son: coloración amarillenta de la orina, náuseas, vómitos, insomnio, confusión, alucinaciones y diarrea. Para la tolcapona, discinesias, náuseas, anorexia, diarrea y alteraciones hepáticas que van desde el aumento de transaminasas hasta la hepatitis tóxica. Pueden darse diversas interacciones durante el tratamiento con entacapona (v. tabla 30-2).

Su aplicación se expone en la sección E.

D. Antimuscarínicos de acción central

De haber sido el eje central del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, hasta que se definió el papel de la dopamina en el control nigroestriado, en la actualidad presentan una utilidad restringida, pero bien delimitada, tanto en la enfermedad de Parkinson como en el parkinsonismo iatrogénico secundario al bloqueo de receptores dopaminérgicos. Son fármacos que poseen especial selectividad por receptores muscarínicos centrales. Se utilizan principalmente los anticolinérgicos puros: **trihexifenidilo, biperideno, prociclidina;** y el anticolinérgico con actividad antihistamínica: **benzatropina** (tabla 30-4).

1. Acción farmacológica y mecanismo de acción

Parte de las células dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan a células colinérgicas; la hipofunción dopaminérgica repercute en

Tabla 30-4 Fármacos anticolinérgicos activos en el parkinsonismo

	Actividad anticolinérgica	Actividad antihistamínica	Dosis inicial (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)
Benzatropina	+++	++	4	6-30
Biperideno	+++	–	2	3-12
Prociclidina	+++	–	7,5	20-60
Trihexifenidilo o benzohexol	++	–	4	6-25

hiperactividad colinérgica. Aunque la relación exacta entre ambos sistemas no es sencilla, el aumento de la actividad colinérgica en el estriado agrava la sintomatología parkinsoniana y el bloqueo de receptores muscarínicos mejora algunos de los síntomas, en especial el temblor y la rigidez.

Las neuronas colinérgicas del estriado posiblemente influyan sobre el llamado circuito tremorogénico retículo-talámico-cortical a través de la vía eferente indirecta (v. apartado I, 1). El aumento de actividad colinérgica representaría la disminución de la acción inhibidora de dicho circuito, mientras que la disminución de la actividad colinérgica por bloqueo de receptores muscarínicos produciría un aumento de la actividad inhibidora GABA sobre el circuito. Algunos anticolinérgicos centrales, en particular la benzatropina, son también capaces de inhibir la recaptación de dopamina en los terminales, mejorando así la disponibilidad de las moléculas de dopamina liberadas por las terminaciones aún indemnes.

Su aplicación se expone en la sección E.

2. Reacciones adversas

Son frecuentes, derivadas del antagonismo muscarínico (v. cap. 15). Desde la sequedad de boca y el estreñimiento hasta la retención urinaria, pasando por los problemas oculares. El retardo del vaciado gástrico puede retrasar el paso de la levodopa al intestino y su absorción. Pueden causar pequeños movimientos coreicos bucolinguales y agravar las discinesias de la levodopa.

La reacción adversa más grave es el estado orgánico de confusión mental con pérdida de memoria reciente; el peligro de su aparición aumenta con la edad, la dosis de anticolinérgico, la evolución progresiva de la enfermedad y, sobre todo, la presencia de demencia, que suele aparecer a medida que avanza la enfermedad en un tercio de los pacientes. Agravan los síntomas psiquiátricos producidos por la levodopa.

La sobredosis provoca excitación y demás síntomas de la intoxicación atropínica (v. cap. 15, apartado II, 3). Los efectos periféricos son controlables con prostigmina, mientras que los centrales requieren el uso de fisostigmina (2-4 mg por vía intramuscular) porque atraviesa la BHE (v. cap. 14, apartado III, B, 4).

E. Utilización clínica en la enfermedad de Parkinson

La **levodopa** asociada a un inhibidor de la LAAD continúa siendo el mejor fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y todos los pacientes lo necesitarán en algún momento de la evolución de la enfermedad. La asociación se halla incorporada en el comprimido en forma de levodopa/carbidopa o en forma de levodopa/benserazida (v. tabla 30-1). También existe un preparado que incorpora un inhibidor de la COMT: levodopa/carbidopa/entacapona (v. apartado II, C, 2).

En el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad se discute el momento en que se debe comenzar la administración de levodopa, ante la posibilidad de que, retrasando al máximo la administración, se demore la posterior aparición de fluctuaciones de la respuesta. En líneas generales, se considera que se debe comenzar la terapia con levodopa tan pronto como el cortejo sintomático se manifieste de forma clara, si bien se recomienda mantener al paciente con dosis bajas de levodopa en estos estadios iniciales.

Se comienza con 50 mg/8-12 h y se aumenta semanalmente hasta conseguir el beneficio terapéutico deseable, de forma gradual y cuidadosa, para evitar la aparición brusca de efectos secundarios. No se debe superar la dosis total diaria de 2.000/200 mg de la primera asociación o de 800/200 mg de la segunda. La dosis media de mantenimiento, en los estadios intermedios de la enfermedad, es de 500-750/50-75 mg/día de levodopa-carbidopa y de 400-600/100-150 mg de levodopa-benserazida, repartidos en cuatro tomas diarias. Este régimen puede modificarse mediante reducción de dosis y aumento del número de tomas diarias si aparecen cuadros de fluctuación o esfumación de la respuesta. Inicialmente, el tratamiento mejora de forma sustancial en el 90% de los pacientes, en gran parte de los casos de forma casi completa; pero al cabo de 5 años o más, la levodopa pierde su eficacia de forma paulatina, o bien aparecen los fenómenos de oscilación ya descritos.

Respecto a los **agonistas dopaminérgicos**, el mejor perfil de seguridad de los nuevos agonistas ha desplazado a los de estructura ergótica en la estrategia terapéutica de la enfermedad de Parkinson.

a) *En las fases iniciales de la enfermedad*: los agonistas usados de forma exclusiva pueden llegar a controlar los síntomas clínicos de la enfermedad en las etapas iniciales. Las dosis utilizadas se recogen en la tabla 30-3. Sin embargo, aunque en estos pacientes se producen menos complicaciones motoras en terapias prolongadas que tras el tratamiento con levodopa, la mejoría de la incapacidad motora es a menudo inferior, lo que obliga a valorar en cada caso el momento de inicio de la terapia con levodopa. En muchos casos se puede contemplar la combinación de dosis bajas de levodopa con dosis moderadas de agonistas dopaminérgicos, en un intento de ahorrar al máximo la levodopa y prevenir o retrasar la aparición de fluctuaciones.
b) *Para paliar fenómenos de fluctuación y esfumación en la terapia con levodopa*: si no se consigue mejorar con cambios en la dosificación y el ritmo de levodopa, suele ser útil la administración de dosis elevadas de agonistas que, por su cinética, mantienen un nivel más estable de activación de receptores dopaminérgicos.
c) *Amantadina*. La dosis de amantadina es de 200-300 mg/día repartidos en dos tomas. Su eficacia clínica es ligera, útil en los estadios iniciales de la enfermedad y también en alguna medida en el manejo de discinesias en pacientes bajo levodoterapia; produce tolerancia detectable a los 2-3 meses de tratamiento. La duración del efecto es muy variable, de entre 1 y 8 h, con un máximo de 2 a 4 h.
d) *Apomorfina*. Como consecuencia de su escasa biodisponibilidad, la apomorfina no se utiliza por vía oral. Se emplea habitualmente en forma de autoinyección subcutánea (promedio de 3-4 mg por dosis) como alivio rápido de los períodos *off*, ya que su efecto es equivalente

al de la levodopa, pero su inicio de acción es considerablemente más rápido (5-15 min) y la duración de su efecto es más corta (media de 40 min). La monoterapia con apomorfina administrada mediante infusión subcutánea continua durante las horas de vigilia ha demostrado efectos antidiscinéticos pronunciados y mantenidos tras 1 año (dosis media diaria de 100 mg).

De los **inhibidores de la MAO B**, la dosis de selegilina es de 5 a 10 mg/día, y la de rasagilina es de 1 g/día. Por encima de esta dosis, se puede perder la selectividad por la MAO de tipo B.

En los estadios muy tempranos de la enfermedad. Ya se ha comentado la posible capacidad de estos fármacos para retrasar la progresión clínica de la enfermedad de Parkinson. Teniendo en cuenta la ausencia de efectos secundarios graves, y con las reservas ya mencionadas sobre su eficacia real, podría estar indicada su administración a los pacientes en las fases más tempranas de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio por debajo de los 65 años de edad.

Para paliar los fenómenos de pérdida de respuesta a la levodopa. Son poco eficaces para paliar los fenómenos de esfumación durante la terapia con levodopa. La eficacia clínica en estos casos se ve significativamente reducida al cabo de 1-2 años.

Los **inhibidores de la COMT** se utilizan para paliar los fenómenos de pérdida de respuesta a levodopa. La dosis de entacapona es de 200 mg con cada dosis de levodopa, y para la tolcapona 100 mg junto con la levodopa/benserazida o levodopa/metildopa. A diferencia de los agonistas, los inhibidores de la COMT no suelen requerir ajuste de la dosis y su efecto suele ser obvio en pocos días. Existen también preparados con la triple combinación levodopa/carbidopa/entacapona.

Los **antimuscarínicos de acción central** se dirigen principalmente al tratamiento de la rigidez y sobre todo del temblor; como suelen ser estos los síntomas iniciales de los primeros estadios de la enfermedad, se utilizan al comienzo del tratamiento. En general son intercambiables en cuanto a la eficacia clínica, pero los pacientes pueden detectar diferencias en cuanto a tolerancia de reacciones adversas, por lo que será preciso cambiar de un preparado a otro; la dosificación se señala en la tabla 30-4. Su eficacia dura de 1 a 6 h, con el efecto máximo a las 2-4 h.

Conviene empezar con dosis pequeñas para que el paciente se adapte y aumente su tolerabilidad; la dosis final se ajustará en función de la tolerabilidad y de su eficacia real. Puede ser necesario asociar amantadina o agonistas dopaminérgicos, y de forma ocasional levodopa, teniendo en cuenta los problemas que plantea la asociación de estos productos.

Los anticolinérgicos se emplean también en el control de las discinesias agudas y distonías iatrogénicas provocadas por bloqueadores dopaminérgicos, como los neurolépticos antipsicóticos y los no antipsicóticos que se utilizan como antieméticos (metoclopramida, cleboprida, etc.). La administración suele ser por vía parenteral: biperideno, 2-5 mg (intravenosa o intramuscular), benzatropina, 1-2 mg (intravenosa), difenhidramina, 5 mg (intramuscular). Puede ser necesario repetir la dosis al cabo de algunas horas.

III. Farmacología de las coreas

La corea es un síndrome caracterizado por movimientos espontáneos excesivos, no repetitivos, de aparición irregular, distribuidos al azar y con aparición brusca. Su intensidad varía desde un estado de inquietud motora con exageración discreta e intermitente de gestos, movimientos automáticos y expresiones mímicas, con movimientos agitados de manos y marcha inestable de tipo danzante, hasta un estado de movimiento involuntario anormal, violento e incapacitante.

Se admite que las coreas son alteraciones funcionales o estructurales del estriado, cuyo dato más característico es la hiperfunción relativa del sistema dopaminérgico nigroestriado. Pero estas alteraciones tienen una patogenia diversa que define los distintos tipos de corea. Además, en algunos cuadros la alteración dopaminérgica se acompaña de lesiones o alteraciones en otras estructuras cerebrales y, por lo tanto, de la alteración de otros sistemas de transmisión.

Las causas de corea son múltiples y comprenden las coreas degenerativas —corea de Huntington o coreas familiares benignas—, las autoinmunes —corea de Sydenham o corea en el lupus eritematoso sistémico—, las metabólicas —degeneración hepatocerebral adquirida—, las secundarias a patología cerebrovascular —corea senil— o las iatrogénicas, causadas por fármacos y tóxicos.

1. Farmacología en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es la más grave y compleja de las que cursan con corea; tiene carácter hereditario autosómico dominante. El gen codificante de la proteína huntingtina localizado en el brazo corto del cromosoma 4, presenta una repetición anómala de un triplete de nucleótidos CAG que condiciona el trastorno. En esta enfermedad hay graves lesiones en la corteza cerebral, el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido.

Las lesiones de la corteza conllevan la pérdida de neuronas en las láminas III, IV, V y VI de los lóbulos frontales y parietales; en el estriado hay una enorme destrucción de las neuronas pequeñas y medianas espinosas. Como consecuencia de esta masiva pérdida neuronal, se aprecia una fuerte disminución en el contenido de acetilcolina del estriado, así como de los sistemas neuroquímicos que, originados en las células medianas espinosas del estriado, proyectan hacia otros núcleos; así ocurre con el sistema GABA, la sustancia P, los péptidos opioides del sistema encefalina A (met-encefalina y heptapéptidos) y la encefalina B (dinorfina).

Este hecho determina que lo que podría ser una terapia racional sustitutiva se convierta en un objetivo imposible: son demasiados los sistemas neuroquímicos deficitarios y las localizaciones cerebrales donde estos sistemas actúan, además del estriado, por lo que la administración de fármacos sustitutivos de los neurotransmisores deficitarios originaría un elevado número de efectos colaterales. La terapia debe seguir otros caminos que aborden más radicalmente su etiología genética, pero, en tanto llega esa solución, la farmacología trata de controlar lo que, dentro de la sintomatología motora, aparece como el signo neuroquímico más prominente: la hiperactividad dopaminérgica de las neuronas nígricas. Queda, asimismo, la patología de la corteza cerebral responsable de la demencia progresiva, inabordable hasta ahora mediante terapia farmacológica.

Los sistemas eferentes del estriado ejercen funciones sobre diversos núcleos mesencefálicos y diencefálicos; destaca entre ellos la sustancia negra. Dada la variedad de elementos de transmisión con funciones reguladoras contrapuestas sobre la sustancia negra, el desequilibrio en dicho núcleo es grande, pero parece predominar la pérdida de la función inhibidora del GABA y quizá de algunos opioides. La hiperactividad dopaminérgica así producida se expresará a través de los restos celulares que vayan quedando en el estriado y, posiblemente, también a través de los sistemas eferentes que salen de la sustancia negra (vía zona reticular) hacia otros núcleos.

En el momento actual, el tratamiento es sintomático. Por lo que se refiere al trastorno motor, la acción farmacológica está dirigida a reducir la actividad dopaminérgica fundamentalmente mediante fármacos deplecionadores **(tetrabenazina y reserpina)** o bloqueadores postsinápticos: **neurolépticos.** También pueden usarse activadores de receptores presinápticos. Por otra parte, el manejo de la sintomatología acompañante requiere a veces el uso de benzodiazepinas **(clonazepam, diazepam).**

1.1. Tetrabenazina y reserpina

Ambas deplecionan las vesículas que contienen dopamina en las neuronas dopaminérgicas, así como la 5-HT y la noradrenalina en sus respectivas neuronas. La tetrabenazina, una benzoquinolizina, aventaja a la reserpina en dos aspectos: no actúa sobre los sistemas monoaminérgicos periféricos y tiene una acción más rápida, más

breve y menos intensa. En consecuencia, no produce hipotensión y su manejo es más cómodo, ya que permite ajustar la dosificación en menos tiempo y con menos riesgos. En la actualidad, la tetrabenazina es claramente preferida.

Se empieza la administración de tetrabenazina con 25 mg, dos veces al día, y se aumenta de forma gradual en 25 mg/día cada 2-4 días, sin exceder los 200 mg/día. La dosis habitual es de 100-150 mg/día, en dos tomas. Puede provocar depresión, insomnio, hipotensión y signos de parkinsonismo. La reserpina ha de emplearse con cautela, a dosis muy variables: de 2,5 a 10 mg/día.

1.2. Bloqueadores de receptores dopaminérgicos postsinápticos

Son los fármacos neurolépticos descritos en el capítulo 31. Unos pacientes responden mejor a un determinado tipo de neuroléptico que a otro, sin que sea posible predecir el resultado terapéutico con antelación. La actual preferencia se dirige a las butirofenonas y las benzamidas, ya que actúan más específicamente sobre receptores D_2 y, por lo tanto, tienen menos acción sedante e hipotensora que las fenotiazinas. El **haloperidol** es el más utilizado a dosis de 2-3 mg/día; conviene empezar con 0,5 mg, tres veces al día, y aumentar 0,5 mg cada 3 días hasta obtener el resultado apetecido. Con la **pimozida** se empieza con 2 mg/día, aumentando en 2 mg cada 3 días hasta llegar a los 6-8 mg/día. La **tiaprida** se utiliza a la dosis de 100 mg, 3-4 veces al día. Entre las fenotiazinas, la más empleada es la **perfenazina** (de 12 a 32 mg/día).

Las dosis de los neurolépticos son más bien pequeñas si se comparan con las que se prescriben como antipsicóticos; a pesar de ello, pueden producir reacciones extrapiramidales distintas de las de la corea, sedación, hipotensión, pérdida de eyaculación, signos de bloqueo colinérgico muscarínico y aumento de peso. No siempre es fácil distinguir entre los síntomas propios de la enfermedad original y los que puedan ser secundarios al tratamiento.

La enfermedad es progresiva, por lo que se irá apreciando una pérdida constante en la eficacia terapéutica que, por otra parte, es estrictamente sintomática. La incapacidad motora, intelectual y psicológica exige medidas terapéuticas complementarias, no siendo la menor las ayudas física y psicológica que el paciente y su familia necesitan.

1.3. Activadores de receptores dopaminérgicos presinápticos

A dosis bajas, fármacos como la apomorfina, la bromocriptina, etc., pueden estimular los autorreceptores presinápticos sin afectar a los postsinápticos, reduciendo así la actividad de la neurona dopaminérgica. La dosis de **bromocriptina** es de 10 mg/día (oral), y la de **apomorfina** de 1-4 mg/día (parenteral). La intensa acción emética de la apomorfina puede ser controlada con domperidona.

2. Otros cuadros coreicos

Las alteraciones patológicas de la *corea de Sydenham*, el *lupus eritematoso sistémico*, la *corea senil*, la *degeneración hepatocerebral*, etc., comprenden también, en mayor o menor grado, al sistema estriado, si bien no presentan la agresividad evolutiva ni la implicación cortical que caracterizan a la corea de Huntington. La base del tratamiento es idéntica, aceptando la existencia de un predominio dopaminérgico como origen del cuadro coreico. Los fármacos a emplear son, por lo tanto, los estudiados en párrafos precedentes. En la corea senil se deben utilizar dosis más bajas debido a la gran sensibilidad de los ancianos; se puede empezar con 1 mg de **haloperidol**, una o dos veces al día, o con 25 mg de **clorpromazina**, dos veces al día o con **tiaprida**, 100 mg dos o tres veces al día, aumentando cuidadosamente la dosis hasta que los síntomas mejoren.

En las *coreas iatrogénicas* (anfetaminas y anorexiantes en administración crónica, anticonceptivos hormonales y difenilhidantoína), es imprescindible establecer el diagnóstico etiológico exacto como paso obligado para suprimir la causa retirando la medicación.

IV. Farmacología de los balismos

El término *balismo* designa un movimiento anormal de las extremidades, brusco, rápido y violento, con un patrón motórico prácticamente constante y estereotipado; da la impresión de que la extremidad que lo sufre se dispara como un proyectil. La etiología más frecuente es la secundaria a accidentes cerebrovasculares (hemorragias o infartos); causas más infrecuentes son la levodopaterapia y otras lesiones cerebrales.

La lesión patológica es variable. Con mucha frecuencia alcanza el núcleo subtalámico, el pálido y el neoestriado, pero estas lesiones pueden acompañarse de lesiones en otros ganglios basales e, incluso, en áreas como la cápsula interna o la corteza sensitivomotora; la lesión del núcleo subtalámico no es esencial.

Existen argumentos indirectos para afirmar que en el hemibalismo-hemicorea hay hiperactividad dopaminérgica: la enfermedad mejora con la administración de antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos y empeora con la administración de agonistas, aunque más que pensar en una alteración primaria del nigroestriado hay que suponer un desequilibrio en los mecanismos que regulan la expresión de dicha actividad en el pálido, el núcleo subtalámico, etc.

Los fármacos utilizados son los descritos para el tratamiento de las coreas. Cuando el síntoma es leve, se puede prescindir de tratamiento farmacológico; en el hemibalismo y la hemicorea graves se prueban la **perfenazina** (3-32 mg/día), el **haloperidol** (2-8 mg/día), la **tetrabenazina** (de 75 a 300 mg/día) y la **reserpina** (2,5 mg/día); estas dos últimas son las de mayor potencia terapéutica. En algunos casos, los fármacos antidopaminérgicos no son eficaces y hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

V. Farmacología del temblor esencial

Es un temblor fundamentalmente de actitud que no tiene base patológica demostrada, aunque recientemente se han descrito pérdida de células de Purkinje en el cerebelo, y que suele afectar más a las extremidades superiores y a la cabeza. Frecuentemente se encuentran antecedentes familiares de temblor. La oscilación tremórica puede ser consecuencia de la inestabilidad en cualquiera de los servomecanismos de control motor; desde un determinado circuito de los ganglios basales y sus conexiones (vía dento-rubro-tálamo-cortical) hasta el servomecanismo que los receptores musculares ejercen sobre las motoneuronas del asta anterior, mediante el clásico reflejo monosináptico o a través de las vías transcorticales de reflejos de larga latencia.

La farmacología del temblor esencial es eminentemente empírica; se dispone de algunos grupos farmacológicos: los bloqueantes β-adrenérgicos y algunos antiepilépticos, como la primidona y el fenobarbital. Además, es conocida la capacidad del alcohol etílico para reducir el temblor esencial.

a) Los **bloqueantes β-adrenérgicos** actúan probablemente a un doble nivel: periférico y central. Es bien conocida la acción tremorigénica de las catecolaminas con actividad β_2, que activan receptores β_2 situados en los husos

musculares, los cuales reciben inervación simpática. La isoprenalina y la adrenalina agravan el temblor fisiológico al aumentar la velocidad de contracción muscular; así, incrementan la tendencia a oscilar cuando las unidades motoras descargan a 8-12 Hz. Además, sensibilizan los husos neuromusculares, con lo que refuerzan el papel de los reflejos de estiramiento.Aunque el papel preponderante de los receptores β_2 en la eficacia tremorolítica está fuera de duda, no se puede descartar una acción, no selectiva central, ya que bloqueadores con selectividad predominante por β_1-receptores, como el metoprolol, son también eficaces en algunos casos de temblor intencional.

b) Los β-bloqueantes son particularmente eficaces en las siguientes formas de temblor esencial: *a)* el *temblor fisiológico exagerado*, de 8-12 Hz, en el que predomina el refuerzo del reflejo miotático periférico, el cual es activado por catecolaminas endógenas o exógenas, tirotoxicosis y fármacos diversos, y *b)* el denominado *temblor patológico benigno*, de preferencia familiar, 5-7 Hz, en el que participan alteraciones del circuito central tremorigénico y refuerzo periférico. No son activos en el *temblor esencial patológico grave*, en el que también participan componentes centrales y periféricos.

El fármaco más utilizado es el **propranolol**, que reduce la amplitud, pero no la frecuencia del temblor. Responde mejor el temblor de brazos y manos que el de la cabeza; puede mejorar el temblor de las cuerdas vocales. La dosis necesaria suele ser elevada; se inicia con 10-20 mg/día, que se duplican cada 3 o 4 días hasta un máximo (si es necesario) de 240 mg/día repartidos en tres tomas. En casos de contraindicación para el propranolol, por bloquear receptores β_2, puede recurrirse al **metoprolol**, bloqueador más selectivo de receptores β_1, que atraviesa la BHE y que, por lo tanto, actúa sobre mecanismos centrales; la dosis es de 25 a 60 mg cada 12 h. En cuanto a las reacciones adversas de estos compuestos, véase el capítulo 17.

c) En el grupo de los **antiepilépticos**, la **primidona** (v. cap. 29, apartado II, 14) es también eficaz en un importante porcentaje de casos de temblor esencial, aunque su disponibilidad en el mercado español es muy limitada. El mecanismo de su acción terapéutica en el temblor no se conoce, aunque es de carácter central. La eficacia y la mejoría clínica son similares a las de los β-bloqueantes, en los casos con respuesta terapéutica. La dosis tremorolítica es de 125-500 mg/día, y se debe iniciar el tratamiento con dosis pequeñas. La mayor limitación para el uso de la primidona es la incidencia de reacciones adversas, fundamentalmente digestivas (náuseas y vómitos), que obligan a suspender la medicación en algunos casos. De forma similar a la primidona, también puede utilizarse el **fenobarbital**, a dosis de 50-200 mg/día, algo menos eficaz pero mejor tolerado. En los últimos años se ha demostrado una cierta eficacia tremorolítica para otros antiepilépticos como **gabapentina**, (1200 y 3000 mg/día), **topiramato** (100-400 mg/día) o **zonisamida** (100-300 mg/día) (v. cap. 29).

d) La **toxina botulínica tipo A** (v. apartado VI, 1) están indicadas en el tratamiento del temblor cefálico. Se emplea en inyecció intramuscular cervical.

e) El **alcohol etílico** ejerce su acción sobre el SNC por un mecanismo desconocido, y no a nivel periférico, ya que dosis pequeñas por vía intraarterial no reducen la actividad tremorigénica. Por vía oral, es eficaz a dosis de 0,15-0,2 g/kg, lo que produce niveles de alcoholemia inferiores a 25 mg/100 mL. Son muchos los pacientes que comprueban por sí mismos la eficacia del alcohol, pero es preciso desaconsejar su uso para no caer en la adicción y el alcoholismo crónico.

VI. Farmacología de las distonías y las discinesias

1. Distonías

El término *distonía* engloba las discinesias caracterizadas por movimientos involuntarios anormales, infrecuentes y ajustados por lo general a un patrón motor estereotipado, que pueden distorsionar cualquier parte de la economía. La distonía ocurre como consecuencia de la tensión muscular originada por la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas. La mayoría de las distonías no tienen una base fisiopatológica establecida, y también se desconoce su base anatomopatológica.

Las distonías pueden ser generalizadas o focales. La distonía generalizada se conoce con los epónimos de distonía de torsión o distonía muscular deformante y acaba afectando a toda la economía. El 80% de los casos son familiares. Para muchos de estos casos se ha localizado el gen mutante en el cromosoma 9. Este gen, conocido con el nombre de DYT1, codifica la torsina A, una proteína de la familia de las adenosintrifosfatasas. Las distonías focales no son familiares y pueden afectar a cualquier grupo muscular corporal. Las más frecuentes son tortícolis espasmódica, que afecta al cuello, el síndrome de Meige, que afecta a la cara con aparición de blefaroespasmo y distonía oromandibular, y la disfonía espasmódica.

Al carecer de datos neuroquímicos, fisiopatológicos y neuropatológicos, la terapia farmacológica se ha dirigido a aliviar los mecanismos básicos del síndrome, es decir, la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas y la activación excesiva de músculos que se va difundiendo ampliamente. Sin embargo, la información lograda con el estudio de las distonías sintomáticas sugiere lesiones de los ganglios basales. Por otra parte, se han descrito algunos casos de distonía de torsión idiopática que cursan con aumento de dopamina-β-hidroxilasa; son clásicos los fenómenos distónicos producidos por la terapia con levodopa en enfermos parkinsonianos y son útiles en algunos casos los inhibidores de la actividad dopaminérgica. La hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos provocada por el bloqueo crónico de receptores colinérgicos causa síndromes distónicos superponibles plenamente a los de la distonía de torsión. Todo ello sugiere que en ciertas distonías puede existir un desequilibrio con predominio de actividad dopaminérgica. Finalmente, en la distonía de torsión puede haber también un componente de hiperfunción colinérgica, ya que en ocasiones mejora con fármacos anticolinérgicos y empeora con fisostigmina.

La terapia de la distonía generalizada tiene un importante componente sintomático y empírico. Los principales fármacos utilizados son: *a)* anticolinérgicos; *b)* benzodiazepinas; *c)* antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos, y *d)* toxina botulínica (infiltración): en el caso de la distonía focal.

Anticolinérgicos. Se ha empleado principalmente el **trihexifenidilo** (v. apartado II, D), que puede mejorar la *distonía generalizada* o *segmentaria* resistente a otra medicación. Las dosis han de ser altas, superiores a las utilizadas en la enfermedad de Parkinson, por encima de los 30 mg/día; a veces se llega a 100 mg/día. Su principal limitación la constituyen las reacciones adversas.

Benzodiazepinas. La más útil es el **diazepam**, que es el fármaco más empleado en la distonía de torsión, si bien sus efectos terapéuticos no son muy llamativos. Es posible que su eficacia se deba a su especial capacidad de producir relajación muscular como consecuencia de su actividad inhibidora espinal y supraespinal (v. cap. 27). En general se requieren dosis elevadas, ya que su mayor eficacia se consigue con dosis superiores a 50 mg/día.

Ello aconseja incrementar las dosis muy lentamente, para que aparezca el mayor grado posible de tolerancia a la sedación y somnolencia.

Antagonistas y deplecionadores dopaminérgicos. Algunos pacientes mejoran de manera considerable con **haloperidol, tiaprida** o **fenotiazinas,** pero las mejorías suelen ser pasajeras y no existen datos clínicos de predicción. La **pimozida,** al menos en monoterapia, no parece que tenga gran valor terapéutico, pero este puede aumentar en asociación con anticolinérgicos. La **tetrabenazina** puede ser de utilidad en algunos casos.

Toxina botulínica. La aplicación de **toxina botulínica** sobre los músculos implicados en el movimiento distónico ha supuesto un gran avance en el tratamiento y el pronóstico de la distonía, fundamentalmente en las formas focales o segmentarias. La toxina botulínica es un potente inhibidor de la conducción neuromuscular al unirse de forma irreversible al terminal presináptico de la unión neuromuscular e inhibir la liberación de acetilcolina (v. cap. 14, apartado I, 5.1.1). Esto produce una paresia muscular que es transitoria y local, restringida al músculo inyectado, aunque se ha demostrado una capacidad de difusión a zonas musculares contiguas. Existe cierto período de latencia entre la administración de la toxina y la aparición de la mejoría clínica, debido probablemente a la persistencia de la liberación espontánea de acetilcolina. Comparada con los tratamientos orales, la toxina botulínica obtiene un mayor porcentaje de beneficios, en menor espacio de tiempo y con menos efectos secundarios, por lo que hoy día se considera el tratamiento de elección de todas las distonías focales. El blefaroespasmo y la tortícolis espasmódica se benefician de forma espectacular del tratamiento con toxina botulínica. En otras distonías (oromandibular, laríngea), el beneficio terapéutico, aunque evidente, puede ser algo más discreto.

De los siete serotipos existentes, solo las toxinas botulínicas de tipo A y B están comercializadas. La potencia de la toxina se expresa en unidades, siendo una unidad la cantidad de toxina necesaria para alcanzar la DL_{50} en ratones. Es importante saber que las dosis no son intercambiables entre preparados, incluso del mismo serotipo. La cantidad de toxina que se ha de inyectar depende del territorio muscular afectado, la formulación de toxina botulínica disponible y de la gravedad del cuadro distónico.

Los efectos adversos suelen ser leves, secundarios a la parálisis de los músculos inyectados y transitorios. La debilidad muscular excesiva es el efecto adverso más frecuente. La mayoría de los casos son consecuencia de la utilización de dosis altas o de la afectación de músculos contiguos debido a la capacidad de difusión local de la toxina. El principal inconveniente de la toxina botulínica es que la respuesta se agota a los 3 meses, lo que hace necesarias las inyecciones trimestrales. Con el tiempo, la toxina puede producir atrofia muscular y pueden observarse cambios electromiográficos. La mayoría de los pacientes sigue respondiendo bien al tratamiento repetido con toxina botulínica durante bastantes años, aunque en ocasiones se presentan resistencias a largo plazo, quizá debidas a la formación de anticuerpos antitoxina. En todo caso, las resistencias son más frecuentes cuando se utilizan dosis elevadas y a intervalos cortos.

Otros fármacos empleados en la distonía de torsión. Los resultados positivos con **levodopa** o con agonistas dopaminérgicos son muy raros. No hay que olvidar que puede haber remisiones espontáneas de la distonía de torsión, lo que obliga a ser cautos y a aplicar adecuadamente las reglas de los ensayos clínicos. **Carbamazepina, baclofeno** y **sales de litio** son eficaces en casos excepcionales.

2. Síndrome de Gilles de la Tourette

Enfermedad crónica caracterizada por la presencia de tics simples y complejos que afectan de manera irregular y multifocal a los músculos de la cara, el cuello y las extremidades superiores, incluyendo tics guturales y verbales. El cuadro mejora con fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos postsinápticos o que activan los autorreceptores. Por ello se piensa que también en este síndrome hay hiperactividad dopaminérgica.

El 70-80% de los pacientes mejora con fármacos bloqueadores dopaminérgicos. El **haloperidol** se emplea a dosis de 0,5-3 mg/día, aunque con frecuencia es preciso aumentar la dosis; la **pimozida** se inicia con 1-2 mg por día y se aumenta en 1-2 mg cada 10 días hasta alcanzar la dosis estable, que oscila entre 7 y 16 mg/día. En general, la pimozida produce menos sedación y efectos extrapiramidales que el haloperidol. Puesto que la enfermedad es crónica, los fármacos han de ser utilizados durante mucho tiempo, con el peligro consiguiente de las reacciones adversas, incluida la discinesia tardía.

3. Discinesias iatrogénicas

Las *discinesias agudas* se deben a la reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas, por bloqueo de receptores o por depleción neuronal. Adoptan formas clínicas muy variadas: tortícolis, contracción sostenida de la lengua, trismo, crisis oculógiras y opistótonos, que ocasionan, si no se piensa en su carácter iatrogénico, abundantes y graves confusiones diagnósticas (meningitis, tétanos, etc.). Se parecen mucho a las discinesias producidas por la terapia con levodopa en el parkinsonismo o por agonistas dopaminérgicos en primates. Es posible que el bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos en el estriado ocasione hiperactividad colinérgica en algunas neuronas y aumento reactivo de la actividad dopaminérgica. Esta activación de la síntesis y liberación de dopamina sería capaz de vencer el bloqueo en aquellos receptores cuya estimulación excesiva origina respuestas discinéticas. El tratamiento de estas reacciones se lleva a cabo principalmente con **anticolinérgicos centrales,** como se indica en el apartado II, D, 3, o con **diazepam.**

La *discinesia crónica* es la *discinesia tardía,* síndrome que aparece tras varios meses o años de tratamiento con neurolépticos (v. cap. 31).

VII. Farmacología de las mioclonías

La *mioclonía* es un fenómeno que consiste en una sacudida muscular originada por una contracción muscular breve semejante a la que se produce cuando se estimula eléctricamente un nervio periférico. Por definición, es un fenómeno que se origina siempre en el SNC.

Las mioclonías se pueden clasificar en: *a)* fisiológicas exacerbadas; *b)* esenciales; *c)* nocturnas; *d)* sintomáticas, en especial las de origen postanóxico; *e)* segmentarias, y *f)* epilépticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, pueden ser de origen cortical, subcortical y espinal.

a) El **clonazepam** es el fármaco de elección en las mioclonías esenciales y en las de aparición nocturna. Sus características farmacológicas se estudian en el capítulo 29. Solo o en asociación con otros fármacos (valproato sódico y primidona), el clonazepam también puede mejorar la sintomatología en ciertas mioclonías sintomáticas, segmentarias y epilépticas, así como en las mioclonías graves complejas de origen cortical. Se administra por vía oral a dosis de 4-8 mg/día en tres o cuatro tomas.

b) El **valproato sódico** es un derivado del GABA, cuya farmacología general se estudia en el capítulo 29, apartado II, 1. Es el fármaco de elección en las mioclonías epilépticas. En combinación con otros fármacos se utiliza también en el tratamiento de ciertas mioclonías postanóxicas y sintomáticas. Se administra a la dosis de 1-2 g/día.

c) De los **derivados –racetam,** en ciertos tipos de *mioclonus* cortical se emplea el **piracetam,** solo o asociado a clonazepam o valproato. La dosis es de 8-9 g/día, en tres tomas, comenzando con 2 g/día. Su etilo análogo **levetiracetam** (v. cap. 29) también puede emplearse en el *mioclonus* cortical, así como en algunas mioclonías postanóxicas. Se comienza con 250-500 mg dos veces al día, pudiendo alcanzar de forma progresiva una dosis máxima de 3.000 mg en dos tomas.

VIII. Fármacos antiespásticos

1. Mecanismos patógenos de la espasticidad

La espasticidad se define como una alteración de la función motora en la que existe un aumento dependiente de la velocidad en la resistencia al estiramiento pasivo de los músculos, que se acompaña de hiperactividad en los reflejos tendinosos. Sin embargo, el aumento de los reflejos de estiramiento no es más que una de las alteraciones múltiples de la función motora que aparecen en las lesiones de la motoneurona superior. En muchos pacientes, la limitación del movimiento se debe a la contracción conjunta de músculos agonistas y antagonistas o a un patrón disinérgico de contracción muscular; en otros aparecen reflejos involuntarios exagerados o espontáneos de flexión. Además, con frecuencia acompañan a la espasticidad fenómenos de paresia o de pérdida de la función dextro, que incapacitan gravemente al paciente. Finalmente, puesto que la presentación clínica depende del lugar y del grado de la lesión (médula, tronco o cerebro), aparecen patrones variados de espasticidad, de ahí que los mecanismos fisiopatológicos no sean siempre los mismos y que la respuesta terapéutica también pueda ser distinta.

La espasticidad no es un síntoma agudo sino un síndrome que, en la mayoría de los casos, se desarrolla de forma gradual y persiste después de modo indefinido. En su desarrollo hay que considerar no solo las vías y células lesionadas, sino también los mecanismos y procesos que se van desencadenando posteriormente y que generan una perturbación del proceso de control: brotes de fibras nerviosas no lesionadas, fenómenos de hipersensibilidad por denervación y de degeneración transináptica, canalización de sinapsis hasta entonces silentes.

Aunque las bases fisiopatológicas de la espasticidad no se conocen todavía con el suficiente detalle, la vía final común es una hiperactividad de la motoneurona α (fig. 30-3).

Esta hiperfunción suele deberse a una pérdida prolongada del control supraespinal inhibidor sobre alguno (o algunos) de los elementos que constituyen los mecanismos espinales de inervación motora y sus arcos reflejos, todos ellos sometidos a una doble influencia, excitadora e inhibidora. Entre ellos (v. fig. 30-3) son de especial relevancia, además de las propias motoneuronas α, las neuronas sensoriales primarias, las motoneuronas γ fusimotoras, las fibras Ia aferentes de terminaciones fusales, las células de Renshaw, responsables de la inhibición recurrente, y las fibras aferentes Ib, implicadas en la inhibición autógena. La alteración de las vías descendentes de carácter inhibidor genera así una exageración de reflejos polisinápticos y/o una reducción en los mecanismos de inhibición pre y postsináptica.

La acetilcolina es el elemento esencial de transmisión de las motoneuronas α. La médula contiene además otros numerosos neurotransmisores, como es el caso de los inhibidores GABA y glicina; se considera que la glicina es un transmisor liberado por las interneuronas inhibidoras responsables de la inhibición recíproca y por las células de Renshaw responsables de la inhibición recurrente, y que el GABA es el principal transmisor implicado en los procesos de inhibición presináptica. A nivel espinal se aprecian dos tipos de receptores GABA, el A y el B (v. cap. 25); el A se observa con mayor frecuencia en localización presináptica, mientras que

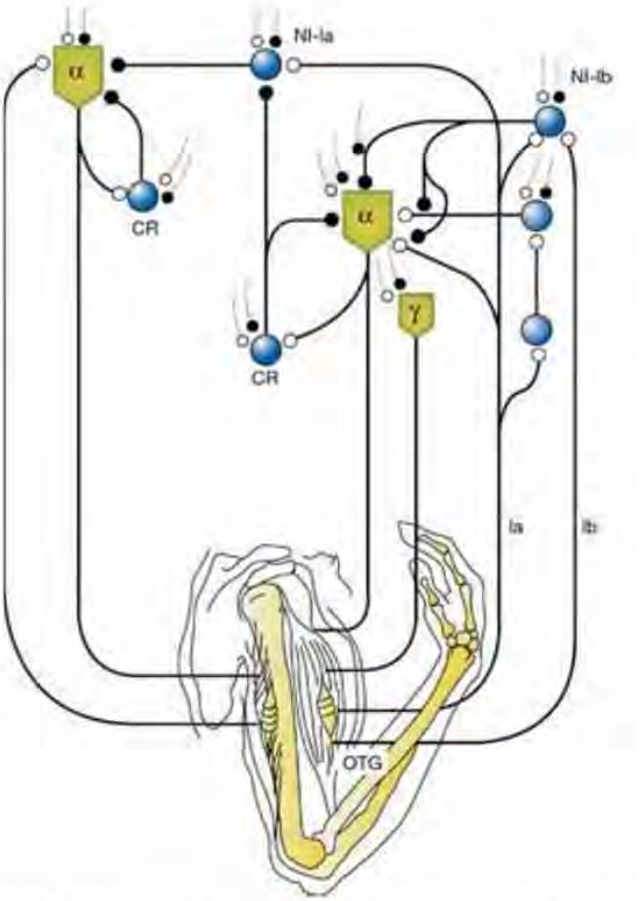


Figura 30-3 Esquema de inervación motora de los músculos flexores y extensores y de los mecanismos reflejos espinales de autorregulación. a: motoneurona a; g: motoneurona g; Ia: fibras aferentes de terminaciones fusales primarias que transmiten mono- y polisinápticamente; Ib: fibras que parten de los órganos tendinosos de Golgi (OTG) y activan las neuronas intercalares (NI-Ib), las cuales inhiben motoneuronas homónimas (inhibición autógena: obsérvese que la inhibición puede ser postsináptica o presináptica); NI-Ia: neurona intercalar que vehicula procesos de inhibición recíproca; CR: células de Renshaw, que median la inhibición recurrente. Sinapsis excitadora: botón blanco; sinapsis inhibidora: botón negro. A su vez, todas las células (motoneuronas a y g, de Renshaw, intercalares excitadoras e inhibidoras) están sometidas a influencias tanto activadoras (...γ) como inhibidoras (...λ) provenientes de vías descendentes supraespinales. *(Modificado de Pierrot-Deseilligny.)*

el B puede estar tanto en situación presináptica como en las dendritas. Se ha propuesto al L-glutamato como transmisor excitador en las terminaciones de gran diámetro (fibras aferentes primarias mielínicas) y al L-aspartato como el transmisor de las interneuronas excitadoras. Abundan también las fibras descendentes que liberan neuropéptidos como neurotensina, somatostatina, vasopresina, angiotensina, opioides, sustancia P, etc., y que presentan terminaciones en regiones de la médula relacionadas con los reflejos motóricos. La médula recibe en su asta anterior inervación serotonérgica y noradrenérgica, aunque su papel en el control del movimiento y del tono muscular se desconoce.

2. Posibilidades terapéuticas

El objetivo fundamental de la terapia antiespástica consiste en incrementar la capacidad funcional y aliviar en lo posible las molestias del paciente. En este sentido, es imprescindible combinar el tratamiento con fármacos con medidas de terapia física adecuadas.



Figura 30-4 Estructura de fármacos antiespásticos.

Los fármacos más utilizados, pertenecientes a diversas familias, se revisan a continuación. Además, dado que la terapia de los cuadros espásticos es fundamentalmente sintomática, la individualización del tratamiento es especialmente importante en este caso. Se recomienda ensayar inicialmente las dosis más bajas posibles del fármaco antiespástico, hasta alcanzar aquella que alivie significativamente la sintomatología.

2.1. Baclofeno

Es un derivado lipófilo del GABA [β-(clorofenil) GABA] (fig. 30-4) que atraviesa la barrera hematoencefálica. En la médula deprime la excitación monosináptica y polisináptica de las motoneuronas e interneuronas. El baclofeno es un agonista estereoselectivo del receptor $GABA_B$, y la forma (—) es la más activa desde la perspectiva farmacológica y bioquímica. Reduce la espasticidad tanto en pacientes con sección espinal completa como incompleta, lo que indica que su acción se ejerce, como mínimo, a nivel espinal. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores en la terminación presináptica, donde se han identificado receptores $GABA_B$ en diversas localizaciones del SNC. Esta inhibición de la liberación al parecer está relacionada con la reducción de la entrada de Ca^{2+} en la terminación.

En ocasiones muestra también actividad analgésica en pacientes con espasticidad; esta acción puede deberse a mecanismos de inhibición presináptica sobre aferentes nociceptivos espinales o a una acción supraespinal.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 2 h. Se elimina sin metabolizar, por la orina, en el 70-80% y tiene una semivida de 3-4 h.

Sus reacciones adversas más frecuentes son sedación (10%) y náuseas. Conviene empezar poco a poco, con 5 mg dos o tres veces al día, y aumentar lentamente, pudiendo llegar a 100 mg/día; no obstante, en muchos pacientes basta con 5-10 mg, cuatro veces al día. Aparecen también hipotonía muscular, debilidad, vértigo, confusión, cambios de humor, cefalea y a veces insomnio. La retirada brusca de baclofeno puede provocar alucinaciones o un cuadro de rebote caracterizado por un aumento en el número y la intensidad de los espasmos flexores. El baclofeno se utiliza también en administración *intratecal*, mediante la implantación de una bomba subcutánea. Se comienza con una dosis inicial de 25 μg/día, que se incrementa de forma progresiva hasta 500 μg/día. Aunque la eficacia es alta, las posibles reacciones adversas de tipo local, junto con el elevado coste de esta forma de administración, aconsejan reservar la vía intratecal para pacientes con limitación funcional grave y mala respuesta a otras terapias.

El baclofeno es el tratamiento de elección para la espasticidad generalizada. Resulta particularmente útil en el control de los espasmos flexores y extensores que resultan dolorosos o perturbadores, sean espontáneos o provocados por estímulos externos, por ejemplo, en pacientes con esclerosis múltiple o en parapléjicos o cuadripléjicos con lesiones de médula por traumatismo. Presenta como ventaja frente al dantroleno el hecho de no limitar la fuerza contráctil (v. más adelante). Sin embargo, al contrario que este, el baclofeno es poco útil en enfermos con lesiones cerebrales.

2.2. Benzodiazepinas

Provocan en la médula espinal inhibición presináptica, debida a la potenciación de los mecanismos intrínsecos del GABA (v. cap. 27, apartado I, B, 2.2). Se cree que el aumento de la inhibición presináptica en la médula de los pacientes espásticos debe reducir la liberación de transmisores excitadores de las fibras aferentes y, así, disminuir la amplificación de reflejos miotáticos y flexores. El nivel de acción es, al menos, espinal, ya que el diazepam beneficia a pacientes con sección medular completa, pero probablemente actúa también a nivel supraespinal, favoreciendo la acción de los sistemas inhibidores descendentes; de hecho, deprime reflejos polisinápticos más fácilmente en animales con tronco y médula intactos que en animales con médula seccionada.

La benzodiazepina más utilizada es el **diazepam.** Su administración se inicia lentamente, con 2-5 mg, dos veces al día; se puede llegar hasta los 30-40 mg, una vez creada cierta tolerancia a la acción sedante, que muchas veces limita la posibilidad de administrar una dosis plena. En ocasiones se crea también tolerancia a la acción antiespástica, en cuyo caso resulta útil suspender unos meses la administración.

2.3. Dantroleno

Es un derivado hidantoínico (v. fig. 30-4) útil en la espasticidad tanto espinal como supraespinal. Su acción se ejerce sobre el propio aparato contráctil de la fibra muscular: parece inhibir la liberación de iones Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico, impidiendo así la activación del aparato contráctil y reduciendo la fuerza mecánica de la contracción, pero este bloqueo no es completo, por lo que no hay supresión total de la contracción. Estos efectos son mayores en las fibras musculares de contracción rápida que en las de contracción lenta y se afectan más las respuestas contráctiles a una única sacudida que a una excitación tetánica de alta frecuencia; pero cada músculo presenta su respuesta óptima al dantroleno a una frecuencia específica. Esto significa que los efectos clínicos dependerán del balance existente entre las frecuencias de activación de una motoneurona y el tipo de fibra muscular activado; por lo tanto, su acción no es constante ni uniforme.

El dantroleno afecta también a la contracción de las fibras musculares existentes en los husos musculares y reduce el incremento de la descarga de las fibras aferentes provocada por la estimulación de fibras fusimotoras.

Se absorbe por vía oral de forma incompleta (20%), con un $t_{máx}$ de 1 h, se metaboliza en su mayor parte, y uno de sus metabolitos es parcialmente activo; la $t_{1/2}$ es de unas 9 h.

Sus reacciones adversas más importantes son diarrea, náuseas, somnolencia y debilidad muscular, que llega a incapacitar al paciente para la deambulación. Puede aparecer una reacción idiosincrásica de toxicidad hepática, más frecuente en mujeres mayores de 35 años que toman estrógenos, y aparece unos 45 días después de haber iniciado el tratamiento.

Se debe empezar con 12,5-25 mg, una vez al día, y después aumentar a 25 mg, dos o tres veces al día, para continuar aumentando hasta llegar a los 400-800 mg/día (en general basta con 400 mg/día). Si no se demuestra un beneficio claro en 6 semanas (o en 2, después de alcanzar la dosis máxima tolerable), se debe suspender el tratamiento. Es particularmente útil en la espasticidad de pacientes cuyos cuidados primarios de atención son difíciles a causa de contracciones musculares graves y prolongadas, y a los que no se les causa un perjuicio especial por reducir su potencia muscular. Por lo general, no es útil en pacientes ambulatorios, a menos que el beneficio sea mayor que el perjuicio. Debe valorarse su uso en pacientes con esclerosis múltiple grave, paraplejía o cuadriplejía por lesión espinal, parálisis cerebral o accidentes cerebrovasculares.

En cuanto a la utilización en la *hipertermia maligna*, véase el capítulo 28, apartado III, 5.1.

2.4. Tizanidina

La tizanidina (v. fig. 30-4) es un agonista de los α_2-adrenoceptores centrales (v. cap. 16, apartado III, B, 2), un mecanismo de acción exclusivo entre los agentes antiespásticos. Inhibe selectivamente las vías reflejas polisinápticas, probablemente reduciendo la liberación de aminoácidos excitadores, como el glutamato a nivel presináptico.

Tiene una biodisponibilidad del 34%, alcanza su máxima respuesta entre las 3 y las 6 h desde su administración, y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 2,5 h. La dosis de inicio de este fármaco es de 2 mg cada 8-12 h, pudiendo alcanzarse con incrementos de 4 mg/semana una dosis máxima de 36 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son sensación de mareo, fatiga y sequedad de boca. Las ventajas de la tizanidina son la mejor tolerancia en comparación con baclofeno y diazepam, la producción de una menor debilidad muscular en comparación con el resto de los antiespásticos y, sobre todo, que, dado su mecanismo de acción diferente, puede utilizarse no solo en monoterapia sino también en asociación con otros agentes antiespásticos.

2.5. Toxina botulínica

El mecanismo de acción de la toxina botulínica ha sido ya abordado en este capítulo (v. apartado VI). Es útil en el tratamiento local de las contracturas secundarias a la espasticidad, que aparecen en la musculatura flexora en miembros superiores y extensora en miembros inferiores. El principal inconveniente de este tratamiento es que provoca cierta debilidad, si bien transitoria, del músculo infiltrado.

2.6. Otros fármacos

Dado que las reacciones adversas de los fármacos descritos a veces pueden limitar gravemente su eficacia, se ha propuesto la utilidad como antiespásticos de diversas sustancias como la carbamazepina, la gabapentina, la clonidina y la clorpromazina, así como el aminoácido inhibidor glicina.

Recientemente se ha aprobado con esta indicación un **derivado del cannabis** que contiene, como sustancias activas, tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Se administra en *spray* sublingual en dosis progresivas hasta un máximo de 12 pulverizaciones bucales al día. Cada pulverización contiene 2,7 mg de tetrahidrocannabinol y 2,5 mg de cannabidiol. Los efectos secundarios más frecuentes son el mareo, la astenia y las secundarias a irritación bucal local.

IX. Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de etiología desconocida que se caracteriza por la pérdida de las neuronas motoras, acompañada de gliosis astrocítica. Se cree que en su patogenia pueden intervenir factores genéticos (se conocen 14 loci asociados con ELA familiar) y factores ambientales, que condicionarían fenómenos como los siguientes: agregación anómala de proteínas; desorganización de neurofilamentos intermedios; excitotoxicidad provocada por glutamato, y otras anomalías debidas a la alteración en la regulación del calcio intraneuronal que incluyen la función mitocondrial y la apoptosis. Cursa con debilidad muscular progresiva que termina en disfagia e insuficiencia respiratoria, atrofia muscular y espasticidad. Esta espasticidad puede ser dolorosa y muy incapacitante, y se cree que se debe a la pérdida de influencias inhibidoras descendentes sobre la motoneurona espinal.

El único fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA es el **riluzol** (6-trifluorometoxi)-2-benzotiazolamina. Su acción puede ser múltiple: inhibición de la liberación de ácido glutámico; antagonismo de receptores glutamatérgicos NMDA y kainato, y bloqueo de canales de Na^+ dependientes de voltaje. Sin embargo, no son útiles otros antagonistas NMDA. La eficacia del riluzol se limita a reducir muy modestamente la progresión de la enfermedad y ampliar la supervivencia durante un período de tiempo reducido (unos 2 meses). Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 40-80%, atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene un V_d de 3-4 L/kg, se une a proteínas en el 97%, es metabolizado por CYP1A2 y glucuronidación, y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-15 h. La dosis es de 50 mg cada 12 h. Puede producir astenia, náuseas y aumento de las transaminasas.

BIBLIOGRAFÍA

Baron MS, Dalton WB. Quetiapine as treatment for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:1208-9.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. Neurology 1986;36:160-4.

Cedarbaum JM. Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. Clin Pharmacokinet 1987;13:141-78.

Díaz A, Pascual J, Pazos A. Terapéutica farmacológica de los movimientos anormales. Medicine 1998;103:4809-22.

Elble R, Demschl G. Milestones in tremor research. Mov Disord 2011;26:1096-105.

Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord 2007;22:2398-404.

Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson's disease. Neurology 2012;78:1096-9.

Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia: Lippincott; 2006.

Krast M, Nippermann S, Ahrens J. Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. Drugs 2010;70:2409-38.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;13:2055-66.

Lewett PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 2008;359:2468-76.

Lim EC, Seet RC. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. Nat Rev Neurol 2010;6:624-36.

López del Val LJ, Linarasoro G. Parkinson y discinesias. Madrid: Panamericana; 2012.

Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database System Rev 2012;3:CD001447.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009;361:1268-78.

Parent A, Sato F, Gauthier WUY, Lévesque J, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. Trends Neurosci 2000;23(Suppl):20-8.

Pascual J. Tratado de neurología clínica. 2.ª ed. Madrid: Luzán; 2012.

Pierrot-Deseilligny E. Fisiopatología de la espasticidad. Triángulo 1985;23:1-11.

Rekand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. Acta Neurol Scand Suppl 2010;(190):62-6.

Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:430-6.

Samuels MA, Ropper AH. Manuel de terapéutica neurológica de Samuels. 8ª ed. Filadelfía: Wolters Kluwer; 2012.

Schapira AH, Bezard E, Brotchie J, et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. Nat Rev Drug Discov 2006;5:845-54.

Stack EC, Ferrante RJ. Huntington's disease: progress and potential in the field. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:1933-53.

Venuto CS, McGarry A, Ma Q, et al. Pharmacological approaches to the treatment of Huntington's disease. Mov Disord 2012;27:31-41.

Capítulo 31

Fármacos antipsicóticos neurolépticos

C. Martínez-Cué y J. Flórez

I. Consideraciones generales

1. Definiciones y planteamiento general

Los antipsicóticos neurolépticos se caracterizan por mostrar su máxima eficacia en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas y tóxicas, y de las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica. El término *neuroléptico* proviene del síndrome farmacológico que producen en la especie humana y en los animales.

Aunque los neurolépticos no actúan de modo exclusivo sobre la enfermedad esquizofrénica, su asociación con la enfermedad está firmemente establecida; de hecho, el estudio de los mecanismos patogénicos de la enfermedad esquizofrénica se vio condicionado por el curso seguido en la investigación sobre las acciones de los neurolépticos. Si a ello se suma el hecho de que algunas sustancias psicomiméticas provocan síndromes mentales afines a estados esquizofrénicos, se comprende que la psiquiatría biológica se esfuerce por hallar la alteración neuroquímica o neuropatológica responsable de la iniciación o del mantenimiento de las psicosis esquizofrénicas.

La esquizofrenia no es una entidad unitaria sino que se expresa de manera diferente en cada individuo, por lo que no existe un tratamiento único en todos los casos. La terapia se basa en una doble línea de acción: los fármacos neurolépticos y la terapia psicosocial. Los neurolépticos reducen el número de pacientes hospitalizados, mejoran de forma sustancial algunos de los síntomas de la esquizofrenia, facilitan el desarrollo de los programas de rehabilitación individual y comunitaria, permiten al paciente pensar con más claridad y relacionarse mejor con su medio y reducen el número de recaídas, pero tienen evidentes limitaciones: sigue habiendo recaídas a pesar de mantener el tratamiento, hay síntomas que no responden y aspectos de la conducta que no mejoran, provocan reacciones adversas que complican o perturban la vida del paciente. Los neurolépticos por sí mismos no enseñan a los pacientes a enfrentarse con su problema y su entorno, ni a sus familiares a adaptarse de forma positiva y abierta con la situación creada por el paciente esquizofrénico. Por ello, las formas de psicoterapia social e individual son indispensables, siempre que se apliquen con el mismo rigor científico que exigimos para la prescripción de un medicamento.

2. Trastorno esquizofrénico

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por presentar distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones. Conforman un complejo de distintas categorías de síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos. Cada grupo tiene posiblemente una patofisiología, un curso y un tratamiento diferentes. Uno de los méritos de esta conceptualización ha sido centrar la atención en cada grupo de síntomas para deducir los mecanismos cerebrales causantes de su aparición y desarrollar tratamientos específicos.

La esquizofrenia *positiva* presenta una sintomatología expresiva, con pensamientos delirantes (a menudo de naturaleza paranoide), alucinaciones, trastornos del pensamiento (concatenación anómala de ideas, frases confusas y conclusiones irracionales), desorganización del lenguaje y conducta anormal (conductas estereotipadas y en ocasiones agresivas). El inicio suele ser más brusco y temprano; su curso suele ser crónico, puede ser de naturaleza continua o episódica y raramente presenta una recuperación total. Si la enfermedad remite, el funcionamiento social suele ser aceptable, son menos claras las alteraciones morfológicas del cerebro y responden relativamente bien a la medicación antipsicótica actual.

Los síntomas *negativos* representan una pérdida o disminución de las funciones normales: pobreza de expresión lingüística, retraimiento y pérdida de la sociabilidad, embotamiento de las emociones y dificultad para extraer satisfacción de las situaciones objetivamente agradables. El conjunto de estos síntomas suele ser más resistente al tratamiento con los neurolépticos habituales. A diferencia de los pacientes con síntomas positivos, tienden a mostrar un deterioro progresivo que quizá refleje la evolución de alteraciones morfológicas del cerebro, muy especialmente el agrandamiento de los ventrículos cerebrales. Evidentemente hay numerosos pacientes en los que la sintomatología es mixta, con manifestaciones positivas y negativas, y cuyo pronóstico terapéutico es más incierto, pero es bueno atenerse a esta clasificación que puede servir para establecer las decisiones terapéuticas.

Junto con los síntomas positivos y negativos, se encuentran los *síntomas de carácter cognitivo:* alteraciones de ciertas formas de memoria (en especial la operacional o a corto plazo), la atención, la capacidad ejecutiva o planificadora y la velocidad de procesamiento. Esta disfunción tiene un curso diferente ya que a menudo precede a la aparición de la psicosis y persiste, incluso sin episodios de síntomas positivos, durante la enfermedad. Los daños cognitivos son los más discapacitantes y persistentes de la enfermedad, y parecen ser los mejores factores predictivos del pronóstico a largo plazo. Influyen sobre la capacidad de acción en las tareas de la vida ordinaria, por lo que se deben considerar como dianas de los tratamientos. Sin embargo, los neurolépticos clásicos no mejoran este tipo de trastornos. Aunque los mecanismos patofisiológicos que subyacen en los trastornos cognitivos no se conocen totalmente, se ha sugerido que una anormalidad de la función inhibidora y un desajuste de la actividad oscilatoria sincronizada en la corteza cerebral podrían jugar un importante papel.

En algunos pacientes esquizofrénicos también se presentan *síntomas de carácter afectivo:* ansiedad, depresión y hostilidad o agresión. Estos síntomas se suelen tratar con los mismos fármacos utilizados en trastornos afectivos primarios (v. cap. 32).

3. Mecanismos patogenéticos

Los estudios realizados en grupos familiares demuestran la existencia de componentes genéticos en la transmisión de esta enfermedad. No obstante, indican también la influencia de factores externos, ambientales (sociales, familiares, laborales) o de otro tipo (tóxicos, infecciosos), que puedan actuar a lo largo del desarrollo. La contribución genética a la etiología de la esquizofrenia puede alcanzar hasta el 80%. Los estudios de ligamiento genético han identificado varios genes responsables de la susceptibilidad, aunque ningún gen es responsable de forma aislada. Entre los candidatos se han propuesto el *NRG-1* (Neuregulina-1), el *(DISC1) (Disrupted-in-schizophrenia-1)*, el *RSG-4 (Regulator of G-protein signaling 4)*, el

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

COMT (Catechol-O-methyl-transferase), el *DTNBP1 (Dysbindin)*, el *ERBB4 (Tyrosine-protein kinase receptor ERBB4)*, el *GRIN1 (Glutamate receptor ionotropic NMDA1)* y el *DAAO* (D-amino-ácido oxidasa).

En términos de neurodesarrollo, se considera la esquizofrenia como el resultado de una compleja interacción entre los genes que contribuyen al riesgo y los genes que ofrecen protección, en el contexto de unos factores ambientales que se concretan y expresan en el curso del desarrollo. Estos factores ambientales modifican el riesgo genético, y es la interacción entre genes y ambiente la que determinará en último término si un individuo concreto desarrollará o no una psicosis.

Los estudios de neuroimagen, de electrofisiología y de anatomía patológica demuestran la existencia de alteraciones concretas y circunscritas que afectan principalmente a estructuras del sistema límbico (hipocampo y corteza entorrinal), la corteza prefrontal y frontal (especialmente dorsolateral y cingulada), los ganglios de la base y el diencéfalo. En ocasiones, se aprecian modificaciones en la densidad neuronal a causa de la disminución del árbol dendrítico y de interneuronas, concretamente de la subpoblación GABA. Se aprecia reducción del volumen de sustancia gris tanto en la corteza prefrontal y temporal como de ciertas regiones subcorticales. Puede haber desplazamiento heterotópico de grupos neuronales y aumento del tamaño de los ventrículos (cuanto más temprano es el inicio de la enfermedad, mayor es la probabilidad de que aumente el tamaño ventricular). Es también frecuente la reducción de la actividad metabólica de la corteza frontal, en especial la prefrontal dorsolateral. Algunas de estas alteraciones pueden guardar relación con la sintomatología: los trastornos del sistema límbico suelen estar relacionados con los cambios del mundo afectivo (desapego social y falta de emocionalidad), los de la corteza prefrontal con algunos de los síntomas negativos y cognitivos. Del conjunto de todos estos estudios se puede concluir que la fisiopatología de la esquizofrenia se caracteriza por un deterioro de la conectividad sináptica que afecta a circuitos inhibidores y excitadores.

La exposición de cuanto antecede muestra la realidad del cerebro esquizofrénico como base para la comprensión de su patología y como modo de encontrar una explicación coherente a la acción beneficiosa de los fármacos empleados en el tratamiento. Aunque sea anticipando la explicación de los mecanismos de acción, no es posible silenciar que los antipsicóticos presentan como elemento farmacodinámico más característico su capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos de diversos subtipos. Por este motivo, gran parte de la investigación biológica sobre la esquizofrenia giró alrededor de la *hipótesis dopaminérgica* como elemento crítico en la patogenia de la enfermedad. En la actualidad se piensa en la existencia de un desequilibrio dopaminérgico: hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical (D_1) asociada a la hipofunción glutamatérgica de la corteza, responsables de la sintomatología negativa y cognitiva, e hiperactividad subsiguiente de la vía dopaminérgica mesolímbica (D_2) responsable de los síntomas positivos.

La posible implicación del sistema *glutamatérgico* en la patogenia de la esquizofrenia deriva de estudios farmacológicos en los que se apreció que los anestésicos fenciclidina y ketamina, antagonistas no competitivos del receptor NMDA (v. cap. 28), a dosis subanestésicas, inducen los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia en sujetos sanos, y los agravan en los esquizofrénicos. Se dedujo que en la esquizofrenia podría existir hipoactividad del sistema glutamatérgico. Esta hipoactividad reduciría la actividad de las neuronas GABA que reciben proyecciones glutamato, produciéndose así fenómenos de desinhibición con la consiguiente activación de otros sistemas modulados por la inervación GABA; por ejemplo, sistemas dopaminérgicos de proyección cortical y límbica, sistemas de proyección talamocortical, etc. Diversos estudios neuroquímicos han demostrado, en efecto, la existencia de anomalías en la transmisión glutamatérgica del cerebro de pacientes esquizofrénicos, que van desde la reducción del nivel de glutamato en la corteza a modificaciones (reducción o cambios estoiquiométricos) en las subunidades que componen no solo el receptor NMDA sino también los receptores AMPA y kainato, en el hipocampo, el lóbulo temporal medial y los circuitos talamocorticales.

También se ha implicado la *serotonina* en el trastorno esquizofrénico. Este neurotransmisor ejerce una función moduladora sobre las vías dopaminérgicas, y muchos antipsicóticos eficaces, además de bloquear los receptores de dopamina, también actúan como antagonistas y agonistas de distintos receptores serotonérgicos (v. más adelante).

En cuanto a los sistemas de *neuropéptidos*, se ha apreciado reducción de colecistocinina en la corteza temporal, el hipocampo y la amígdala, reducción de somatostatina en el hipocampo y de la sustancia P y del péptido inhibidor vasoactivo (VIP) en la amígdala y el hipocampo. La reducción de colecistocinina cobra particular interés por cuanto aparece como cotransmisor en las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico; al parecer actúa como elemento limitante de la liberación de dopamina, por lo que su reducción significaría la disminución de un factor frenador de la actividad dopaminérgica. También los péptidos opioides cerebrales están implicados en la patogenia de la esquizofrenia o de algunos de sus síntomas, como las alucinaciones auditivas, pero los resultados prácticos obtenidos con agonistas y antagonistas opioides son muy discordantes. Finalmente, la neurotensina abunda en áreas ricas en somas y terminaciones dopaminérgicas, y se ha propuesto que el péptido ejerce un control regulador sobre la actividad dopaminérgica.

4. Clasificación de los neurolépticos

Al inicial descubrimiento de la **clorpromazina** como fenotiazina con actividad antipsicótica (derivada del antihistamínico prometazina; v. cap. 20), siguió el desarrollo de numerosas subfamilias de fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas entre las que destacó por su extensísimo uso el **haloperidol**. Todos estos neurolépticos demostraron tener un perfil farmacológico, terapéutico e iatrogénico bastante similar, por lo que su clasificación siguió un criterio basado en su estructura química (tabla 31-1). Poseen una acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D_2, y muestran similar eficacia clínica en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas, aunque todos ellos presentan notables limitaciones. Son los llamados **antipsicóticos típicos**. Entre el 25 y

Tabla 31-1 Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos típicos

Fenotiazinas
- *Derivados alifáticos: clorpromazina, trifluopromazina y levomepromazina*
- *Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina, pipotiazina y periciazina*
- *Preparados* depot: *undecilenato y palmitato de pipotiazina*
- *Derivados piperazínicos: flufenazina, perfenazina, trifluoroperazina y tioproperazina*
- Preparados *depot:* enanatato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina

Tioxantenos: el N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por el C
- *Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina*
- *Tiotixeno: análogo de la tioproperazina*
- *Zuclopentixol: análogo de la perfenazina*

Butirofenonas
- *Haloperidol y droperidol*

Difenilbutilpiperidinas
- *Pimozida*

Análogos de las fenotiazinas
- *Dibenzoxazepina: loxapina*
- *Dibenzotiepina: clotiapina*

Antipsicóticos atípicos

Benzamidas
- *Sulpirida, tiaprida, cacloprida y amisulpirida*

Derivados de indol
- *Sertindol y ziprasidona*

Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
- *Clozapina, olanzapina, quetiapina, metiapina, asenapina y clotiapina*

Otros
- *Aripiprazol, risperidona, paliperidona*

el 60% de los pacientes mantienen los síntomas, por lo que se consideran refractarios al tratamiento, mejoran poco o nada los síntomas negativos y muestran frecuentes reacciones extrapiramidales.

El descubrimiento de la **clozapina** marcó una nueva era que dio origen a la denominación de **antipsicóticos atípicos** (v. tabla 31-1). Son fármacos que poseen una eficacia clínica similar a la de los típicos, pero menor tendencia a provocar reacciones extrapiramidales y a aumentar la secreción de prolactina; en ocasiones mejoran a pacientes resistentes al tratamiento con los típicos, así como los síntomas negativos y cognitivos. En la figura 31-1 se muestra la estructura de varios de estos compuestos.

II. Acciones fundamentales de los neurolépticos

Exponemos en primer lugar las acciones y mecanismos comunes a todos los neurolépticos. A partir de ahí se comprenderán mejor las diferencias que marcan su específico perfil farmacológico y terapéutico.

1. Efecto antipsicótico

Los neurolépticos actúan de manera decisiva sobre el síndrome esquizofrénico, mejorando o suprimiendo la sintomatología fundamental y secundaria. Alcanzan a los síntomas que constituyen el núcleo de la enfermedad, con independencia de las propiedades meramente sedantes o tranquilizantes que puedan tener. La acción antipsicótica, sin embargo, no es inmediata, sino que tarda varios días y semanas en aparecer y consolidarse. La mejoría de los síntomas positivos es, en general, más constante y completa que la de los síntomas negativos y cognitivos. La incorporación de la clozapina mejoró este perfil de eficacia.

2. Efecto neuroléptico

En personas no psicóticas producen el síndrome neuroléptico. Aparecen quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva; no hay sueño, pero lo aparenta. La persona se muestra sosegada, indiferente al mundo que la rodea, sin iniciativa, si bien responde o atiende a un estímulo suficientemente fuerte: existe una desaferenciación sensorial. Este cuadro neuroléptico puede aparecer también en el paciente psicótico, en mayor o menor grado, si bien en este predomina la acción antipsicótica. La eficacia inicial de estos fármacos en los pacientes agresivos y agitados se debe a la acción neuroléptica.

Junto con la acción neuroléptica, bloquean de modo variable, según el producto utilizado y la dosis, el sistema nervioso vegetativo, tanto el componente α-adrenérgico como el parasimpático y tanto a nivel periférico como central. Este bloqueo contribuye a reducir la reactividad del paciente ante los diversos estímulos.

A primera vista, la acción tranquilizante del neuroléptico podría parecer similar a la de los hipnóticos clásicos, pero existen diferencias fundamentales ya que con los neurolépticos, el paciente no duerme, a menos que lo necesite, pero está sosegado, y las dosis elevadas nunca llegan a producir anestesia o coma. Por tanto el sitio de acción en el sistema nervioso central (SNC) y el mecanismo de acción difieren de forma sustancial en uno y otro caso.

Cuando las dosis de un neuroléptico son elevadas, produce un cuadro motórico de inmovilización completa, denominado *catalepsia*. No hay parálisis, pero tampoco hay movimiento, y tanto el tronco como las extremidades adoptan las posturas más extrañas que se les impongan. Esta

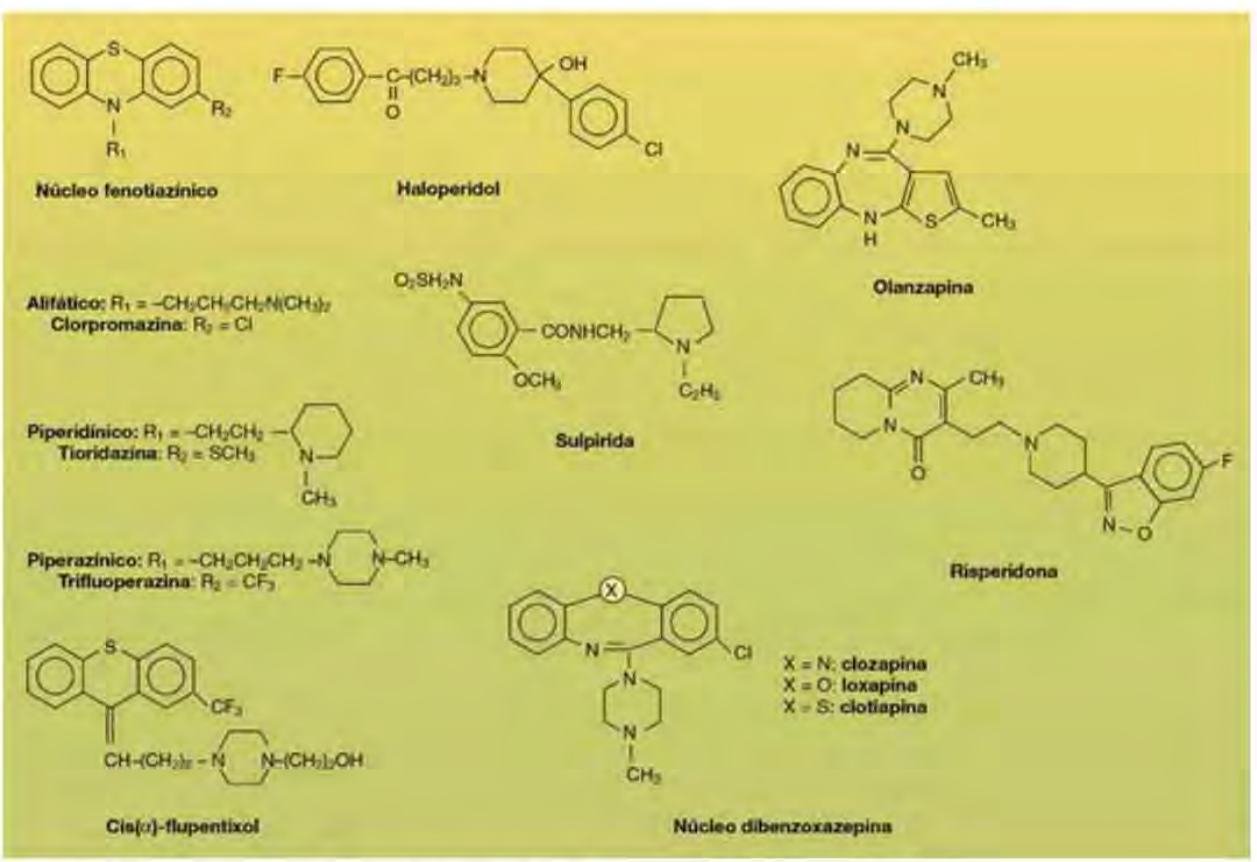


Figura 31-1 Estructura química de los principales neurolépticos.

acción cataléptica no es observable con todos los neurolépticos; la clozapina y algunas benzamidas no la poseen.

3. Mecanismos de las acciones fundamentales

3.1. Bloqueo dopaminérgico

Los neurolépticos antagonizan de manera selectiva y específica las acciones de la dopamina y de los agonistas dopaminérgicos (apomorfina, anfetamina, bromocriptina, etc.) porque bloquean receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos. Es variable el subtipo de receptor preferentemente afectado. El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos (v. cap. 25, apartado II, 4): corteza cerebral, sistema límbico, estriado e hipófisis. El bloqueo de los receptores presinápticos suprime su acción autoinhibidora sobre la actividad de la neurona dopaminérgica, con lo que aumenta la frecuencia de descargas neuronales y la liberación de dopamina, acciones que en cierto modo contrarrestan el bloqueo postsináptico, y son causa del incremento en la velocidad de recambio de la dopamina y en el vertido de sus principales metabolitos (AHV y DOPAC; v. cap. 16) en el espacio extracelular.

Sin embargo, este conjunto de acciones no es homogéneo en todos los sistemas dopaminérgicos del cerebro ni es idéntico para todos los neurolépticos. Además, aparece entremezclado con los resultados de los procesos de regulación a corto y largo plazo, lo que obliga a señalar toda una serie de matices que a veces complican el resultado final.

Los neurolépticos muestran afinidad por todos los subtipos de receptores dopaminérgicos comportándose como antagonistas, pero su máxima afinidad se expresa por el grupo de los $D_2/D_3/D_4$ y especialmente por el D_2 (tabla 31-2). De hecho, existe una óptima correlación entre la afinidad de los neurolépticos por este subtipo y las concentraciones clínicamente eficaces en el esquizofrénico, como se comprueba en la figura 31-2; la única excepción es la clozapina, que se desvía de la línea de correlación pero retorna a ella si se considera su afinidad por el subtipo D_4. Existe también una buena correlación entre ocupación de receptores D_2 y algunos de los efectos secundarios de los neurolépticos, en particular la aparición de efectos extrapiramidales y el aumento de prolactina.

Para conseguir los efectos antipsicóticos se necesita una ocupación de receptores D_2 estriatales del 65 al 70%, y si esta se eleva por encima del 80%, aumenta de forma notable el riesgo de que aparezcan efectos extrapiramidales. El intervalo adecuado, pues, para que los neurolépticos típicos ejerzan su acción antipsicótica sin efectos extrapiramidales está entre el 65 y el 80% de ocupación, aunque bastantes pacientes con índices de ocupación superiores al 80% no responden al tratamiento.

Todos estos datos invitan a proponer que las principales acciones de los neurolépticos son consecuencia del bloqueo D_2, pero existen

Tabla 31-2 Afinidad relativa de los fármacos antipsicóticos por diversos neurorreceptores, a dosis terapéuticas

Receptor	Haloperidol	Perfernazina/ flufenazina	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
D_1	+		+	+	++	—	+	+
D_2	++++	++++	++	++++	+++	+	+++	++++
D_3	++		+	++	+	—	++	++++
D_4	+++	+	++	+++	++	—	++	++
5-HT_{1A}	—		+	—	—	—	+++	+++
5-HT_{1D}	—		—	+	—	—	+++	
5-HT_{2A}	+	+++	+++	++++	+++	+	++++	++
5-HT_{2C}	—		++	++	++	—	++++	++
5-HT_6	—		++	—	++	—	+	+
5-HT_7	—		++	+++	—	—	+++	++
α_1	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+
α_2	—	—	+	++	+		—	—
H_1	—		+++	+	+++	—	+	+
M_1	—	—	++++	—	+++	++	—	—
Transportador DA			++		++	+		
Transportador NA			+		++		++	
Transportador 5-HT							++	

—: mínima o ninguna; +: baja; ++: moderada; +++: alta; ++++: muy alta.
Según Jarskog et al., 2007.

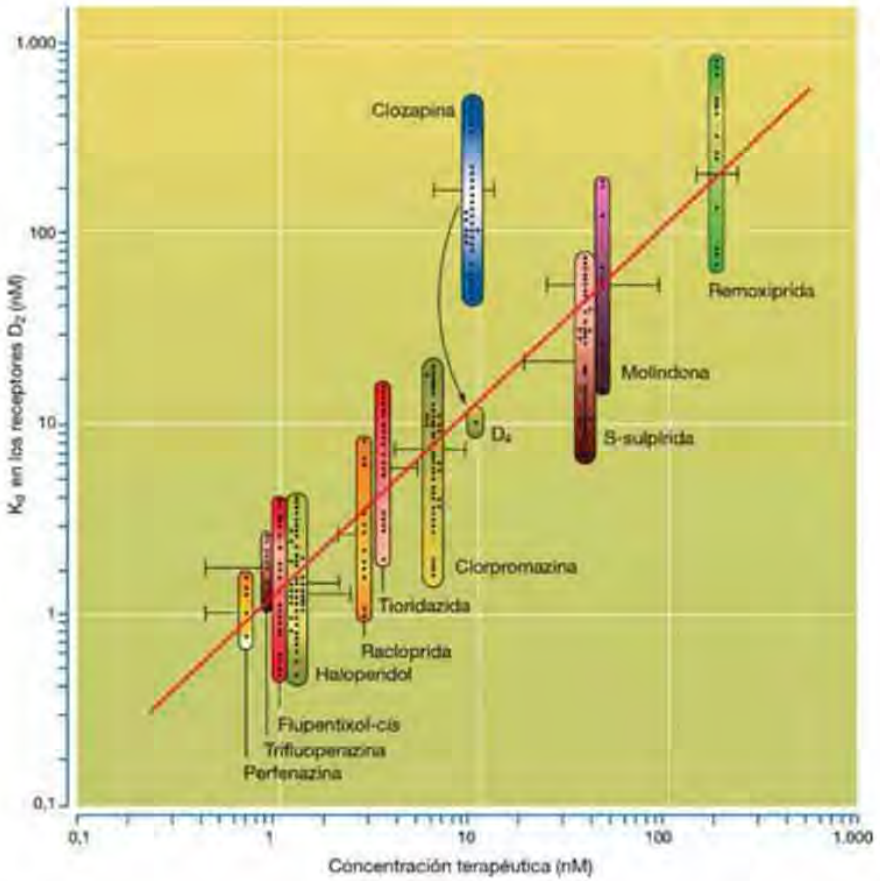


Figura 31-2 Correlación entre la afinidad de los antipsicóticos por el receptor D_2 (medida en Kd) y las concentraciones terapéuticas en plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR). Cada punto corresponde al valor calculado por un determinado investigador. La clozapina se desvía cuando se relaciona la Kd del receptor D_2, pero se recupera cuando se considera la del receptor D_4.

importantes cuestiones por resolver. El bloqueo de receptores D_2 y la aparición de algunos de sus efectos farmacológicos (apaciguamiento emocional, ciertas reacciones extrapiramidales y aumento de la velocidad de recambio de la dopamina) aparecen unas pocas horas después de la administración del fármaco, mientras que los efectos antipsicóticos necesitan procesos que tardan días y semanas en conseguirse. Por tanto, o bien el bloqueo dopaminérgico es solo el comienzo de una serie de reacciones en cadena dentro de los sistemas cerebrales que necesitan tiempo para establecer un nuevo equilibrio neuroquímico, o bien los neurolépticos actúan también sobre receptores de otros sistemas neuroquímicos, y solo cuando se estabilizan las interacciones entre unos y otros aparece la actividad antipsicótica.

El bloqueo de los autorreceptores dopaminérgicos, tanto en el soma como en las terminaciones nerviosas, provoca hiperactividad neuronal y liberación de dopamina, efectos contrarios a los del bloqueo postsináptico, pero que, probablemente, no consigue superarlo del todo; de hecho, dosis altas de neurolépticos causan de forma aguda reacciones extrapiramidales que suelen ser consideradas consecuencia de la reducción aguda de la actividad de la vía nigroestriada. Sin embargo, cuando el bloqueo con neurolépticos se prolonga, la hiperactividad dopaminérgica y el aumento del recambio de dopamina declinan de forma gradual hasta desaparecer, al menos en los sistemas dopaminérgicos nigroestriado y mesolímbico. Este declive se debe a la instauración de un *bloqueo por despolarización* tanto en las neuronas de la sustancia negra (A9) como en las del área tegmental ventral (A10), origen de las vías mesolímbica y mesocortical (v. fig. 25-3). Este silencio neuronal es interpretado como consecuencia de un bloqueo producido por la despolarización excesiva originada en la neurona proveniente de los sistemas de retroalimentación, neurona que se encuentra en las áreas de proyección de los sistemas dopaminérgicos. Las neuronas que proyectan a la corteza frontal no presentan el bloqueo por despolarización (quizá porque tienen menos autorreceptores en su terminación); en este sistema, el bloqueo postsináptico supera el mecanismo de compensación, se mantiene y no presenta signos de tolerancia.

Estos resultados sugieren que la actividad antipsicótica se instaura cuando la actividad dopaminérgica disminuye definitivamente, tanto por bloqueo postsináptico de los receptores en las áreas de proyección dopaminérgica como por el silencio de las neuronas debido al bloqueo por despolarización, tanto cortical como en el sistema límbico. La acción en el estriado, sin embargo, no parece que contribuya a la acción terapéutica y sí, en cambio, a la iatrogenia extrapiramidal aguda y crónica (discinesia tardía) y a la catalepsia.

La alta afinidad de la clozapina y otros neurolépticos por el receptor D_4 (v. tabla 31-2) y el hecho de que este subtipo estuviese elevado en el cerebro de algunos pacientes esquizofrénicos, hicieron pensar en que su bloqueo pudiese contribuir de manera especial a la acción antipsicótica. Su antagonismo facilita la liberación de dopamina en la corteza frontal, pero no en el estriado. Sin embargo, se desconoce todavía la contribución real del bloqueo D_4 a la acción de los fármacos antipsicóticos.

Si la eficacia antipsicótica de los neurolépticos se debe, al menos en parte, al bloqueo de la actividad dopaminérgica, queda implícita la idea de que en la esquizofrenia existe un predominio de actividad dopaminérgica. Pero no es fácil demostrarla. En la actualidad la hipótesis dopaminérgica ha sido modificada para explicar mejor la realidad. Se ha propuesto que existe un desequilibrio dopaminérgico: por una parte existe hipofunción del sistema dopaminérgico mesocortical (actividad D_1), como consecuencia de la disminución de la actividad glutamatérgica de la corteza; ello acarrea una hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesoestriado (actividad D_2). La primera sería responsable de los sistemas negativos de la esquizofrenia, mientras que la segunda lo sería de los positivos.

En consecuencia, el bloqueo preferente de los receptores D_2 inducido por los neurolépticos afectará más a los síntomas positivos

que a los negativos. Según esta hipótesis, un neuroléptico que sea agonista parcial podría comportarse como agonista o antagonista de acuerdo con el nivel de dopamina sináptica; y así se comportará como agonista funcional D_2 en el sistema mesocortical, y lo activará, mejorando los síntomas, o como antagonista funcional en el sistema mesolímbico, y lo deprimirá mejorando los síntomas positivos. El neuroléptico aripiprazol se aproxima a este perfil.

3.2. Selectividad en las acciones sobre otros receptores

El patrón de acciones anteriormente descrito responde a la actividad de los neurolépticos típicos. Los atípicos muestran importantes diferencias. De ellas destaca la menor capacidad de producir catalepsia en animales de experimentación, hecho que se corresponde con una menor tendencia a producir reacciones extrapiramidales agudas y crónicas, y la menor capacidad de producir elevación de prolactina. Con ello se rompe el concepto unitario de que catalepsia, acción antipsicótica, efectos extrapiramidales y aumento de prolactina son propiedades inherentes y necesarias de cualquier bloqueador D_2.

Para explicar las acciones propias de los antipsicóticos atípicos es preciso considerar su actividad sobre otros tipos y subtipos de receptores (v. tabla 31-2). La clozapina, a dosis terapéuticas antipsicóticas, presenta una ocupación elevada de receptores $5\text{-}HT_{2A}$ (más del 80%), mientras que la de los receptores D_2 es del 30-50% frente al 80-100% de los neurolépticos típicos, de la risperidona y la olanzapina. Pero estos dos últimos, junto con el sertindol y la quetiapina y a diferencia de los típicos, también presentan alta afinidad por los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ (más del 80% de ocupación). En los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ se comportan como antagonistas.

Aunque el antagonismo $5\text{-}HT_{2A}$ por sí solo no es suficiente para explicar la acción antipsicótica, favorece o complementa la acción anti-D_2, y así reduce la necesidad de producir un intenso bloqueo D_2; de esta manera, se consigue igual o mayor actividad antipsicótica sin tanto riesgo de provocar efectos extrapiramidales. De forma adicional, el bloqueo de $5\text{-}HT_{2A}$ puede disminuir la acción facilitadora de estos receptores sobre la liberación de glutamato intracortical y corticosubcortical.

El papel del receptor $5\text{-}HT_{2A}$ en la esquizofrenia queda resaltado por el hecho de que forma un heterodímero e interactúa con otro receptor asociado a proteínas G, el glutamatérgico metabotrópico $mGluR_2$, cuya activación reduce o suprime los efectos alucinógenos de ciertos fármacos psicoticomiméticos. La corteza cerebral de pacientes esquizofrénicos no tratados muestra una regulación al alta del receptor $5\text{-}HT_{2A}$ y a la baja del $mGluR_2$; esta asimetría podría contribuir al desequilibrio en la actividad propia de este complejo combinado birreceptorial, y favorecería la distorsión en las funciones de control sensorial, que es propia de la psicosis.

El receptor $5\text{-}HT_{2C}$ también está íntimamente relacionado con el sistema dopaminérgico. Los agonistas $5\text{-}HT_{2C}$ disminuyen los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens* pero no en el estriado, y bloquean la actividad neuronal en el área tegmental ventral pero no en la sustancia negra. Estos agonistas muestran eficacia antipsicótica en modelos animales.

También la acción de estos neurolépticos en el receptor $5\text{-}HT_{1A}$ puede contribuir a la acción antipsicótica, aunque de un modo muy diferente. La afinidad de la clozapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona por este receptor es muy superior a la del haloperidol, aunque a veces es algo inferior a la que muestran por el receptor D_2 (v. tabla 31-2). Los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ están ubicados presinápticamente en el soma de las neuronas 5-HT del rafe como autorreceptores cuya estimulación provoca la inactividad de estas neuronas; a nivel postsináptico también provocan hiperpolarización y reducción de la actividad neuronal. Varios antipsicóticos atípicos se comportan como agonistas parciales del receptor $5\text{-}HT_{1A}$, por el que muestran una afinidad comparable a la del receptor D_2. El resultado varía según la región cerebral que se analice: la estimulación de receptores $5\text{-}HT_{1A}$ parece inhibir la liberación de dopamina en neuronas subcorticales (estriado, límbico), mientras que la clozapina facilita la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. Por tanto, la combinación del antagonismo D_2 con el agonismo $5\text{-}HT_{1A}$ podría dar lugar a un incremento de la eficacia antipsicótica con menores efectos secundarios. De momento aripiprazol y lurasidona son los únicos fármacos $D_2/5HT_{1A}$ que han sido aceptados para el tratamiento de la esquizofrenia (aunque la clozapina y la ziprasidona también son agonistas parciales $5\text{-}HT_{1A}$.

La acción de la clozapina sobre la liberación de dopamina en la corteza prefrontal tiene extraordinaria importancia para explicar la singularidad de su efecto antipsicótico: su capacidad para mejorar a pacientes resistentes a otros fármacos y, sobre todo, de mejorar los síntomas más negativos y los cognitivos de la esquizofrenia. Ya se ha comentado la estrecha relación que puede existir entre la sintomatología cognitiva y negativa de la enfermedad y la hipoactividad metabólica de la corteza prefrontal dorsolateral, demostrada por técnicas de neuroimagen. Esta región recibe abundante inervación dopaminérgica mesocortical. Esto significa que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían la consecuencia de una hipofunción dopaminérgica mesocortical, razón por la cual difícilmente un bloqueador dopaminérgico podría mejorarlos. El problema, entonces, se plantea en cómo hay que explicar la acción eficaz de la clozapina, ya que mejora los síntomas negativos, a pesar de que se comporta como bloqueador de receptores dopaminérgicos.

Ciertos datos experimentales arrojan nueva luz sobre esta aparente paradoja. La inducción en una neurona de genes de acción inmediata (p. ej., el *c-fos*) por parte de un agente (físico o químico) refleja la acción estimuladora de dicho agente sobre esa neurona. La clozapina muestra una peculiaridad no compartida por los demás: la capacidad de activar en la corteza prefrontal medial de la rata, en su porción más ventral, la liberación de dopamina y la formación de las proteínas Fos y Fras. La corteza infralímbica de la rata parece que corresponde a la corteza orbitaria medial del primate y a los aspectos ventrales de la región cingulada anterior; es menos claro si la corteza prelímbica de la rata corresponde a la corteza prefrontal dorsolateral de los primates y de la especie humana. La clozapina, pues, ejerce acciones muy características: aumenta la concentración extracelular de dopamina y la expresión de Fos en la corteza prefrontal de la rata, sobre todo en su porción más ventral, y esto se corresponde con acciones de la clozapina también peculiares en la especie humana: la mejoría de los síntomas negativos, precisamente los que se corresponden con la hipofunción de la corteza prefrontal, y su eficacia para mejorar síntomas rebeldes a otros neurolépticos.

En resumen, el conjunto de hallazgos sugiere que una determinada combinación de antagonismo D_2 y $5\text{-}HT_{2A}$, junto con el agonismo $5\text{-}HT_{1A}$, conforma un perfil de acciones que, bien trabadas, resultan ventajosas para el tratamiento de las diversas formas de esquizofrenia, mejorando los síntomas negativos y cognitivos y frenando los positivos.

3.3. Fenómenos de hipersensibilidad

La administración mantenida de neurolépticos provoca hipersensibilidad, ocasionada por un aumento en el número de receptores D_2 postsinápticos. Este efecto se aprecia claramente sobre el estriado y es menos claro sobre la corteza. En consecuencia, se puede demostrar mayor sensibilidad en la respuesta a fármacos agonistas dopaminérgicos. En realidad, bastan unos pocos días de administración (de 7 a 15) para que se pueda apreciar el aumento de receptores y la consiguiente hipersensibilidad. Habitualmente, esta permanece oculta por la acción bloqueadora del neuroléptico, pero puede expresarse si aparece una causa que descompense el equilibrio: administración de una sustancia dopaminérgica, reducción de dosis o supresión del neuroléptico. Para muchos autores, esta hipersensibilidad dopaminérgica es la base de una reacción adversa que aparece, en ocasiones, tras tratamientos prolongados: la discinesia tardía (v. apartado II, 5.2).

3.4. Otras acciones neuropsicofarmacológicas

Los neurolépticos deprimen en mayor grado las *respuestas condicionadas de evitación* que las de escape. Asimismo, alivian en el hombre las reacciones emocionales excesivas y destructoras que son provocadas por acontecimientos molestos o irritantes. Tendrían la virtud de frenar la tendencia del organismo a responder con irritación agresiva tras experimentar un suceso desagradable, y sustituirla por una valoración previa y anticipada de lo que va a ocurrir; mediante este control se puede desarrollar y mantener una forma de conducta que llega a valorar y buscar la gratificación y el equilibrio.

En cuanto a la *actividad electroencefalográfica*, los neurolépticos incrementan las ondas lentas, en mayor grado las θ que las δ, y reducen la actividad β rápida y la α. De forma esporádica se observa también actividad disrítmica, patrones paroxísticos, puntas e incluso complejos punta-onda, que indican un estado de hiperactividad eléctrica latente o declarada. Esta puede ser la causa de que reduzcan el umbral convulsivante del electroshock y de otros fármacos convulsivantes e incluso de que puedan activar focos de pacientes epilépticos.

4. Otros efectos farmacológicos

4.1. En el tronco cerebral

La actividad *antiemética* no está ligada a la actividad antipsicótica porque hay miembros de las familias de neurolépticos que son antieméticos pero carecen de actividad antipsicótica. La acción antiemética se debe principalmente a la depresión de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema (v. los mecanismos en el cap. 43).

Pueden modificar la *respiración* cuando se administran por vía parenteral, haciéndola más lenta y profunda. Llegan a deprimir el *centro vasomotor*, tanto de forma directa como por su respuesta refleja al estímulo en otras estructuras nerviosas, centrales o periféricas; con ello se consigue una buena estabilidad circulatoria. A la acción central se puede sumar la acción periférica bloqueante α-adrenérgica y anticolinérgica que poseen algunos neurolépticos.

4.2. Efectos neuroendocrinos y vegetativos

Modifican principalmente las funciones de relación hipotálamo-hipofisaria:

a) Los neurolépticos típicos aumentan la secreción y liberación de prolactina, tanto por inhibir la vía dopaminérgica que controla la secreción hipotalámica del factor inhibidor de prolactina, como por bloquear directamente los receptores dopaminérgicos que existen en las células mamotrofas de la hipófisis.

b) Producen amenorrea en las mujeres, por reducir la secreción de las gonadotropinas FSH y LH; de hecho, desaparece el pico de LH característico de la ovulación. Pueden aparecer reacciones de seudoembarazo y, en el varón, reducción del tamaño testicular y de la concentración de andrógenos. Se aprecia también reducción de la libido en el hombre.

c) En ocasiones, algunos neurolépticos provocan un cuadro que sugiere secreción aumentada de hormona antidiurética, con hiponatremia, hipoosmolaridad del suero y una muy elevada osmolaridad en orina, sin síntomas de deshidratación.

d) Con frecuencia producen aumento de peso, tanto por un incremento del apetito como por una posible reducción de la actividad física.

Pueden bloquear receptores de localización periférica: dopaminérgicos, colinérgicos, α-adrenérgicos, serotonérgicos e histamínicos; la intensidad del bloqueo es variable según el neuroléptico y el tipo de receptor. En consecuencia, pueden producir sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para la micción, pérdida de eyaculación e hipotensión postural. En cuanto a las acciones de algunos neurolépticos sobre el sistema nervioso entérico y la motilidad gastrointestinal, véase el capítulo 43.

5. Reacciones adversas generales

Los efectos adversos están relacionados con la actividad farmacodinámica en los sistemas de neurotransmisión afectados. De modo que los fármacos con actividad antagonista dopaminérgica producirán efectos secundarios de tipo extrapiramidal mientras que en los antagonistas dopaminérgicos débiles como la clozapina predominarán los síntomas vegetativos y metabólicos debidos al bloqueo adrenérgico, serotonérgico, histaminérgico o muscarínico. Algunas reacciones adversas son de carácter alérgico o de causas desconocidas; su gravedad y frecuencia son variables, según la familia y el compuesto utilizado (tabla 31-3). Con más frecuencia de lo que se piensa, su carácter desagradable limita el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Tabla 31-3 Efectos adversos de los principales antipsicóticos

Antipsicótico	Prolongación QTc	Sedación	Aumento de peso	Aumento de glucemia	Síntomas extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Aumento de prolactina
Amisulprida	+	–	+	+	+	–	+++
Aripiprazol	–	–	+	–	++	–	–
Asenapina	+	+	+	+	+	–	+
Clorpromazina	++	+++	++	++	++	++	++
Clozapina	+	+++	+++	+++	–	+++	–
Haloperidol	+	+	+	+	+++	–	++
Olanzapina	+	+++	+++	+++	+/–	+	+
Quetiapina	++	++	++	++	–	+	–
Risperidona	+	++	++	++	++	+/–	+++
Sulpirida	+	+	+	+	+	–	+++
Ziprasidona	++	+/–	+/–		+	–	+/–

5.1. Sedación y bloqueo vegetativo

La sedación es independiente de la acción neuroléptica y no contribuye a la acción antipsicótica; se desarrolla tolerancia a la acción sedante durante los primeros días. En el caso de las fenotiazinas, los efectos sedantes se deben a la actividad antihistamínica (H_1). El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores α-adrenérgicos y colinérgicos, y se manifiesta por los efectos ya descritos.

5.2. Reacciones extrapiramidales

Los antipsicóticos producen dos tipos principales de alteraciones de carácter extrapiramidal: las distonías agudas y la discinesia tardía, que se deben de manera directa o indirecta al bloqueo del receptor D_2. Las alteraciones motoras agudas suelen producirse por sobredosificación: es el caso del parkinsonismo, los movimientos discinéticos y la acatisia; otras aparecen en el curso del tratamiento crónico: la discinesia tardía. Las discinesias agudas son consecuencia del bloqueo dopaminérgico nigroestriado y aparecen sobre todo en las primeras semanas, muchas veces disminuyen con el tiempo y desaparecen al interrumpir la administración del fármaco. Son movimientos involuntarios (intranquilidad, espasmos musculares, proyección de la lengua, mirada fija hacia arriba, tortícolis, etc.).

El mecanismo patogénico y síntomas del *síndrome parkinsoniano* son comparables a los de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30). Responde bien al tratamiento anticolinérgico; la levodopa y los agonistas dopaminérgicos están contraindicados porque, al activar receptores dopaminérgicos, agravan la enfermedad psicótica.

En los *movimientos discinéticos* y la *acatisia* puede coexistir una mezcla de bloqueo dopaminérgico de receptores postsinápticos y de hiperactividad neuronal dopaminérgica por bloqueo de autorreceptores; existe, en definitiva, un desequilibrio en el delicado equilibrio de mecanismos dopaminérgicos del estriado. Ceden al reducir la dosis; si la discinesia es muy intensa, se puede administrar diazepam o un anticolinérgico por vía parenteral (v. cap. 30).

La *discinesia tardía* aparece tras varios meses o años de tratamiento con antipsicóticos clásicos y es uno de los problemas más importantes de este tipo de tratamiento, ya que es un cuadro discapacitante y a menudo irreversible. A diferencia de las reacciones anteriores, empeora al reducir o tratar de suspender el tratamiento o al añadir fármacos anticolinérgicos, mientras que mejora de forma temporal al incrementar la dosis de neuroléptico. Se manifiesta de forma muy variada: movimientos bucolinguofaciales, movimientos coreicos de cuello, tronco o extremidades, de intensidad y combinaciones muy variables. Es similar al cuadro observado tras un tratamiento prolongado de la enfermedad de Parkinson con levodopa.

Por las características señaladas, ha sido considerado como resultado de hiperactividad dopaminérgica en el eje nigroestriado, consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos (v. apartado II, 3.1) o del incremento del número de receptores D_2 en este eje, pero ciertos datos de naturaleza clínica y experimental no encajan del todo con esta hipótesis. Existen pruebas de que el menor riesgo de discinesia tardía de los antipsicóticos atípicos obedece a su selectividad relativa por la vía mesolímbica-mesocortical. El bloqueo simultáneo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina también puede mitigar los efectos motores del bloqueo de los receptores de dopamina, gracias a la acciones opuestas de estos dos sistemas de receptores.

La discinesia se manifiesta a veces en la evolución natural de la esquizofrenia no tratada con neurolépticos; el síndrome aparece con frecuencia de manera muy tardía, a pesar de que la hipersensibilidad de receptores se aprecia ya en las primeras semanas de tratamiento; solo el 20% de los pacientes desarrolla el cuadro, aunque la hipersensibilidad en animales aparece de modo constante; en el 40% de los pacientes el síndrome continúa meses después de retirar la medicación, aun cuando la hipersensibilidad desaparece. Por todo ello, no se descarta la posibilidad de que en la patogenia intervengan factores adicionales, tales como que el bloqueo crónico de los receptores de dopamina inhibidores potencie la liberación de catecolaminas, glutamato o ambos, lo que determinaría una neurodegeneración excitotóxica, o la reducción de la actividad GABA originada en el estriado o cambios en la actividad de otros sistemas neuroquímicos, o que participen modificaciones estructurales propias de la misma enfermedad esquizofrénica.

El tratamiento de la discinesia tardía es muy difícil. No es recomendable incrementar la dosis de neuroléptico, pero está indicada su sustitución por la clozapina. El mejor método es prevenir su aparición, limitando la dosificación de neurolépticos a los mínimos requeridos para un control suficiente de la enfermedad esquizofrénica.

El *síndrome neuroléptico maligno* es una infrecuente y grave reacción que aparece con dosis muy elevadas de neurolépticos potentes. Se caracteriza por un estado de catatonía, inestabilidad del pulso y de la presión arterial, estupor, hipertermia y a veces mioglobinemia. Recuerda el cuadro de la hipertermia maligna (v. cap. 28, apartado III, 5.1) e incluso a veces es tratado con dantroleno, pero no parece que haya alteraciones en el metabolismo del calcio del músculo esquelético, como en aquel caso. La mortalidad es elevada (10%) y requiere un tratamiento de apoyo sintomático, administración de un agonista dopaminérgico (bromocriptina, 30 mg/día) y dantroleno (400 mg/día).

5.3. Reacciones cardiovasculares

Aparte de la hipotensión postural, secundaria al bloqueo α-adrenérgico, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas inespecíficas descritas, sobre todo, en el tratamiento con algunas fenotiazinas, en particular la tioridazina: prolongación de la repolarización ventricular con alargamiento del espacio QT y PR, depresión del segmento ST, ensanchamiento, aplanamiento o inversión de la onda T, T bicúspide y onda U. Con frecuencia estos cambios no tienen traducción clínica aunque, de presentarse, deberán evaluarse individualmente. En general, estas alteraciones son reversibles con potasio. No se sabe en qué grado estas alteraciones son responsables de algunas muertes súbitas ocurridas en personas que tomaban fenotiazina. En pacientes de edad avanzada o con demencia hay un incremento de riesgo de accidente cerebrovascular. Tras el tratamiento con olanzapina o risperidona la incidencia es del 1,3% frente al 0,4% en la población no medicada, aunque estas diferencias no han sido confirmadas. No está claro si ocurre lo mismo con los antipsicóticos típicos.

5.4. Reacciones alérgicas, dérmicas y pigmentarias

Las fenotiazinas, en particular la clorpromazina, pueden desarrollar *ictericia colestásica* de carácter alérgico, con una frecuencia inferior al 0,5%, que aparece dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y es de curso benigno. En ocasiones puede haber *agranulocitosis*, mucho más frecuente con la clozapina. Se observan también *reacciones alérgicas* en la piel en forma de fotosensibilidad, que no debe confundirse con la *coloración azul grisácea* que puede aparecer en las zonas de la piel expuesta a la luz durante el tratamiento crónico con fenotiazinas, y que se debe al depósito de gránulos pigmentarios marrones, relacionados con la melanina. Estos depósitos pueden aparecer también en el área subcapsular anterior y en la corteza anterior del cristalino y en la superficie posterior de la córnea. La retinopatía pigmentaria es propia de la tioridazina a dosis mayores de 0,8-1 g/día.

5.5. Alteraciones endocrinas

Aparecen alteraciones endocrinas como aumento de peso, hiperlipemias y trastornos del metabolismo hidrocarbonado. En algunos estudios estas alteraciones se han relacionado con hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedades coronarias y problemas respiratorios, y, por consiguiente, a una reducción en la expectativa de vida. Los

fármacos con más capacidad para inducir la obesidad son la clozapina, la olanzapina y la quetiapina por ese orden, seguidos de la risperidona y, en menor grado, el sertindol y el aripiprazol, mientras que la ziprasidona y la minosulprida apenas poseen este riesgo.

El bloqueo de los receptores D_2 en la vía tuberohipofisaria incrementa la liberación de prolactina y su concentración plasmática, induciendo ginecomastia y galactorrea tanto en varones como en mujeres. Se han descrito otras alteraciones endocrinas menos pronunciadas, entre ellas una disminución de la secreción de hormona del crecimiento pero, a diferencia de la respuesta de prolactina, carecen de importancia clínica. A menudo producen impotencia, reducción de la libido, pérdida de eyaculación, amenorrea e irregularidades menstruales.

5.6. Otros efectos adversos

El bloqueo de los receptores muscarínicos M_1 producido por las fenotiazinas y distintos antipsicóticos atípicos como la clozapina y la olanzapina produce distintos efectos periféricos entre los que destacan: visión borrosa y aumento de la presión intraocular, xerostomía y xeroftalmía, sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria, y efectos centrales que, en el anciano, pueden alterar la conciencia.

La mayoría de antipsicóticos pueden producir elevaciones transitorias o clínicamente poco relevantes de las enzimas hepáticas, observadas con mayor frecuencia con clozapina y olanzapina.

6. Interacciones generales

Se distinguen las de carácter farmacodinámico, las debidas a acciones farmacológicas sinérgicas u opuestas de los fármacos interactuantes, y las farmacocinéticas, debidas a cambios en la metabolización ligada fundamentalmente a la acción de citocromos. Las primeras abarcan a los antipsicóticos en general; las segundas son individualizadas. Su presencia, intensidad y relevancia clínica son muy variables. Quedan especificadas en la tabla 31-4.

III. Propiedades diferenciales

A. Neurolépticos típicos

Aunque los neurolépticos típicos varían en el perfil de sus reacciones adversas y, por lo tanto, de su tolerabilidad (v. tabla 31-3), su eficacia clínica es muy similar. Muestran su máxima eficacia sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia y reducen la tasa de recaídas, pero hay un 30% de pacientes en quienes la exacerbación aguda de los síntomas responde mal y un 50% en los que la mejoría es solo parcial. La respuesta de los síntomas negativos, de las alteraciones de humor y de los síntomas cognitivos suele ser pobre, lo que obliga a recurrir a los neurolépticos atípicos (v. más adelante).

1. Fenotiazinas y tioxantenos

De las señaladas en la tabla 31-1, en España se utilizan las que poseen: *a)* radical *alifático:* **clorpromazina** y **levomepromazina**; *b)* las *piperidínicas:* **periciazina** y **pipotiazina** (uso *depot*); *c)* las *piperazínicas:* **flufenazina** y **perfenazina.** En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus respectivas propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. La biodisponibilidad es del 30-35% (fenómeno de primer paso) por lo que existen grandes variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas alcanzadas. La eliminación se produce casi exclusivamente por metabolización hepática (oxidación y conjugación) que origina numerosos metabolitos.

Los *tioxantenos* son derivados de las fenotiazinas y no ofrecen especiales ventajas sobre las fenotiazinas. En España solo se utiliza el

Tabla 31-4 Principales interacciones de los antipsicóticos

De naturaleza farmacodinámica

Depresores centrales: potencian las acciones del alcohol, los opioides, los ansiolíticos, los hipnóticos o los anestésicos, provocando depresión del SNC.
Anticolinérgicos: pueden retrasar la absorción del neuroléptico en el aparato digestivo; si el neuroléptico antagoniza receptores muscarínicos, el fármaco anticolinérgico puede potenciar el bloqueo muscarínico central y periférico con sus correspondientes manifestaciones; esto es más importante en ancianos.
Hipokalemiantes (agonistas β-adrenérgicos, anfotericina B, corticoides, diuréticos, laxantes): la hipokalemia puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y aparición de arritmias cardíacas *(torsades de pointes).*
Fármacos que prolongan el espacio QT (adenosina, antagonistas 5-HT_3, antiarrítmicos de la clase Ia y III, antidepresivos a altas dosis, algunos antihistamínicos H_1, antipalúdicos, formoterol, levosimendán, macrólidos, algunas fluoroquinolonas, dasatinib y sunitinib, tacrolimus, vardenafilo, ziprasidona): pueden adicionar su efecto prolongador de QT al del neuroléptico.
Levodopa y agonistas dopaminérgicos: las acciones se contraponen y pierden eficacia mutuamente.
La *agranulocitosis de la clozapina* puede agravarse por la acción de fármacos que también la pueden producir.

De naturaleza farmacocinética

Clozapina: sus niveles son aumentados por fluvoxamina y disminuidos por inductores (carbamazepina, fenitoína, valproato).
Haloperidol: sus niveles son aumentados por fluvoxamina y fluoxetina, y disminuidos por inductores enzimáticos de 3A4 (carbamazepina, rifampicina, efavirenz).
Olanzapina: v. Clozapina.
Pimozida: sus niveles son aumentados por inhibidores de 3A4 (azólicos, antivíricos, macrólidos), inhibidores de 2D6 (quinidina, ISRS) y 1A2 (fluvoxamina).
Quetiapina: hay metabolizadores rápidos y lentos de 2D6. Sus niveles son aumentados por inhibidores de 2D6 (quinidina, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasas) y disminuidos por inductores de 3A4 (carbamazepina, rifampicina, efavirenz).
Sertindol: hay metabolizadores rápidos y lentos de 2D6. Sus niveles son aumentados por fluoxetina y paroxetina, y disminuidos por carbamazepina.
Ziprasidona: sus niveles son disminuidos por carbamazepina.

Tabla 31-5 Características farmacocinéticas y dosificación de los principales antipsicóticos

	$t_{máx}$	Biodisponibilidad (%)	$T_{1/2}$ (h)	V_d (L/kg)	Metabolismo por CYP	Dosis media diaria (mg)	Intervalo terapéutico (ng/mL)
Antipsicóticos típicos							
Clorpromazina	2-4	25-65	12-36[a]	10-35		200-800	50-300
Flufenazina[b]	2-5	10-50	8-32	5-60		5-65	0,2-2
Haloperidol[b]	3-6	40-80	15-30[a]	15-20	3A4, 2D6, 1A2	5-32	5-20
Loxapina	1-2	80	4-12			60-120	
Perfenazina[b]	3-5	60-80	10-20[a]	10-36	2D6	8-64	
Pimozida	4-8	15-25	30-150	20-40	3A4, (2D6, 1A2)	9-20	
Zuclopentixol[b]	3-5	40-60	15-25		2D6	10-50	6-30
Antipsicóticos atípicos							
Aripiprazol	2-4	87	75/146[a,c]	5	3A4, 2D6	15	
Clozapina	1-6	30-50	9-17	4-8	1A2, 3A4, (2D6)	200-600	350-600
Olanzapina	5-8	60-80	33	10-22	2D6, 1A2	5-20	20-50
Quetiapina	1-2	9	7	10	3A4	300-450	70-170
Risperidona[b]	2	66-82	3/22[a,c]	1-2	2D6, 3A4	2-8	20-60
Sulpirida	2-6	15-65	6-15	3		800-1600	
Ziprasidona	2-5	80	6,6[a]	1,1	3A4, 1A2	80-160	

[a]Algunos metabolitos son activos.
[b]Datos de las formas de acción prolongada en la tabla 31-6.
[c]Metabolizadores rápidos/lentos.

zuclopentixol o *cis*(Z)-clopentixol por vía oral o por vía parenteral; dentro de esta última hay una forma *depot* (enantato).

2. Butirofenonas y difenilbutilpiperidinas

De las primeras destacan el **haloperidol** en la clínica psiquiátrica y el **droperidol** en anestesia, y de las segundas, la **pimozida.** El haloperidol posee elevada potencia antipsicótica y antiemética y una menor capacidad de producir sedación y signos de bloqueo α-adrenérgico. Causa, sin embargo, abundantes reacciones extrapiramidales (v. ;tabla 31-3); su actividad anticolinérgica es inferior a la de las fenotiazinas. La pimozida se emplea principalmente en tratamientos prolongados. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus respectivas propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. Existe una gran variabilidad interindividual en las concentraciones que se alcanzan, si bien la variabilidad intraindividual es muy pequeña. El decanoato de haloperidol es una forma *retard* de muy lenta absorción, hasta el punto de que la semivida de eliminación depende de la constante de absorción.

B. Neurolépticos atípicos

El grupo se inició con la clozapina que, al igual que los neurolépticos típicos, inhibe la respuesta de evitación condicionada en animales y bloquea la hiperactividad causada por agonistas dopaminérgicos (índices de la potencia antiesquizofrénica), pero, a diferencia de los típicos, o no produce catalepsia (que es un índice preciso de la capacidad de producir síntomas extrapiramidales en la especie humana), o lo hace a dosis muy superiores a las necesarias para producir los efectos citados. Tras la clozapina, aparecieron la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, etc. En el apartado II, 3.2 se explican sus nuevas aportaciones que repercuten en su perfil clínico (tabla 31-6).

El elemento común a todos ellos es su menor propensión a provocar síntomas extrapiramidales. Pero un metaanálisis reciente muestra que los antipsicóticos atípicos, a excepción de la clozapina, no son significativamente mejores en cuanto a su capacidad de paliar los síntomas positivos, negativos y cognitivos, ni de inducir en menor grado otros efectos secundarios no motores.

1. Clozapina

Es un neuroléptico de amplio espectro con afinidad relativamente débil por los receptores D_1 y D_2, mayor afinidad por D_4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_6, 5-HT_7 (v. tabla 31-2), α_1 y α_2-adrenoceptores, muscarínicos y H_1. Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado, de forma que apenas afecta la actividad de esta última vía y ni siquiera produce en ella, en administración crónica, el característico aumento de receptores D_2. Los estudios PET en la especie humana muestran en general niveles bajos de ocupación

Tabla 31-6 Perfil clínico de los antipsicóticos atípicos

	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
Síntomas psicóticos	+++	++ + ?	++ + ?	++	++
Síntomas negativos	+	+	+	+	+
Síntomas cognitivos	++?	++?	++?	?	?
Síntomas humor	+++	++	++ + ?	++?	++?
Síntomas refractarios	+++	++ + ?	++ + ?	++?	++?
Extrapiramidalismo	—	++	+	—	+
Discinesia tardía	—	+	?	?	?
Aumento prolactina	—	+++	—	—	—

De + a ++ + : actividad; —: débil actividad; ?: actividad cuestionable o desconocida.

Según Miyamoto et al., 2002.

de receptores D_2 si se compara con los neurolépticos clásicos, y una elevada ocupación de receptores D_1. Esto explica la relación tan favorable en animales entre la dosis antievitación y la dosis cataléptica, claramente indicadora de su escasa o nula capacidad para provocar reacciones extrapiramidales agudas y discinesia tardía. Eleva poco o nada el nivel de prolactina.

Mejora los síntomas más negativos, los cuadros rebeldes a otros antiesquizofrénicos (mejora el 60% de los pacientes que no responden a los típicos) y aspectos importantes de la vida ordinaria. Mejora algunos aspectos cognitivos (fluidez verbal, recuerdo inmediato y diferido) y otras funciones del lóbulo frontal, pero esta mejoría tarda a veces algunos meses en consolidarse (v. tabla 31-6). Los mecanismos se explican extensamente en el apartado II, 3.2. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones.

Buena parte de las reacciones adversas derivan de su perfil farmacológico. Puede producir molestias gastrointestinales, taquicardia por bloqueo vagal y, a veces, por la ligera hipotensión, incontinencia o enuresis (16%) por sobreflujo secundario a la retención vesical. Aunque a veces produce sequedad de boca, es sorprendente la frecuencia con que produce hipersalivación y sialorrea por mecanismos no conocidos. Puede favorecer el aumento de peso, pero a veces lo reduce. De forma ocasional provoca disfunción sexual y menstrual, pero en mucho menor grado que las fenotiazinas, ya que no afecta la prolactina. Ocasiona sedación, pero no provoca reacciones extrapiramidales ni discinesia tardía. En el 23-34% produce modificaciones en el electroencefalograma, porcentaje superior al de otros antipsicóticos; con dosis altas, el riesgo de provocar crisis convulsivas es también superior al de otros neurolépticos.

La mayor preocupación es la producción de agranulocitosis, con un riesgo acumulado del 0,7% en el primer año y del 0,8-0,9% en el segundo. El 80% de los casos ocurren en los primeros 3 meses, y el riesgo máximo aparece durante el tercer mes; es reversible al suspender la medicación y parece que responde al estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim; v. cap. 46). La causa puede ser alérgica y es de difícil previsión. En la actualidad se recomienda hacer recuento semanal durante los primeros meses y cada mes a partir del primer año; pasados 2 años ya no aparece el cuadro. Se ha descrito también la aparición de eosinofilia y de leucopenia.

Conviene empezar la dosificación de forma gradual para mejorar la tolerabilidad. Se inicia con 25-75 mg/día divididos en dos o tres tomas, seguidas de incrementos de 25 a 50 mg/día hasta llegar, en el curso de 2 semanas, a la dosis de 300-450 mg/día; en ocasiones se ha llegado a los 900 mg/día.

2. Risperidona

Muestra alta afinidad por los receptores D_2 y por los receptores $5\text{-}HT_{2A}$. Se asocia también a $5\text{-}HT_7$, α_1 y α_2. Por el bloqueo D_2 incrementa la prolactina en función de la dosis. A diferencia de la clozapina, no genera Fos en la corteza prefrontal. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. La dosis recomendable es de 2-8 mg/día; a esta dosis, la incidencia de reacciones extrapiramidales es muy baja, claramente inferior a la del haloperidol, pero por encima de ella la incidencia aumenta claramente. Puede producir astenia, sedación, problemas de acomodación, mareo ortostático, palpitaciones, taquicardia, aumento de peso y disfunción sexual en el hombre. Se ha descrito algún caso de hipertermia neuroléptica maligna. En caso de insuficiencia renal y en el anciano disminuye el aclaramiento del metabolito activo, por lo que conviene reducir la dosis. Existe una forma intramuscular de liberación retardada; la primera inyección tarda 3 semanas en ser liberada.

Se metaboliza abundantemente en 9-hidroxirisperidona, que es tan activa como el fármaco original, por acción de CYP2D6 y, en menor grado, CYP3A4. La actividad final, por tanto, es el resultado de la suma de ambos productos. Como la activación de CYP2D6 depende de factores genéticos, la semivida de eliminación de la risperidona es de 3 h en los metabolizadores rápidos y de 22 h en los lentos; la de la hidroxirisperidona es de 22 h en ambos grupos. Tanto la risperidona como su metabolito se excretan por el riñón en un 40%.

3. Olanzapina

Presenta un amplio espectro de afinidad por receptores: D_2, D_3, D_4, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2B}$, $5\text{-}HT_{2C}$, $5\text{-}HT_6$, H_1, α_1 y muscarínicos. Al igual que la clozapina tiene mayor afinidad por $5\text{-}HT_{2A}$ que por D_2, pero en cambio no tiene afinidad por $5\text{-}HT_{1A}$ ni por α_2 (v. tabla 31-2). En conjunto, su actividad bloqueadora D_2 es mayor en el sistema mesolímbico que en el nigroestriado. Controla los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejora algunos de los negativos, no suele mejorar

los cognitivos, eleva poco las concentraciones de prolactina y produce claramente menos efectos extrapiramidales que los típicos. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. Se inicia el tratamiento con 5-10 mg/día (1-5 mg en ancianos), y se puede incrementar hasta los 10-20 mg/día.

4. Quetiapina

Muestra similar afinidad por los receptores 5-HT_2 y D_2, así como por los H_1 y α_1; su afinidad por los muscarínicos es escasa. También tiene mayor selectividad en los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos que en los nigroestridos, por lo que apenas provoca efectos extrapiramidales. Su perfil clínico es similar al de los demás fármacos atípicos. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen respectivas propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. Los principales efectos secundarios son la sedación, la hipotensión ortostática, el aumento de peso, una ligera y reversible leucopenia, y la reducción de T_3 y T_4, también reversible.

Se inicia el tratamiento con una dosis de 25 mg cada 12 h, aumentando en otros 25 mg cada 12 h cada día durante los primeros 4 días. Posteriormente se llega a los 300-450 mg/día, e incluso hasta los 750 mg/día. El intervalo terapéutico recomendado es de 70-170 ng/mL.

5. Ziprasidona

Tiene afinidad por un amplio número de receptores, cuyo perfil se muestra en la tabla 31-3. Antagoniza los receptores dopaminérgicos y 5-HT_{2A}, pero no afecta a los α_2 y los M_1; es agonista parcial en 5-HT_1. Inhibe el transportador de noradrenalina y serotonina, por lo que puede mostrar una cierta acción antidepresiva y ansiolítica. En las tablas 31-2 a 31-5 se describen sus respectivas propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones. Puede producir somnolencia, síntomas extrapiramidales, aumento temporal de prolactina, hipotensión ortostática. Tanto el fármaco como sus metabolitos pueden aumentar el intervalo QT_c.

6. Aripiprazol

Se distingue de los demás neurolépticos en que se comporta como agonista parcial de los receptores D_1 y D_2; eso significa que actuará como agonista o como antagonista en función de la presencia de dopamina endógena en el entorno del receptor. Si los síntomas positivos de la esquizofrenia están relacionados con la hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico, el aripiprazol se comportará como antagonista y los controlará. Si los síntomas negativos son consecuencia de la hipoactividad del sistema dopaminérgico mesocortical, el fármaco actuará como agonista y activará el sistema reduciendo dichos síntomas. Por eso ha sido denominado «estabilizador del sistema dopaminérgico». Aunque llega a ocupar el 90% de los receptores D_2 estriatales, no suele originar efectos extrapiramidales, quizá por esa acción de agonista parcial que evita un bloqueo completo. No afecta a los receptores muscarínicos. En las Tables 31-2–31-5tablas 31-2 a 31-5 se describen sus propiedades farmacológicas, reacciones adversas e interacciones.

7. Benzamidas sustituidas

La **sulpirida** limita su afinidad a los receptores D_2 y D_3. En la clínica humana muestra eficacia antiesquizofrénica con escasa acción sedante o vegetativa, menor incidencia de efectos extrapiramidales que los neurolépticos típicos y baja incidencia de discinesia tardía. Es especialmente eficaz en el tratamiento agudo de los episodios de vértigo esencial. La **tiaprida** también presenta afinidad D_2, pero poca actividad antipsicótica; aplaca la conducta agitada y la hiperactividad psicomotora. Al igual que la sulpirida, tiene actividad antiemética.

Ambas se absorben bien por vía oral con biodisponibilidad superior al 80%. La semivida de la sulpirida es de 6-8 h y de 4 h la de la tiaprida. Se eliminan por orina en forma activa en proporción variable (10-40%). En el caso de la sulpirida, el aclaramiento disminuye en proporción al de la creatinina, por lo que es necesario reducir la dosis entre el 35 y el 70% según el grado de hipofunción renal. Las dosis iniciales son de 300 mg/día y se incrementan de forma paulatina pudiendo llegar a los 1.500-2.000 mg/día de sulpirida.

La **amisulprida** a dosis bajas bloquea los autorreceptores D_2/D_3 a nivel presináptico, promoviendo así la liberación de dopamina; a dosis altas bloquea los receptores postsinápticos. Presenta mayor afinidad por los receptores en estructuras límbicas que en las nigroestriatales. El índice de ocupación de receptores D_2 en el estriado (medido por PET) aumenta del 14% con dosis de 50-100 mg/día al 70-80% con 600-900 mg/día y al 85% con 1.100 mg/día. No muestra especial afinidad por otros tipos de receptores. Su biodisponibilidad es del 50%. Es escasamente metabolizada y se elimina principalmente por el riñón, con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 12 h.

8. Neurolépticos de acción prolongada

En España se utilizan el **decanoato de zuclopentixol** y el **decanoato de flufenazina** cada 2-4 semanas, el **palmitato de pipotiazina** y el **palmitato de paliperidona** cada 4 semanas, y microesferas de **risperidona** cada 2 semanas. La peculiaridad de los ésteres reside en sus características cinéticas: la velocidad de absorción es más lenta que la de eliminación. Las consecuencias de esta propiedad son: *a)* el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática estable depende de la constante de absorción y puede tardar días o semanas en conseguirse; *b)* la concentración plasmática estable continúa siendo función de la velocidad de eliminación, y *c)* la larga semivida, sobre todo después de varias dosis, determina que los efectos persistan durante mucho tiempo después de suspendida la medicación; esto tiene importancia para valorar las reacciones adversas. Como los niveles estables son bajos, las formas *depot* solo sirven como terapia de mantenimiento; nunca se deberá iniciar con ellas un tratamiento.

IV. Aplicaciones terapéuticas

1. Esquizofrenia

La acción beneficiosa de los neurolépticos está fuera de toda duda, si bien su eficacia varía según la naturaleza del trastorno, las características del fármaco y la tolerabilidad del paciente. La mejoría se instaura lentamente en el curso de las primeras 6 semanas, al cabo de las cuales se suele conseguir de dos terceras a tres cuartas partes de lo que será el efecto máximo; a continuación, la mejoría continúa durante unos 5-6 meses. En relación con los fármacos, son varios los factores que deben considerarse: la baja o alta potencia, la necesidad o no de producir sedación inicialmente, la probabilidad de que produzcan reacciones extrapiramidales agudas, o síntomas vegetativos, la necesidad de actuar sobre síntomas negativos y la resistencia a otros neurolépticos previamente administrados.

En el primer episodio suele haber una alta tasa de buena respuesta, más para los síntomas positivos que para los negativos, que puede alcanzar al 80% de los pacientes, aunque las estadísticas son muy variables. Los neurolépticos atípicos, en conjunto, presentan menos riesgo de provocar cuadros extrapiramidales, y esto ha supuesto un incremento en el cumplimiento terapéutico de los pacientes, que probablemente toleran mejor la medicación, se sienten mejor y mantienen el tratamiento con mayor seguridad y confianza. El índice de pobre cumplimiento llegó a alcanzar más

del 50% de los pacientes sometidos a tratamiento con neurolépticos típicos, lo que tiene gran importancia dada la necesidad de mantener el tratamiento durante, al menos, 1 año para evitar las recaídas que, sin mantenimiento, han llegado a alcanzar la tasa del 68%. De los datos disponibles, el índice de recaídas cuando hay tratamiento de mantenimiento es algo inferior con los neurolépticos atípicos que con los típicos. Para el tratamiento de los síntomas negativos y del deterioro de los cognitivos, la clozapina es el mejor neuroléptico, superior a los demás atípicos, pero su eficacia no es constante. En cuanto a la posibilidad de utilizar en estos casos nuevas herramientas terapéuticas, véase el apartado V.

La velocidad de recuperación no es idéntica para todos los síntomas sino que va por fases: primero suele disminuir la hiperexcitabilidad o el retraimiento, la hostilidad, la irritabilidad y la suspicacia; mejora la participación en actividades comunes. Después aumenta la sociabilidad y, finalmente, remiten las anomalías de la ideación. Una vez que la sintomatología aguda ha remitido por completo, se debe continuar con *dosis de mantenimiento* por espacio de 6-12 meses como mínimo. Este mantenimiento es difícil porque presenta dos aspectos que pueden ser contradictorios. Por una parte está comprobado que es el mejor modo de evitar una recaída y por el otro se desea conseguir la máxima calidad de vida, libre de los inconvenientes de la medicación. Encontrar la dosis que equilibre ambos aspectos es todo un reto para el médico. Las dosis de mantenimiento son inferiores a las del tratamiento agudo, pero no deben ser tan bajas que resulten inútiles.

Los preparados de acción prolongada soslayan algunos de los inconvenientes que contribuyen a reducir el cumplimiento del paciente. Es preciso un primer período de vigilancia para conseguir la dosis equivalente a la que el paciente estaba tomando a diario por vía oral; para ello debe tenerse en cuenta que por un lado hay que aumentarla, ya que aumenta el intervalo entre dosis, y por el otro hay que reducirla porque disminuye el efecto primer paso hepático. Existen normas de conversión para cada preparado.

En caso de fracaso terapéutico en presencia de un buen cumplimiento, el fármaco de elección es la clozapina. La combinación de neurolépticos ha sido sistemáticamente proscrita durante años sobre la base de que todos tienen un mismo mecanismo de acción. Sin embargo, la aparición de los atípicos con perfiles diferentes de afinidad por receptores sugiere la posibilidad de que la combinación de dos neurolépticos con perfil diferente mejore la eficacia sin incrementar la toxicidad.

2. Demencias y estados de agitación

En la demencia senil hay una prevalencia de alucinaciones y pensamiento delirante del orden del 30%. En el contexto de la demencia, los síntomas psicóticos y la agresividad conllevan a veces una grave discapacidad y una fuerte sobrecarga para el personal cuidador. No es fácil valorar la eficacia de los antipsicóticos en estas condiciones, si reducen la agitación de forma inespecífica o si suprimen las alucinaciones y el pensamiento delirante. La eficacia de los antipsicóticos es parcial: puede mejorar la agitación en un 50%, pero otros ancianos se deterioran aún más.

Habrá que valorar la posibilidad de que introduzcan reacciones adversas peligrosas para el anciano (hipotensión, acción anticolinérgica, reacciones extrapiramidales y problemas de oclusión vascular). Pueden ser útiles las benzamidas.

En ciertos *cuadros terminales,* preagónicos o agónicos, que cursan con agitación, con o sin dolor, la aplicación de un neuroléptico por vía parenteral, asociado si es preciso a un opioide, proporciona sosiego y alivio, aunque puede conllevar la desaferentización completa por parte del paciente, de la que la familia y el propio paciente (si ha lugar) deberán ser informados de forma responsable.

3. Psicosis tóxicas y síndrome postalcohol

Son producidas por agentes químicos: anfetaminas, alucinógenos, anticolinérgicos a dosis tóxicas, etc. En general requieren un fuerte apoyo psicoterapéutico; los neurolépticos son particularmente útiles en el tratamiento de las psicosis anfetamínicas y cocaínicas (v. cap. 33).

En las reacciones propias de la retirada del alcohol (astenia, ansiedad, temblor, insomnio, cambios de humor y otros síntomas neuropsiquiátricos), los neurolépticos pueden ser útiles. La tiaprida, a la dosis diaria de 300-900 mg en tres tomas, puede ser particularmente útil por carecer de otros efectos vegetativos y no producir reacciones extrapiramidales.

4. Otras aplicaciones psiquiátricas

En los estados de *manía* y en algunas formas *depresivas* son necesarios los antidepresivos y antimaníacos (v. cap. 32). En la *ansiedad* no deben ser utilizados, en principio, salvo que se trate de casos de extraordinaria dureza o que acompañe a cuadros psicóticos.

5. Otras aplicaciones no psiquiátricas

Numerosos *síndromes extrapiramidales* cursan con hiperactividad dopaminérgica como causa primaria o secundaria: ciertas discinesias, coreas, etc. Su tratamiento se contempla en el capítulo 30.

Para las *náuseas* y los *vómitos,* véase el capítulo 43. En el *vértigo esencial,* la **sulpirida** es particularmente eficaz para yugular los episodios agudos (v. cap. 43, apartado IV, C, 2.3). Para la *neuroleptoanestesia,* véase el capítulo 28. En la *tos* resistente o maligna, la acción del opioide puede ser potenciada con dosis pequeñas de neurolépticos, a costa de una mayor depresión respiratoria. En *dolores crónicos* se utiliza en ocasiones la **levomepromazina,** en general asociada a un antidepresivo tricíclico (clorimipramina, amitriptilina). En el *hipo* pertinaz se utiliza clorpromazina y, si no resulta eficaz, baclofeno (v. cap. 30).

V. Nuevas dianas terapéuticas

1. Sistema glutamatérgico

En la hipótesis de que la esquizofrenia dependa en parte de la hipofunción del sistema glutamatérgico, los agonistas glutamatérgicos mejorarían todas las categorías de síntomas de la esquizofrenia. Como la estimulación directa de los receptores NMDA o kainato puede inducir actividad convulsiva y daño neuronal excitotóxico, se han propuesto otros abordajes centrados en la estimulación indirecta de los receptores ionotropos o en la estimulación de los receptores metabotrópicos.

Los moduladores alostéricos positivos del receptor AMPA (las llamadas AMPA-cinas) no han mostrado mejorías terapéuticas. Respecto al receptor NMDA, el incremento de los niveles de glicina o D-serina, co-transmisores esenciales en el receptor NMDA y apertura del canal (v. cap. 25) tampoco ha resultado eficaz. Se ha recurrido a la activación de los receptores metabotrópicos mGluR, de cuyos ocho subtipos los mGluR2/3 y mGluR5 se han relacionado con la esquizofrenia. Los agonistas mGluR2/3 inhiben el incremento en liberación de dopamina inducida por fenciclidina en el núcleo *accumbens* e incrementan la liberación de glutamato en la corteza prefrontal. Por tanto, los agonistas mGluR2/3 parecen paliar los cambios glutamatérgicos y dopaminérgicos asociados con un hipofuncionamiento de los receptores NMDA. Se ha propuesto que los agonistas o los moduladores alostéricos positivos de este receptor podrían mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos. Un estudio clínico (en fase II) demostró que el agonista mGluR2/3 LY-2140023 dio lugar a mejorías en síntomas positivos y negativos cuando se comparaba con pacientes tratados con olanzapina. La estimulación de los receptores mGluR5 reduce los síntomas psicóticos inducidos por ketamina y anfetamina en animales. Los agonistas mGluR5 incrementan la fosforilación de la subunidad NR1 del receptor NMDA aumentando así la función de este último, por lo que el receptor mGluR5 es una diana prometedora para el tratamiento de la esquizofrenia, pendiente de confirmación en estudios clínicos.

2. Síntomas cognitivos

Las alteraciones cognitivas son los síntomas más problemáticos de la esquizofrenia, tanto en cuanto a determinación del pronóstico como a la resistencia al tratamiento. Se han desarrollado varios tipos de compuestos para ser co-administrados con medicación antipsicótica para mejorar los síntomas cognitivos: los antagonistas de los receptores 5-HT_6, H_3 y los agonistas del nicotínico α_7. Los antagonistas 5-HT_6 no son eficaces ante los síntomas

positivos de la esquizofrenia, pero mejoran en animales el aprendizaje y memoria. Se está evaluando la capacidad de varios antagonistas 5-HT_6 de paliar los déficits cognitivos de la esquizofrenia. El receptor H_3 es inhibidor y su bloqueo incrementa la liberación de distintos neurotransmisores incluyendo la histamina, dopamina, acetilcolina y noradrenalina. Aunque los antagonistas H_3 carecen de eficacia antipsicótica, mejoran la cognición en estudios preclínicos, por lo que se están realizando estudios clínicos para valorar su capacidad para mejorar los síntomas cognitivos del trastorno esquizofrénico.

Dado el papel notable del sistema colinérgico en la función cognitiva, se ha propuesto que el agonismo de los receptores nicotínicos o muscarínicos podría mejorar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. El receptor α_7 hipocámpico tiene un papel central en la atención y procesamiento sensorimotor y se ha demostrado que este receptor está alterado en la esquizofrenia. Pero el agonista α_7 DMXB-A no ha provocado mejorías cognitivas en pacientes esquizofrénicos. Los estudios *post mortem* en cerebros esquizofrénicos demuestran reducciones en la densidad o fijación de receptores muscarínicos M_1 y M_4. La xanomelina es un potente agonista no selectivo de estos receptores y ha mostrado capacidad de mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos en pacientes con psicosis aguda.

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez E, Almenar C. Antipsicóticos en neurología: farmacología, indicaciones y utilización clínica. In: Zarranz JJ, editor. Neurofarmacología contemporánea. Barcelona: Elsevier; 2011.

Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL, Olanzapine. An updated review of its use in the management of schizophrenia. Drugs 2001;61:111-61.

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976;192:481-3.

Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. Drugs 1994;47:741-73.

Davis JM, Chen N, Glick ID, et al. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.

Deutch AY. Sites and mechanisms of action of antipsychotic drugs as revealed by immediate-early gene expression. In: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Dhal SG. Plasma levels monitoring of antipsychotic drugs: clinical utility. Clin Pharmacokinet 1986;11:36-61.

Ellembroek BA. Psychopharmacological treatment of schizophrenia: what do we have, and what could we get? Neuropharmacology 2012;1371-80.

Fell MJ, McKinzie DL, Monn JA, Svansson KA. Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel tratments for schizophrenia. Neuropharmacology 2012;62:1473-83.

Froemming JS, Francis Lam YW, Jan MW, Davis CM. Pharmacokinetics of haloperidol. Clin Pharmacokinet 1989;17:396-423.

Gonzalez-Maeso J, Ang RL, Yuen T, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 2008;452:93-7.

Grant S, Fitton A. Risperidone. Drugs 1994;48:253-73.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry 2005;10:40-68.

Hartman D, Monsma F, Civelli O. Interaction of antipsychotic drugs with dopamine receptor subtypes. In: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA. Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Mol Psychiatry 2006;11:557-66.

Ibrahim HM, Tamminga CA. Schizophrenia: treatment targets beyond monoamine systems. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010;51:189-209.

Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: New pathological insights and therapies. Annu Rev Med 2007;58:49-61.

Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. Pharmacol Ther 2003;97:153-79.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-70.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Eng J Med 2005;353:1209-23.

Mauri MC, Valonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics. Clin Pharmacokinet 2007;46:359-88.

Meltzer HY. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology; the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Peacock L, Gerlach J. Antipsychotic-induced side effects related to receptor affinity. In: Csernansky JG, editor. Antipsychotics (Handbook of experimental pharmacology, vol. 120). Heidelberg: Springer; 1996.

Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. Drugs & Aging 1995;6:312-23.

Reynolds GP. The importance of dopamine D_4 receptors in the action and development of antipsychotic agents. Drugs 1996;51:7-11.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia Res 2001;49:1-52.

Vinson PN, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets for schizophrenia. Neuropharmacology 2012;62:1461-72.

Weinberger DR, Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Neuropsychopharmacology; the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Capítulo 32

Fármacos antidepresivos y antimaníacos

E. Castro, J. del Río y J. Flórez

I. Consideraciones generales

1. Definiciones y planteamiento general

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en un 3-5% y que, a lo largo de la vida, puede afectar al 10-20% de la población adulta, con un riesgo dos o tres veces mayor en mujeres que en hombres. En la depresión, predominan una serie de síntomas, como la pérdida del ánimo, del humor o del interés por las actividades usuales, la fatiga, los sentimientos de inutilidad, la falta de concentración, los deseos de muerte, la pérdida de apetito o de peso, el insomnio, la agitación o el retraso psicomotor, acompañados de somatizaciones más o menos pronunciadas. Toda o parte de esta sintomatología depresiva forma parte, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo; sin embargo, cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada.

Los trastornos depresivos son muy heterogéneos y su clasificación no es fácil. De hecho, muchos consideran a la depresión más como un síndrome que como una enfermedad concreta. Se continúan utilizando las divisiones dicotómicas de depresión *reactiva* o *endógena* según se puedan identificar o no, respectivamente, las causas que han desencadenado la depresión. La división entre depresión *neurótica* o *psicótica* hace referencia, en el segundo caso, más que a la aparición de delirios o alucinaciones, al grado de gravedad e incapacitación que produce un cuadro depresivo concreto. La alternativa *primaria o secundaria* se refiere a la existencia de causas somáticas desencadenantes o no. Se distingue entre depresión *unipolar* o *bipolar* según exista solo un síndrome depresivo o se alterne este con fases de exaltación (manía o hipomanía). La *manía* representa el extremo opuesto de la depresión y se caracteriza por actitudes exultantes, entusiasmo no relacionado con las circunstancias y confianza excesiva en sí mismo. Para la clasificación de los distintos síndromes depresivos se aceptan en la actualidad las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-V]) de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana, en el que se distinguen tres subtipos de depresión: trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar), trastornos ciclotímicos o distímicos y trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares). Con todo, continúa existiendo bastante confusión terminológica y categorías diagnósticas como «depresión neurótica» o «depresión atípica», que son susceptibles de interpretarse de forma muy distinta.

A ello hay que sumar la estrecha relación que parece haber entre el síndrome depresivo y los estados de ansiedad, desdibujándose a veces el perfil que separa a uno y a otros. Varios cuadros incluidos en el complejo «ansiedad» son tratados y responden mejor a los fármacos antidepresivos (v. cap. 27), y se considera seriamente la existencia de factores patogenéticos comunes, como puede ser la especial vulnerabilidad a elementos estresantes que, empezando por generar un estado de ansiedad, terminan por provocar el desmoronamiento vital que caracteriza a la depresión.

2. Mecanismos patogénicos

2.1. Factores genéticos en la depresión

Al igual que ocurre en otras alteraciones mentales, el esfuerzo investigador por aliviar y mejorar los síndromes depresivos va dirigido a conocer su base génica y genética, sus alteraciones macro y microestructurales en el cerebro, así como las alteraciones neuroquímicas que puedan ser causa o consecuencia de la patología de base.

La depresión es en buena parte heredable, y se considera que el 40-50% del riesgo de depresión es genético, si bien no se han identificado los genes específicos responsables. Se han aplicado las técnicas de la genética molecular al estudio de las posibles anomalías cromosómicas responsables de distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El polimorfismo de los fragmentos de restricción permite disponer de marcadores que son utilizables para asociar un lugar de la cadena de ADN a un trastorno determinado. Estos estudios, aplicados a la enfermedad maniacodepresiva (trastorno bipolar) y a la depresión, indican que existen distintos genes capaces de predisponer a la depresión. Independientemente de la dificultad que presentan estos análisis en una enfermedad como la depresión, que no puede diagnosticarse de forma objetiva, y del posible origen multifactorial de los trastornos depresivos, quizás estos análisis de ligamiento genético sirvan no solo para confirmar la existencia de factores genéticos en la depresión, sino que además revelen las alteraciones bioquímicas cruciales en todos o en algunos de los subtipos de esta enfermedad.

En numerosos estudios de farmacogenómica se intenta, por otra parte, caracterizar cambios en la expresión de genes que puedan estar relacionados tanto con el origen de la depresión como con los cambios de sensibilidad o respuesta a los diversos fármacos antidepresivos.

Se han descrito polimorfismos en una amplia variedad de genes presuntamente implicados en la aparición de trastornos depresivos y también en la acción de fármacos antidepresivos en sus vertientes farmacodinámica y farmacocinética. Su importancia es evidente no solo para vislumbrar la patogenia de la enfermedad sino para individualizar el tratamiento con arreglo a las características genéticas del paciente. La enumeración y descripción de estos polimorfismos rebasan los límites del capítulo; baste señalar que abarcan numerosos genes relacionados con el metabolismo y el mecanismo de acción de los fármacos (enzimas, receptores, transportadores).

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

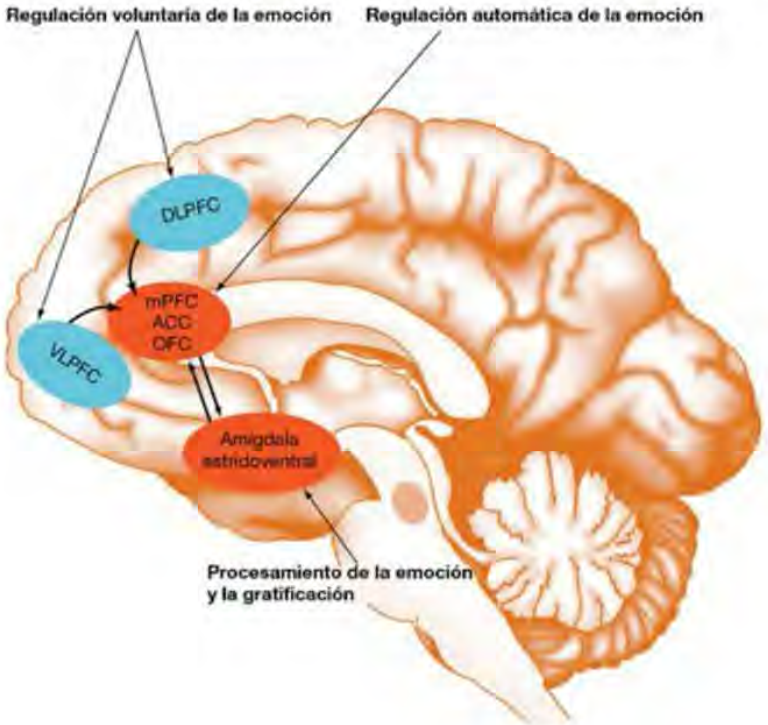


Figura 32-1 Sistemas neurales de importancia en los trastornos depresivos. Regiones clave implicadas en el procesamiento de la emoción y la gratificación. ACC: corteza cingulada anterior; DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; mPFC: corteza prefrontal medial; OFC: corteza orbitofrontal; VLPFC: corteza prefrontal ventrolateral. *(Adaptado con autorización de Kupffer et al.)*

2.2. Factores neuroquímicos

Desconocemos con precisión las áreas y regiones cerebrales que pueden estar afectadas en la depresión, si bien podemos deducirlas a partir de los síntomas más importantes. Pero esta afectación puede no ser morfológicamente visible, sino que puede tener solo un componente funcional.

Los estudios de neuroimagen se han centrado en los sistemas neurales más implicados en la depresión: los que ayudan al procesamiento y regulación de las emociones y los sistemas de gratificación y recompensa. En su conjunto, apuntan a que la atención del individuo en depresión se encuentra dirigida en mayor grado hacia los estímulos emocionales negativos (amígdala, estriado ventral, corteza prefrontal medial), y en cambio se encuentra deteriorada hacia los estímulos positivos que promueven el premio y la gratificación (estriado prefrontal, corteza prefrontal dorsolateral) (fig. 32-1). Puede haber reducción de sustancia gris en regiones clave de estos sistemas (p. ej., la amígdala) y reducción del volumen en la corteza cingulada anterior y corteza prefrontal.

La carencia de buenos modelos animales de depresión humana obligó a indagar la neuroquímica de la depresión a través de las acciones que ejercen los fármacos antidepresivos, cuya eficacia fue hallada por azar. Los primeros antidepresivos mostraron una clara capacidad de incrementar la actividad monoaminérgica cerebral, tanto noradrenérgica como serotonérgica, mientras que fármacos deplecionadores de ambas aminas, como la reserpina, podían deprimir el estado de ánimo. Ello dio origen a la *hipótesis monoaminérgica* de la depresión, todavía vigente aunque ha evolucionado con múltiples variantes y matizaciones.

Es reconocida la acción mantenida de factores estresantes como elementos que contribuyen a facilitar la depresión; y ello apunta al eje hipotálamo-hipofisario marcado por la *hiperactividad del sistema CRF-ACTH* y al sistema hipotalámico *Melanin Concentrating Hormone (MCH)* (v. cap. 25, apartado IV, B, 6.2), como sistemas implicados en la patogenia, máxime si se recuerda la frecuencia con que pacientes con depresión muestran una pobre regulación de la funcionalidad de dicho eje en respuesta a la dexametasona. Sin poder definir si se trata de causas o efectos, se ha de señalar el aumento de actividad *glutamatérgica* y la reducción de la función gabaérgica que se observa en un buen número de pacientes con depresión, así como el aumento en la producción de *citocinas* proinflamatorias.

Destaca igualmente la posibilidad de que en la depresión exista una pérdida de la capacidad de plasticidad sináptica en respuesta al estrés como consecuencia de un deterioro en la expresión de *factores neurotróficos* (BDNF y otros). Y ello estaría en relación con una menor capacidad para mantener el nivel de *neurogénesis* que se aprecia en el cerebro adulto. La importancia de los factores estresantes a lo largo de la vida obliga a pensar también en *factores epigenéticos* que contribuyan a desarrollarla, como puede ser la activación de la metilación y acetilación de histonas y de la metilación de ADN, observadas en modelos animales de depresión.

3. Clasificación de los fármacos antidepresivos

En la década de 1950 se apreció que la iproniazida, diseñada inicialmente como tuberculostática, inhibía la enzima monoaminooxidasa (MAO) y elevaba el estado de ánimo. Poco después se observó que la imipramina, un compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico, mostraba una inesperada acción antidepresiva. La imipramina fue el primer representante de los *antidepresivos tricíclicos,* que bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biógenas noradrenalina y serotonina, y la iproniazida dio origen al grupo de los *inhibidores de la MAO.* (fig. 32-2). Durante muchos años los tricíclicos fueron los antidepresivos de elección, pero por su capacidad de actuar sobre muy diversos receptores (fármacos «sucios»), producen abundantes reacciones adversas. Con la intención de conseguir fármacos de acción más restringida se desarrollaron los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS), que actualmente constituyen el primer lugar en la terapéutica antidepresiva (v. fig. 32-2). Con

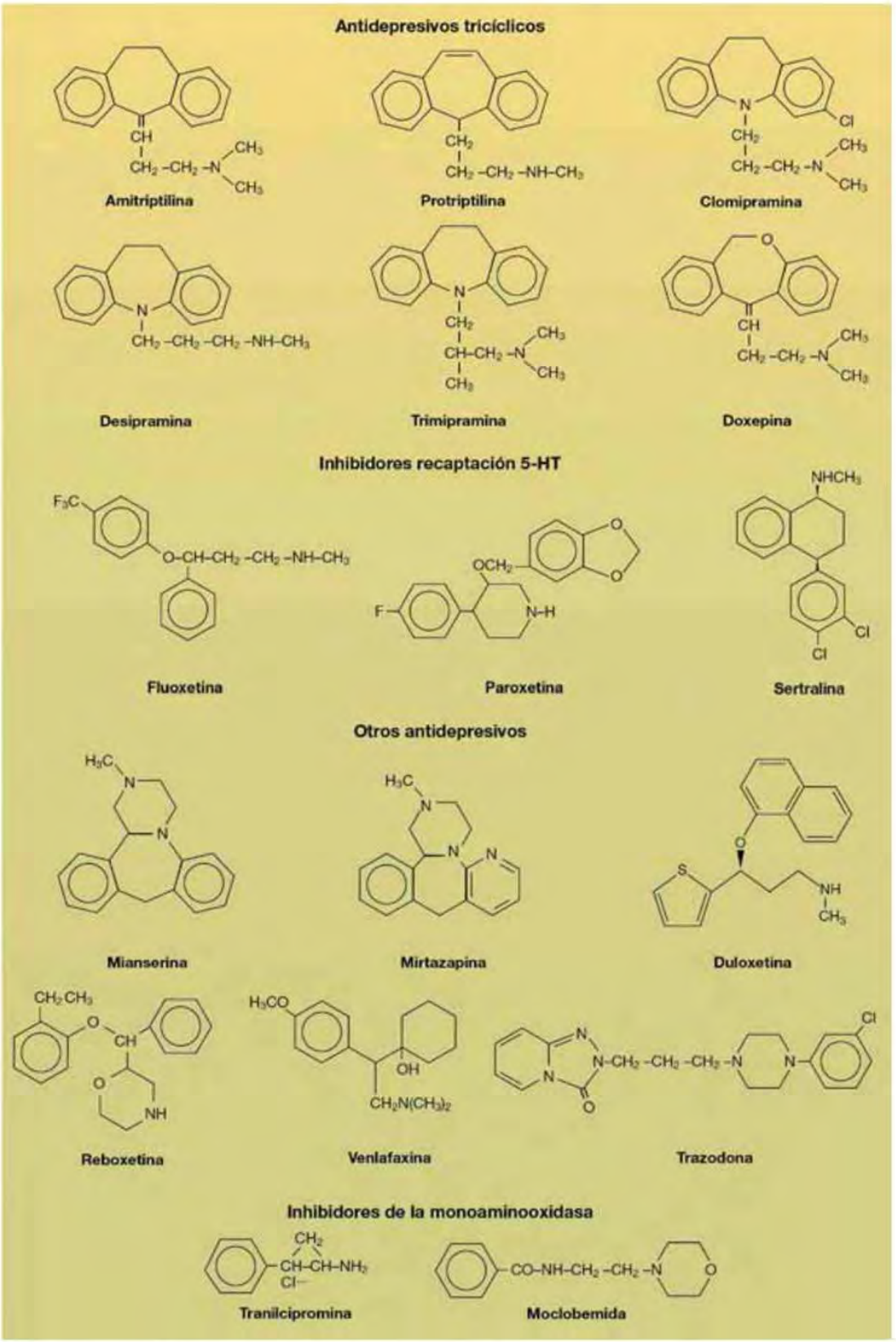


Figura 32-2 Estructura química de algunos fármacos antidepresivos representativos.

diversas variantes se han introducido nuevos fármacos que van ocupando su propio espacio, cuya utilización se está tratando de racionalizar sobre la base de sus características farmacogenómicas.

II. Fármacos bloqueantes de la recaptación de aminas

1. Clasificación

Una clasificación sencilla es la de antidepresivos de *primera generación* (antidepresivos tricíclicos) y de *segunda generación* (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y diversas variantes). Pero es conveniente clasificarlos atendiendo a su principal perfil farmacológico relacionado con su interacción con los sistemas de aminas (tabla 32-1).

a) *Antidepresivos tricíclicos.* Derivan del prototipo tricíclico imipramina y se caracterizan por inhibir en proporción variable la recaptación de noradrenalina y serotonina, y por bloquear receptores de diversas aminas biógenas, lo que contribuye a que muestren abundantes reacciones adversas. Aunque su uso ha disminuido, siguen mostrando contrastada eficacia. En función de que el N de su cadena lateral sea terciario o secundario, se subclasifican en *terciarios* **(amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dosulepina)** y *secundarios* **(amoxapina, bupropión, desipramina, maprotilina y nortriptilina).**

b) *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.* Forman un grupo químicamente heterogéneo, cuya acción fundamental es la de inhibir selectivamente la recaptación de serotonina (ISRS). Su afinidad por los receptores aminérgicos es muy baja y sus reacciones adversas difieren marcadamente de las de los tricíclicos: **citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y vilazodona.**

c) *Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.* Comparten esta acción fundamental con los del grupo anterior, pero se distinguen de ellos en que afectan de manera muy diferente a otros receptores y, por ello, sus efectos secundarios son muy distintos: **venlafaxina y duloxetina.**

d) *Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.* Se trata de la **reboxetina;** tiene muy escasa afinidad por los receptores amínicos, por lo que produce escasos efectos secundarios.

e) *Otros antidepresivos.* Incluimos aquí a fármacos con propiedades muy dispares. La **mianserina** posee una potente actividad antagonista α_1 y α_2. La **mirtazapina,** relacionada estructuralmente con la mianserina, bloquea receptores 5-HT_{2A} y α_2-adrenérgicos presinápticos y, consiguientemente, aumenta la liberación central de serotonina y noradrenalina; bloquea intensamente receptores H_1. El **bupropión** inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina pero no la de serotonina. La **trazodona** bloquea la recaptación de serotonina y antagoniza receptores 5-HT_{2A}.

2. Acciones farmacológicas

La multiplicidad de afinidades de los antidepresivos por los transportadores de noradrenalina y serotonina, así como por los diversos tipos y subtipos de receptores noradrenérgicos (α_1, α_2), serotonérgicos (5-HT_2), histamínicos (H_1) y colinérgicos (muscarínicos), dotan al grupo de un heterogéneo espectro de acciones complejas (v. tabla 32-1). Conviene diferenciar, sin embargo, las acciones que van a favorecer la transmisión serotonérgica y noradrenérgica como consecuencia de la inhibición de la recaptación del transmisor y de la facilitación de su liberación (p. ej., por antagonismo en auto y heterorreceptores), de aquellas otras que van a contribuir a la presencia de reacciones adversas.

2.1. Acción antidepresiva

Los fármacos antidepresivos no modifican el estado de ánimo en individuos sanos, no son euforizantes y, por consiguiente, no son fármacos que puedan crear adicción. Su efecto consiste en suprimir las ideas o los sentimientos depresivos. No obstante, el tratamiento puede conducir a una fase de excitación maníaca en algunos pacientes. En pacientes depresivos deben transcurrir, salvo en contadas excepciones, al menos 10-15 días de tratamiento para que se empiece a manifestar el efecto antidepresivo, dato que obliga a distinguir el efecto bioquímico que es inmediato, a corto plazo, del efecto a largo plazo, el real antidepresivo, que se puede considerar como resultado de posibles acciones reguladoras puestas en marcha por el primer efecto bioquímico.

El espectro de la acción antidepresiva o la rapidez de esta acción no presentan diferencias acusadas entre los distintos fármacos, sino que son más claras las diferencias en la aparición y la gravedad de los efectos secundarios. Pero los pacientes responden de manera individual sin que se pueda predecir todavía qué fármaco pueda ser más eficaz en cada caso, y por qué un paciente muestra resistencia a un determinado antidepresivo. Los estudios de farmacogenómica tratan de encontrar una respuesta a este problema.

Existen subtipos de depresión que pueden responder más satisfactoriamente a los inhibidores de la MAO (v. más adelante). El electroshock se utiliza todavía en depresiones refractarias a todo tratamiento farmacológico.

2.2. Mecanismo de la acción antidepresiva

El mecanismo más comúnmente aceptado es la inhibición específica provocada de forma inmediata sobre la actividad de las moléculas transportadoras de serotonina (SERT) y noradrenalina (NET) en la membrana presináptica de las respectivas neuronas cerebrales (v. cap. 3, apartado I, B, 2.1). De este modo aumenta la concentración de ambas aminas en el espacio sináptico con la consiguiente activación de los correspondientes receptores serotonérgicos y noradrenérgicos, tanto en la membrana postsináptica como en la presináptica y, en este último caso, tanto los autorreceptores como los heterorreceptores en el soma o en la propia terminación neuronal. El dato clínico incontrovertible de que la eficacia antidepresiva tarde 2 o 3 semanas en iniciarse, a pesar de que la acción y respuesta bioquímicas son inmediatas, desplaza la atención hacia mecanismos adaptativos y reguladores que pueden aparecer como consecuencia del aumento de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en el espacio sináptico y la consiguiente modificación en la actividad de los diversos receptores monoaminérgicos.

En cuanto a la 5-HT, la inhibición de su recaptación y consiguiente incremento en el espacio sináptico produce inicialmente la activación de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} (autorreceptores del soma) y 5-HT_{1D} (autorreceptores en terminales), con inhibición de la actividad de la neurona 5-HT y de la liberación de 5-HT, lo que contrarrestará el aumento inicial de 5-HT en el espacio sináptico. Pero a la larga hay desensibilización de los receptores 5-HT_1 con restauración de la liberación del transmisor. De hecho, se ha comprobado que el bloqueo simultáneo de los autorreceptores 5-HT_{1A} favorece y promueve la liberación de 5-HT y puede abreviar la latencia de aparición del efecto antidepresivo. Lo mismo sucede con la vilazodona que, además de comportarse como ISRS, es agonista parcial 5-HT_{1A}. Simultáneamente hay desensibilización de receptores 5-HT_{2A} que, por ser heterorreceptores inhibidores en neuronas noradrenérgicas, facilitará la liberación de NA, contribuyendo así también a la acción antidepresiva. A favor de la hipótesis está la eficacia de la mirtazapina que aumenta la neurotransmisión NA y 5-HT mediante el bloqueo de receptores 5-HT_{2A} y α_2-adrenérgicos centrales

Tabla 32-1 Perfiles de las acciones monoaminérgicas de los fármacos antidepresivos

Fármacos	Acción preferente sobre recaptación de aminas	Afinidad sobre receptores						
		Acetilcolina	Noradrenérgicos	Serotonérgicos	Dopaminérgicos	Histaminérgicos	Acetilcolina	Noradrenérgicos
		Muscarínicos	α_1	α_2	*5-HT*$_1$	*5-HT*$_2$	D_2	H_1
Tricíclicos terciarios								
Amitriptilina	5-HT, NA	+++	+++	++	+	++		+++
Clomipramina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++	+	++
Doxepina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++		+++
Imipramina	5-HT, NA	++	++	+	+	+		++
Trimipramina	5-HT, NA							
Tricíclicos secundarios								
Amoxapina	NA > 5-HT	0	++	0	+	++	++	++
Bupropión	NA, DA							+
Desipramina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	0	+
Maprotilina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	+	+++
Nortriptilina	NA > 5-HT	++	++	+	+	++		++
ISRS								
Citalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Escitalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Fluoxetina	5-HT	0	0	0	0	+	+	+
Fluvoxamina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Paroxetina	5-HT	+	0	0	0	0		0
Sertralina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Vilazodona	5-HT				+++	0		

(Continúa)

Tabla 32-1 Perfiles de las acciones monoaminérgicas de los fármacos antidepresivos *(cont.)*

Fármacos	Acción preferente sobre recaptación de aminas	Afinidad sobre receptores						
		Acetilcolina	Noradrenérgicos	Serotonérgicos	Dopaminérgicos	Histaminérgicos	Acetilcolina	Noradrenérgicos
		Muscarínicos	α_1	α_2	*5-HT*$_1$	*5-HT*$_2$	D_2	H_1
Varios								
Agomelatina*		0	0	0	0	++	0	0
Duloxetina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0
Mianserina	NA > 5-HT	+	+++	+++	0	+++	0	+++
Mirtazapina	5-HT, NA	+	+	+++	+	++	0	+++
Reboxetina	NA	0	0	0	0	+	0	+
Trazodona	5-HT	0	++	0	++	+++	0	+
Venlafaxina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0

*Este fármaco presenta afinidad por los receptores de melatonina (MT1 y MT2).

situados en localización presináptica. Este bloqueo origina un aumento de liberación de NA y 5-HT, lo que parece determinante de una mayor rapidez en la instauración del efecto antidepresivo.

La inhibición de la recaptación de noradrenalina incrementa su presencia en el espacio sináptico; en consecuencia, activará los adrenoceptores α_2 (autorreceptores) y ello produce inicialmente inhibición de la liberación del transmisor, pero a la larga se produce desensibilización de los adrenoceptores α_2 y restauración de la liberación de NA (y de 5-HT, en cuyas neuronas actúan como heterorreceptores). De forma adicional, hay una desensibilización de los β-adrenoceptores y de la respuesta adenilil ciclasa, hecho que también ocurre tras la administración de un tratamiento no farmacológico, como es el electroshock.

En definitiva, los antidepresivos tratan de normalizar por mecanismos a corto y largo plazo la disfunción de los sistemas monoaminérgicos cerebrales. Cada antidepresivo ejerce una acción última determinada, que depende de su capacidad relativa para actuar sobre el sistema serotonérgico y noradrenérgico, tal como se aprecia en la tabla 32-1. Se podría resumir diciendo que poseen predominio de acción noradrenérgica la protriptilina, la nortriptilina, la desipramina, la reboxetina y la maprotilina; predominio de acción serotonérgica todos los ISRS, y actividad mixta la imipramina, la amitriptilina, la clomipramina, la duloxetina y, en menor grado, la venlafaxina. Pero a ello han de sumarse otros posibles mecanismos que pueden estar implicados en la patogenia de los síndromes depresivos, así como la capacidad para interactuar con otros receptores, como se indica en la tabla 32-1.

Diversos estudios han mostrado que en el estrés crónico y en la depresión se instauran mecanismos que favorecen la apoptosis neuronal, reducen la neurogénesis en el hipocampo y disminuyen el volumen de algunas áreas corticales. El incremento de la actividad CRH favorecido por el estrés y el consiguiente incremento de corticoides reducen la neurogénesis. Se ha comprobado que la administración crónica de antidepresivos aumenta la proliferación neuronal en el giro dentado, un efecto que puede estar relacionado con la activación de receptores 5-HT_{1A}. Esta acción proneurogénica puede ser llevada a cabo por la estimulación a largo plazo de la cascada AMPc → CREB, y de la cascada MAP-cinasa activada por el factor neurotrófico BDNF que participa en los procesos de plasticidad y supervivencia celular.

La hipótesis neurotrófica de la depresión y de la acción de los antidepresivos se basa en estudios que han demostrado que el estrés agudo y crónico reduce la expresión de BDNF en el hipocampo, y que formas diversas de tratamiento antidepresivo producen el efecto contrario. El propio BDNF aplicado en hipocampo posee acción antidepresiva, y diversos antidepresivos facilitan la expresión de BDNF. En cuanto al factor CREB, la administración crónica de antidepresivos provoca una regulación al alza de la expresión de CREB, lo que ha motivado ensayar el incremento de AMPc por otros medios con fines antidepresivos, por ejemplo mediante la inhibición de la fosfodiesterasa IV.

2.3. Acción ansiolítica y sedante

La distinción entre trastornos de ansiedad y depresión no siempre es muy neta y existe un grupo importante de pacientes en los que se superponen ambos síndromes hasta el punto de que algunos manuales de clasificación psiquiátrica adoptan una categoría de estados mixtos de ansiedad-depresión. De hecho, los trastornos de pánico (ansiedad intensa con síntomas vegetativos) se consideran trastornos afectivos que responden a menudo a los antidepresivos. Las neurosis de ansiedad, de la agorafobia y otras fobias, de la bulimia y de los trastornos obsesivo-compulsivos también responden con relativo éxito a varios antidepresivos. En general, los ISRS parecen ser más eficaces que los tricíclicos en el tratamiento de los componentes de ansiedad de la depresión.

La acción sedante se ha asociado tradicionalmente al bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos e histamínicos (H_1) centrales. Algunos antidepresivos como amitriptilina, amoxapina y trazodona, muestran esta propiedad en mayor grado (v. tabla 32-1).

2.4. Acción analgésica

Es frecuente que coexistan dolor y depresión, y de hecho algunos de los sistemas de neurotransmisión que modulan ambos cuadros son los mismos, pero la eficacia antiálgica de los antidepresivos es independiente de su efecto antidepresivo. En efecto, estos fármacos alivian el dolor a dosis inferiores a las que habitualmente se emplean para tratar la depresión, y su efecto antiálgico se constata en pacientes con dolor y sin depresión. Su utilización es más frecuente en el dolor crónico de carácter neuropático (neuralgia postherpética, neuropatía diabética, etc.).

La acción antiálgica de los antidepresivos parece deberse al incremento de la actividad endógena de los sistemas descendentes inhibidores del dolor, que son de carácter noradrenérgico y serotonérgico, como consecuencia de su acción inhibidora sobre los respectivos sistemas transportadores que promueven la recaptación de NA y 5-HT en las terminaciones nerviosas presentes en el asta posterior de la médula espinal. La práctica clínica indica que los antiálgicos más eficaces son los antidepresivos que inhiben ambos sistemas monoaminérgicos, no uno solo. De ahí que los más utilizados sean la amitriptilina, la clorimipramina, la venlafaxina y la duloxetina, mientras que los ISRS son mucho menos eficaces. En la acción antiálgica pueden participar otras acciones, como la acción bloqueadora de receptores adrenérgicos α_1, colinérgicos muscarínicos, H_1, y NMDA; pero la duloxetina carece de esta acción bloqueadora de receptores y, sin embargo, presenta buena acción analgésica. Por último, se ha demostrado que varios antidepresivos, en especial los tricíclicos, poseen una acción anestésica local por bloqueo de canales de Na^+ sensibles a voltaje y dependientes del uso; esto significa que su actividad bloqueadora es tanto mayor cuanto mayor sea la probabilidad de apertura del canal en respuesta a los cambios de potencial.

2.5. Otras acciones farmacológicas

Pueden ser muy variadas y están determinadas por la afinidad de los antidepresivos por distintos receptores, tan marcada en el caso de los tricíclicos. Como puede verse en la tabla 32-1, la actividad bloqueadora de receptores α_1-adrenérgicos cerebrales es pronunciada en el caso de amitriptilina, clomipramina, doxepina y mianserina. Esta acción, así como la antihistamínica H_1, se correlaciona más o menos con la actividad sedante. A nivel periférico, el bloqueo α_1 determinará un efecto simpaticolítico y, como consecuencia, efectos secundarios, de los que el más importante es la hipotensión ortostática. El bloqueo de receptores adrenérgicos presinápticos α_2 es potente con mianserina y también con amitriptilina. Esta acción tenderá a reforzar el efecto bloqueador de la recaptación de noradrenalina. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 se observa fundamentalmente con amoxapina, lo que determinará la posible aparición de efectos secundarios de tipo neuroléptico con este compuesto. La mayoría de los tricíclicos clásicos tiene un efecto anticolinérgico bastante pronunciado, lo que determinará la aparición de los efectos secundarios derivados del bloqueo muscarínico. Este efecto suele ser de menor importancia con los ISRS. La acción antihistamínica (receptores H_1) es variable, y es importante, por ejemplo, en el caso de la doxepina, la amitriptilina y la mirtazapina.

Los antidepresivos ejercen otros efectos farmacológicos que pertenecen propiamente a las reacciones adversas, sin que podamos establecer con claridad su relación con las acciones hasta aquí consideradas. Hay que destacar los efectos cardiotóxicos de los tricíclicos, los gastrointestinales de los ISRS, el aumento de peso y la disfunción sexual.

3. Características farmacocinéticas

Los tricíclicos son fármacos que se absorben bien por vía oral, si bien el efecto de primer paso suele ser intenso y la biodisponibilidad es generalmente baja (tabla 32-2). Se fijan fuertemente a las proteínas

Tabla 32-2 Características farmacocinéticas y dosificación de los antidepresivos

Fármacos	Isozimas CYP	Metabolitos activos	$T_{1/2}$ (h)	Dosis habitual (mg/día)	Dosis extremas (mg/día)
Tricíclicos terciarios					
Amitriptilina	CYP1A2, 2D6, 3A3/4	Nortriptilina	9-38	100-200	25-300
Clomipramina	CYP1A2	Desipramina	17-28	100-200	25-300
Doxepina			11-23	100-200	25-300
Imipramina	CYP1A2, 2C19, 2D6	Desipramina	9-28	100-200	25-300
Trimipramina			9-11	75-200	25-300
Dosulepina		Nortiadén, dosulepina-N-óxido	20-24	75-150	50-250
Tricíclicos secundarios					
Amoxapina			8-30	200-300	50-600
Bupropión			20	200-300	100-450
Desipramina	CYP2D6	Desmaprotilina, maprotil-N-óxido	17-27	100-200	25-300
Maprotilina	CYP2D6		10-40	100-150	25-225
Nortriptilina	CYP2D6, 3A4, 1A2		16-90	75-150	25-250
ISRS					
Citalopram	CYP3A4	Di-desmetilcitalopram	33	20-40	10-60
Escitalopram	CYP2C19, 3A4, 2D6	Di-desmetilescitalopram	30	20-40	10-60
Fluoxetina	CYP2D6,	Norfluoxetina	24-72	20-40	5-50
	Moderado 2C9/19, 3A4				
Fluvoxamina	CYP1A2, 2D6		15-22	100-200	50-300
Paroxetina	CYP2D6		20	20-40	10-50
Sertralina	CYP2C9/19, 3A4, 2D6	Desmetilsertralina	25	100-150	50-200
Vilazodona	CYP3A4		25	10-40	
Varios					
Agomelatina	CYP1A2		1-2	25-50	
	CYP2C9/19 (10%)				
Duloxetina	CYP1A2, 2D6		12	60-120	30-120
Mianserina	CYP2D6	Desmetil-OH-mianserina	6-40	60-90	30-200
Mirtazapina	CYP3A4	Desmetilmirtazapina	20-40	15-45	7,5-45
Reboxetina	CYP2D6, 1A2, 3A4		13	4-8	4-12
Trazodona	CYP3A4		6-10	150-200	50-600
Venlafaxina	CYP2D6	O-desmetilvenlafaxina	5	72-225	25-375

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

plasmáticas (80-95%). El fármaco libre alcanza con rapidez los distintos tejidos y su volumen aparente de distribución es elevado (10-50 L/kg). La alta liposolubilidad de los antidepresivos determina que atraviesen también la barrera placentaria y que pasen a la leche materna, donde pueden alcanzar concentraciones elevadas. La $t_{1/2}$ de eliminación es alta y, si bien usualmente se sitúa entre 10 y 20 h, puede llegar a alcanzar las 80 h (protriptilina) o incluso más en pacientes de edad avanzada. Por eso suelen ser suficientes una o dos administraciones diarias de fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

Las concentraciones plasmáticas de los tricíclicos a las que se manifiesta un efecto terapéutico suelen estar comprendidas entre 50 y 300 ng/mL, y en general empiezan a aparecer efectos tóxicos a partir de concentraciones de 0,5-1 μg/mL. Aunque la monitorización de las concentraciones plasmáticas no suele ser de gran utilidad para predecir la respuesta terapéutica o los efectos adversos en la práctica habitual, puede ser necesaria en ocasiones para asegurar que las concentraciones plasmáticas se encuentran en el intervalo terapéutico, máxime si se tiene en cuenta que los tricíclicos presentan la denominada *ventana terapéutica*, lo cual significa que estos fármacos carecen de eficacia tanto si las concentraciones están por debajo como por encima del intervalo terapéutico.

El metabolismo de los tricíclicos se produce por dos vías fundamentales, N-desmetilación e hidroxilación del anillo aromático, que depende de la actividad de las isozimas del citocromo P450 (v. tabla 32-2), y da lugar a metabolitos que con frecuencia retienen toda la actividad biológica o parte de ella. En la tabla 5-2 se aprecia la abundancia de isozimas que intervienen en el metabolismo, sobre las cuales pueden actuar también como inhibidores. La inactivación se lleva a cabo por glucuronidación de los metabolitos oxidados para dar origen a derivados que se excretan por vía renal.

En cuanto a los ISRS, la fluoxetina, la sertralina y el citalopram dan lugar a metabolitos que mantienen la actividad biológica. La norfluoxetina, metabolito desmetilado de la fluoxetina, tiene una semivida que alcanza los 7-15 días. Su dependencia metabólica de los CYP condiciona la presencia de interacciones de interés clínico (v. más adelante).

Los datos farmacocinéticos de los demás antidepresivos se encuentran en la tabla 32-2.

4. Reacciones adversas

Los efectos adversos se manifiestan como reacciones de cierta importancia hasta en el 5% de los pacientes. Como se ha comentado, los tricíclicos son los que producen más reacciones adversas mientras que los ISRS y los nuevos antidepresivos son mejor tolerados y tienen menos riesgo de intoxicación. La mayoría de los efectos secundarios disminuyen durante las primeras semanas; pero como el efecto beneficioso es lento en aparecer, será necesario extremar el apoyo durante la primera etapa para asegurar el cumplimiento del paciente. En ocasiones, en especial si hay depresión bipolar, los antidepresivos pueden desencadenar un estado maníaco.

Los *efectos anticolinérgicos* son muy apreciables en el caso de los tricíclicos con amina terciaria, y algo menos en los de amina secundaria. Se debe al bloqueo muscarínico, tanto periférico (sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y visión borrosa) como central (desorientación, delirios y alucinaciones). Puesto que a veces la depresión puede cursar con alguno de los síntomas periféricos, en ocasiones es difícil distinguir entre los síntomas somáticos de la depresión y los efectos secundarios de los antidepresivos.

En relación con los *efectos cardiovasculares*, los tricíclicos producen hipotensión postural, palpitaciones y taquicardia, aunque también puede aparecer depresión directa del miocardio. La hipotensión postural deriva del bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos, mientras que la taquicardia se produce como consecuencia del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y del efecto antimuscarínico. Es prudente realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento. La hipotensión postural y la producción de arritmias pueden limitar gravemente el uso de antidepresivos, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos. Son preferibles en estos casos los ISRS o los nuevos antidepresivos, con los que en principio los efectos secundarios de índole cardiovascular son mucho menos graves. El escitalopram, sin embargo, puede producir una prolongación de la dosis dependiente del intervalo QT, por lo que la dosis máxima recomendada en pacientes mayores de 65 años se reduce a 10 mg al día.

Como *reacciones en el SNC*, la sedación es un efecto central que puede ser beneficioso o indeseable, según el caso, y que puede deberse a la acción bloqueadora sobre receptores α_1-adrenérgicos e histamínicos (H_1). Es muy visible en el caso de los tricíclicos de amina terciaria y, dentro de los nuevos antidepresivos, en el caso de la mirtazapina y trazodona. La aparición de reacciones extrapiramidales no es usual, excepto con aquellos antidepresivos, como la amoxapina, que presentan una gran potencia bloqueadora de receptores dopaminérgicos. Aparece con cierta frecuencia un temblor persistente de manos y cabeza, que mejora en ocasiones con propranolol. Los tricíclicos también pueden llegar a producir crisis convulsivas al rebajar el umbral necesario para que tenga lugar la descarga; con bupropión y maprotilina el riesgo puede ser elevado. La precipitación de la fase maníaca en personas con depresión bipolar es, además, relativamente frecuente en el tratamiento antidepresivo. También pueden aparecer estados de confusión y problemas de pérdida de memoria, sobre todo en personas de edad avanzada.

El *aumento de peso* es característico de los tricíclicos. Los ISRS suelen producir inicialmente anorexia y pérdida de peso, pero es un efecto pasajero; provocan con frecuencia *molestias gastrointestinales* en forma de dispepsia, diarrea o náuseas.

Todos ellos pueden producir *disfunción sexual* en forma de impotencia, reducción de la eyaculación o anorgasmia, salvo en el caso de la mirtazapina y el bupropión; la trazodona puede producir priapismo. Se ha descrito asimismo exceso de sudoración y otras reacciones más específicas, como hepatitis alérgica, erupciones dérmicas o fotosensibilidad.

Existe un *síndrome de retirada* que puede provocar malestar, mialgias, escalofríos, náuseas y vómitos.

5. Intoxicación

Dada la tendencia al suicidio de algunos enfermos depresivos, la frecuencia de intoxicación por sobredosificación es elevada, por lo que es conveniente que el paciente depresivo grave no disponga libremente de grandes cantidades de medicamento. Más de 1 g de imipramina provoca intoxicación grave. Los síntomas de la intoxicación representan una exacerbación de los efectos secundarios antes comentados; de ahí que, en principio, el riesgo sea algo menor con los ISRS y los nuevos antidepresivos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta con taquicardia sinusal o supraventricular, extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular, que pueden producir muerte súbita. La toxicidad neurológica se manifiesta por excitación, convulsiones, movimientos coreoatetoides, depresión respiratoria y coma. Los síntomas derivados del bloqueo muscarínico son también muy pronunciados.

El *síndrome serotonínico* puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que incrementan el tono serotonérgico, o por la interacción de estos con otros fármacos que poseen acciones parecidas (petidina) o incrementan sus concentraciones plasmáticas. Muestra un conjunto de síntomas de gravedad creciente: acatisia, temblor, *clonus* inducible o permanente, alteraciones mentales, hipertonía muscular, hipertermia con diaforesis.

En el tratamiento de la intoxicación se utiliza fenitoína para la corrección de las alteraciones cardíacas y de las convulsiones. Los bloqueantes β-adrenérgicos y la lidocaína también están indicados. La fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa, puede aliviar muchos de los síntomas porque son de carácter atropínicos. El diazepam se utiliza para controlar las convulsiones.

6. Interacciones

En la tabla 32-3 se exponen sus principales interacciones.

6.1. Farmacodinámicas

Puesto que algunos antidepresivos inhiben la recaptación de noradrenalina, potencian las acciones farmacológicas de esta amina biógena. Sin embargo, bloquean la acción de aquellos compuestos que para ejercer sus efectos farmacológicos deben incorporarse a la terminación presináptica utilizando el mismo mecanismo de transporte que la noradrenalina. Entre estos compuestos figuran los simpaticomiméticos indirectos, como la tiramina, o bloqueadores de neuronas adrenérgicas, como la guanetidina. También potencian, como es lógico, la acción de los IMAO y se han descrito alguna vez efectos neurotóxicos, si bien pueden administrarse en forma conjunta, controlando adecuadamente el desarrollo del tratamiento. Por mecanismos no bien conocidos, los tricíclicos potencian fuertemente los efectos del alcohol y se han llegado a registrar muertes por depresión respiratoria tras la ingestión de cantidades normales de una bebida alcohólica.

6.2. Farmacocinéticas

Varios fármacos (fenitoína, aspirina, fenotiazinas, etc.) pueden desplazar la fijación de los antidepresivos a las proteínas plasmáticas. A su vez, los antidepresivos pueden desplazar la fijación de los anticoagulantes orales o inhibir su metabolismo, con riesgo de producción de hemorragias. Las concentraciones plasmáticas de los tricíclicos se afectan por el tratamiento conjunto con fármacos que activan los sistemas oxidativos hepáticos o que los inhiben (p. ej., cimetidina). Los ISRS, sobre todo la paroxetina y la fluoxetina, son los más problemáticos, ya que inhiben sistemas oxidativos de los microsomas hepáticos, sobre todo los CYP2D6 y CYP3A4, que intervienen en el metabolismo de otras varias clases de fármacos que incluyen no solo los tricíclicos sino también antiarrítmicos, antipsicóticos, bloqueantes β-adrenérgicos, etc. (v. tabla 32-3).

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Síndromes depresivos

Mediante la utilización de fármacos antidepresivos, es posible llegar a alcanzar el 70-85% de remisiones en etapas sucesivas de tratamiento. Suele hablarse de una fase de remisión (2-4 semanas) y de una fase de continuación (6-12 meses), pero en ocasiones es preciso entrar en una fase de mantenimiento. El tratamiento debe complementarse con una psicoterapia adecuada. Se inicia el tratamiento de los síndromes depresivos (unipolares o bipolares, endógenos o reactivos, típicos o atípicos y estuvieran acompañados de otra sintomatología ajena al núcleo del síndrome depresivo o no) con alguno de los ISRS, de acuerdo con la menor incidencia de reacciones adversas que suelen presentar. La utilización del tricíclico es una segunda opción cuando la eficacia del ISRS no es suficiente.

La elección del fármaco debe hacerse, en cualquier caso, en función del cuadro clínico que se pretenda tratar y también de la posible gravedad en cada situación concreta de los efectos secundarios previsibles. Por ejemplo, la amitriptilina o la mianserina pueden ser fármacos de elección cuando se quiere conseguir además un efecto sedante, mientras que la viloxazina y la fluoxetina tienen un perfil estimulante. Las cardiopatías o la hipertrofia prostática representarán, entre otras, contraindicaciones graves al uso de los tricíclicos.

La respuesta terapéutica tarda entre 2 y 4 semanas en aparecer, y de 4 a 6 semanas para conseguir pleno efecto terapéutico. Pero solo el 50% suele responder bien al primer fármaco prescrito. Por eso, si a pesar del buen cumplimiento del tratamiento por el paciente no se observa mejoría, debe cambiarse de antidepresivo o utilizar la asociación de un tricíclico con un ISRS. De forma alternativa puede recurrirse a un IMAO, o bien incorporar el IMAO a una dosis previamente establecida de tricíclico. En algunos casos se recurre al electroshock.

7.2. Utilización en situaciones especiales

Las diferencias más importantes del tratamiento antidepresivo en el anciano se deben a la disminución en el aclaramiento hepático y renal, que origina mayores concentraciones plasmáticas y semividas de eliminación prolongadas. La reacción adversa más peligrosa de los antidepresivos en individuos de edad avanzada es la cardiotoxicidad: alteraciones en la conducción derivadas de la formación de metabolitos hidroxilados cuya excreción depende de la función renal. La hipotensión ortostática por algunos de los tricíclicos (p. ej., amitriptilina o imipramina) sugiere la conveniencia de prescindir de estos fármacos en personas de edad avanzada. Las acciones anticolinérgicas pueden provocar pérdida de concentración y memoria, con el consiguiente deterioro de un posible estado de demencia que coexista con el cuadro depresivo. Con estas salvedades, tampoco cabe hablar de que algún antidepresivo concreto resulte particularmente recomendable en ancianos.

Los niños parecen especialmente sensibles a los efectos cardiotóxicos de los antidepresivos. Debe evitarse, asimismo, la administración a niños de aquellos antidepresivos capaces de producir crisis convulsivas (v. apartado II, 4).

Por lo que se refiere a la administración de antidepresivos durante el embarazo, los antidepresivos tricíclicos más clásicos no son teratógenos. Debe actuarse con precaución en el caso del resto de los antidepresivos.

En el tratamiento de la depresión consecutiva a un infarto de miocardio, se deben evitar los tricíclicos.

7.3. Síndromes de ansiedad

Los antidepresivos se utilizan también ampliamente en el tratamiento de trastornos o ataques de pánico (ansiedad intensa con signos autónomos), de agorafobia y otras fobias, y de la bulimia (v. cap. 27, apartado I, C, 2). La sertralina y paroxetina están indicadas en el trastorno de estrés postraumático.

7.4. Síndromes de hiperactividad

Una aplicación relativamente reciente de los antidepresivos (reboxetina, bupropión venlafaxina) aunque no oficialmente aprobada, es el tratamiento de los trastornos hipercinéticos con déficit de atención en niños, para los que usualmente se emplean psicoestimulantes como el metilfenidato y atomoxetina (v. cap. 34, apartado II, 5).

7.5. Dolor

Varios antidepresivos (amitriptilina, imipramina, clomipramina y duloxetina, pero no los ISRS) se emplean con éxito en el tratamiento de dolores neurogénicos (neuralgia postherpética, neuralgia diabética, dolor de miembro fantasma, etc.), en el dolor oncológico, en el dolor artrítico y en cefaleas (v. apartado II, 2.4). Las dosis suelen ser algo menores de las estrictamente antidepresivas, pero no necesariamente.

7.6. Otras aplicaciones

La *enuresis nocturna* constituye una indicación usual de la imipramina, administrada a dosis bajas antes de acostarse, y también de otros antidepresivos. También es útil la imipramina y duloxetina en los pacientes de edad avanzada con *incontinencia urinaria*. Se utilizan también en el tratamiento de la *narcolepsia* y *cataplexia* (v. cap. 27, apartado II, B, 2).

Tabla 32-3 Principales interacciones farmacocinéticas de interés clínico ocasionadas por antidepresivos ISRS

ISRS	Interactúa con	Implicaciones clínicas	Mecanismos propuestos
Fluoxetina	Tricíclicos	Aumentan las concentraciones de tricíclicos (200-400%) con signos de toxicidad	Inhibición de la hidroxilación mediada por 2D6
	Risperidona	Aumenta la concentración de risperidona (75%); posible aparición de extrapiramidalismo	Inhibición de 2D6 y, en menor grado, 3A4
	Clozapina	Aumenta la concentración de clozapina (40-70%)	Inhibición de 2C19, 2D6, 3A4
	Warfarina	Aumenta la S-warfarina y el riesgo de hemorragia; puede ser necesario monitorizar el INR	Inhibición de 2D6
	Propranolol, metoprolol	Aumenta la concentración de los β-bloqueantes con posible bradicardia	Inhibición de 2D6
	Nifedipino, verapamilo	Signos de toxicidad por bloqueantes de calcio: edema, náuseas, rubor	Inhibición de 3A4
	Tamoxifeno	Reduce la concentración de endoxifeno y su actividad clínica	Inhibición de la producción de metabolitos activos mediada por 2D6
Fluvoxamina	Tricíclicos	Aumentan (hasta 4 veces) las concentraciones de amitriptilina, imipramina, clomipramina y los signos de toxicidad	Inhibición de 2C19 y, en menor grado, 1A2 y 3A4
	Clozapina	Aumenta la concentración de clozapina (hasta 5-10 veces) y posible aparición de efectos adversos: sedación y convulsiones. Imprescindible monitorizar	Inhibición de 1A2 y, en menor grado, 2C19 y 3A4
	Olanzapina	Aumenta la concentración de olanzapina (100-200%), posibles efectos adversos	Inhibición de 1A2
	Quetiapina	Aumenta la concentración de quetiapina (hasta 150%)	Inhibición de 3A4
	Teofilina	Aumenta la concentración de teofilina, con efectos adversos; debe evitarse	Inhibición de 1A2
	Warfarina	Aumenta la concentración de warfarina (65%); prolongación del tiempo de protrombina. Monitorizar INR	Inhibición de 2C9
	Propranolol	Aumenta la concentración de propranolol (hasta 5 veces); ligera reducción de la frecuencia cardíaca y la presión arterial	Inhibición de 1A2 y 2C19
Paroxetina	Desipramina	Aumenta la concentración desipramina (3-5 veces); posibles signos de toxicidad	Inhibición de 2D6
	Perfenazina	Aumenta la concentración perfenazina (2-13 veces) con efectos adversos (sedación, extrapiramidalismo, reducción psicomotora)	Inhibición de 2D6
	Clozapina	Aumenta la concentración clozapina (20-40%)	Inhibición de 2D6
	Risperidona	Aumenta la concentración risperidona (40-50%); posible extrapiramidalismo	Inhibición de 2D6
	Atomoxetina	Aumenta el área bajo la curva de atomoxetina (3,5 veces)	Inhibición de 2D6
	Tramadol	Reduce el efecto analgésico; posible síndrome serotonínico	Inhibición de formación de metabolitos activos por 2D6
	Tamoxifeno	Reduce la concentración de endoxifeno y su actividad clínica; es preferible evitar la asociación	Inhibición formación del metabolito activo por 2D6
Sertralina	Risperidona	Solo a dosis altas (150 mg/día) aumenta la concentración risperidona (36-52%)	Inhibición de 2D6
	Lamotrigina	Aumenta la concentración de lamotrigina con toxicidad (fatiga, sedación, confusión, retraso cognitivo)	Inhibición de la glucuronidación
Citalopram	Desipramina	Aumenta el área bajo la curva de la desipramina a dosis altas de citalopram (40 mg/día)	Inhibición de 2D6

III. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Se utilizan en general cuando falla el tratamiento con los antidepresivos ISRS y otros antidepresivos. Los IMAO utilizados actualmente en clínica se clasifican en dos grandes grupos: *a) irreversibles:* **tranilcipromina** y *b) reversibles:* **moclobemida** y **befloxatona** (inhibidores de la isoforma A) y **selegilina** (inhibidor de la isoforma B).

1. Acciones farmacológicas

1.1. Acción antidepresiva

Se considera que es consecuencia de la inhibición de la MAO. La MAO existe en dos formas funcionales (v. cap. 16, apartado I, 4.1). La forma A desamina preferentemente noradrenalina y serotonina, y es inhibida por clorgilina, mientras que la bencilamina y la feniletilamina son sustratos preferentes de la forma B enzimática, que es inhibida de forma selectiva por selegilina. La tiramina es un sustrato común para ambas formas enzimáticas, mientras que la dopamina es igualmente sustrato común en distintas especies animales, pero es sustrato preferente de la forma B en el cerebro humano. La gran mayoría de los tejidos, incluyendo el hígado y el cerebro, contienen las dos formas enzimáticas.

Los inhibidores irreversibles de la MAO inhiben completamente la enzima tras pocos días de administración, aunque los efectos terapéuticos pueden tardar 2 semanas o más en aparecer, como ocurre con los tricíclicos. Tras la retirada del fármaco deben transcurrir alrededor de 2 semanas para que se restauren los niveles enzimáticos normales, pues debe volver a sintetizarse la proteína enzimática. Los efectos inhibidores de la tranilcipromina son algo menos duraderos.

Con independencia de la seguridad que puede proporcionar la inhibición reversible de la enzima, la moclobemida es un antidepresivo útil y con efectos secundarios no muy importantes, aunque quizá menos eficaz que los tricíclicos.

1.2. Otras acciones centrales

Suprimen el sueño paradójico, lo que puede representar un efecto secundario o una propiedad de interés en el tratamiento de la narcolepsia. En el paciente depresivo suele ocurrir que un componente de la acción terapéutica de los IMAO es su efecto corrector de los trastornos del sueño, independientemente de la dirección en que estos ocurran.

La acción ansiolítica es también importante y, con independencia de los problemas diagnósticos siempre presentes, se utilizan en el tratamiento de neurosis de ansiedad y de diversos trastornos fóbicos.

2. Características farmacocinéticas

La tranilcipromina se absorbe bien por vía oral y sufre metabolismo oxidativo para formar un derivado N-acetilado. La moclobemida se absorbe bien por vía oral, pero el fenómeno de primer paso muestra saturabilidad, por lo que el aumento de dosis puede representar un fuerte aumento en la concentración plasmática; su semivida es de 1-2 h.

3. Reacciones adversas

Pueden producir episodios de agitación e incluso de hipomanía y, muy raramente, alucinaciones y convulsiones. Se han señalado en ocasiones otros efectos adversos: neuropatía periférica, aturdimiento, cefaleas, debilidad y fatiga, sequedad de boca y estreñimiento.

4. Interacciones

La reacción tiramínica es la interacción de los IMAO más popular. La tiramina es un simpaticomimético indirecto (v. cap. 16) contenido en alta concentración en quesos fermentados (reacción «del queso») y en otros alimentos y bebidas: hígado, salchichas, embutidos, higos, chocolate, vinos, cerveza, etc. La inhibición del metabolismo de la tiramina puede determinar mayor liberación de catecolaminas y la producción de una crisis hipertensiva. Son menos peligrosos en este sentido los inhibidores selectivos de la MAO puesto que, al ser la tiramina un sustrato común para ambas formas enzimáticas, la amina simpática siempre podrá ser desaminada por una de las dos formas no afectadas. No obstante, debe mantenerse siempre cierta precaución con los alimentos consumidos, aun en el caso de los inhibidores selectivos, puesto que esta selectividad puede ser menor o incluso llegar a perderse tras la administración repetida del fármaco.

Los simpaticomiméticos de acción indirecta, incluidos a menudo en preparaciones anticatarrales, como efedrina o fenilpropanolamina, representan un grave peligro de interacción farmacodinámica.

Los IMAO inhiben las reacciones de oxidación metabólica de varios grupos de fármacos, entre los que se incluyen anestésicos generales, sedantes, alcohol, antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos opioides (en particular, petidina), etc. La posible potenciación del efecto de otros fármacos debe sopesarse cuidadosamente en pacientes depresivos tratados con IMAO.

La asociación de estos inhibidores con antidepresivos tricíclicos puede hacerse en ciertos casos siempre que se empiece el tratamiento con el tricíclico y posteriormente se incorpore el inhibidor; si se hace a la inversa, es necesario dejar transcurrir unos 7 días antes de cambiar de tratamiento.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento de depresiones atípicas y, sobre todo, de depresiones u otros trastornos psíquicos en los que el componente de ansiedad es importante: agorafobia y otras fobias, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y disforia histeroide.

Las indicaciones anteriores se refieren a los inhibidores no selectivos o selectivos para la forma A de la enzima. Los inhibidores selectivos de la forma B, sobre todo la selegilina, se utiliza cada vez más, en general asociada a L-dopa, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 30).

IV. Otros antidepresivos

La **agomelatina** es un antidepresivo que activa los receptores MT_1 y MT_2 de la melatonina situados, entre otros lugares del SNC, en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, origen de ciclos circadianos. En el curso de la depresión, se aprecia la existencia de alteraciones en tales ciclos (p. ej., temperatura corporal, sueño-vigilia, secreción de cortisol). La agomelatina resincroniza estos ritmos. Adicionalmente, antagoniza receptores 5-HT_{2C} situados en áreas relacionadas con la depresión; esta acción antagonista promueve la transmisión adrenérgica y dopaminérgica frontocortical. En la clínica humana, mejora la sintomatología depresiva y la calidad del sueño. Se absorbe bien por vía oral pero su biodisponibilidad es del 5% por la intensidad del fenómeno primer paso. Es metabolizada, principalmente, por CYP1A2, y sus metabolitos son inactivos. La semivida es de 1-2 h. Puede producir algunas molestias digestivas, cefalea y aumento de transaminasas. No produce disfunción sexual. La dosis es de 25-50 mg.

La **ketamina**, a dosis subanestésicas por vía i.v., es capaz de suprimir en pocas horas los síntomas depresivos, incluso en pacientes rebeldes a otros tratamientos, incluido el electroshock; el efecto se mantiene durante varias horas después de la administración. Se desconoce si es consecuencia de antagonizar receptores glutamatérgicos NMDA o de activar receptores AMPA y, sobre todo, de acciones bioquímicas posteriores a la activación sináptica (activación de BDNF y del mTOR). Son muchos los interrogantes a los que hay que contestar para dar salida a esta acción terapéutica.

El **alprazolam,** una triazolobenzodiazepina (v. cap. 27), se utiliza mucho en pacientes con síntomas mixtos de ansiedad y depresión. En la depresión endógena también su eficacia supera la que cabría esperar del espectro ansiolítico-hipnótico de las benzodiazepinas. Tiene el inconveniente de que, a diferencia de los antidepresivos, el riesgo de dependencia es grave. Otras benzodiazepinas utilizadas en la depresión son el **adinazolam** y el **clonazepam.**

El extracto de *Hypericum perforatum* («planta de San Juan»), parece deber su acción antidepresiva a un bloqueo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Entre los principios activos del extracto figuran la **hipericina** y la **hiperforina.**

V. Antimaníacos

A. Sales de litio

Se introdujeron en psiquiatría en 1949 para el tratamiento de la manía y para la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva. Para las crisis agudas de manía se utilizan sobre todo los neurolépticos. Los anticonvulsivantes **carbarmazepina** y **valproato** se emplean también en el tratamiento de la manía.

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

El litio es un metal alcalino monovalente, del que se utilizan varias sales, sobre todo el carbonato y el citrato. Las sales de litio constituyen el tratamiento más específico de la manía, así como la profilaxis más adecuada de la depresión bipolar. El mecanismo de acción de estas sales no está bien definido. A diferencia de los demás fármacos psicotropos, su administración a animales de experimentación, incluso a dosis altas, no produce signos aparentes.

Los mecanismos propuestos para explicar la acción terapéutica del litio son muy variados. A continuación se citan los que han sido más aceptados en general, tanto según su efecto profiláctico en la depresión bipolar como según su acción antimaníaca:

a) El litio es capaz de pasar por los canales de sodio dependientes del voltaje, pero no por los de potasio, y puede alterar procesos de trasiego iónico. Se ha descrito que en los eritrocitos de pacientes con trastorno bipolar es más baja la velocidad máxima de transporte activo de Li^+-Na^+. Se ha asociado también el tratamiento con litio a un aumento en la actividad de la ATPasa-Na^+/K^+ sensible a digoxina de eritrocitos de pacientes maníacos y depresivos. Se ha sugerido también que el Li^+ podría competir con los sitios de fijación del calcio y afectar la liberación dependiente del calcio de neurotransmisores.
b) La potenciación de los sistemas serotonérgicos centrales ha recibido también mucha atención a la hora de explicar los mecanismos de acción del litio. Este ión aumenta la velocidad de recambio de serotonina en animales de experimentación y además hay estudios clínicos demostrativos de que potencia algunas de las respuestas al precursor de serotonina 5-hidroxitriptófano. De hecho, se ha encontrado en algunos casos que el litio puede acelerar la respuesta al tratamiento con tricíclicos de la depresión unipolar.
c) Hay numerosos estudios demostrativos de que en animales el desarrollo de las manifestaciones conductuales de supersensibilidad de receptores dopaminérgicos tras tratamiento crónico con neurolépticos puede ser bloqueado con litio. No se ha establecido aún el mecanismo de esta acción del litio.
d) El litio bloquea el ciclo de los fosfatidilinositoles (v. cap. 3). Inhibe la mioinositol-1-fosfatasa, enzima que transforma el mioinositol-1-fosfato en mioinositol. Esta enzima es crucial para el mantenimiento de inositol destinado a la síntesis de los correspondientes fosfolípidos. El litio inhibe la monofosfatasa a concentraciones (0,5-1 mM) que están dentro del intervalo terapéutico y, además, la inhibición es mayor con concentraciones crecientes de sustrato. Esta propiedad confiere una selectividad para la acción del litio en función de la intensidad del estímulo sobre el receptor asociado, que dará lugar a mayor o menor producción de inositolfosfatos. Así, neuronas sometidas a un alto nivel de estimulación, situación concebible en la manía, serán muy sensibles a la acción del litio, mientras que otros sistemas en reposo no serán afectados. No obstante, no ha podido precisarse aún si estas acciones también se producen tras la administración *in vivo* de litio y, por encima de esto, la ubicuidad del sistema de fosfatidilinositoles hace dudar de que un fármaco de acción tan específica tenga un mecanismo de acción asociado a un sistema de segundos mensajeros tan ampliamente utilizado en distintos sistemas de neurotransmisión.
e) En relación con la atrofia neuronal encontrada en el hipocampo de pacientes con trastornos afectivos, el litio reduce los niveles de factores proapoptósicos, tales como p53 y Bax, mientras que aumenta los del factor neuroprotector Bcl-2. Puede ser también relevante la inhibición, tanto por litio como por valproato sódico, de la GSK-3, una cinasa cuya sobreexpresión potencia determinados procesos apoptósicos.

2. Características farmacocinéticas

Las sales de litio se absorben por vía gastrointestinal y alcanzan un $t_{máx}$ en plasma al cabo de 2-4 h. Con los preparados de liberación lenta se consiguen concentraciones plasmáticas más estables. El volumen de distribución final es algo mayor que el total de agua corporal. El paso a través de la barrera hematoencefálica es lento. La semivida de eliminación está en torno a 20-24 h.

Los problemas del tratamiento con litio se derivan de que su índice terapéutico es muy bajo (2-3) y de que existen amplias diferencias interindividuales en la absorción. Por lo tanto, para obtener una respuesta satisfactoria sin la aparición de reacciones adversas de importancia es imprescindible la monitorización de sus concentraciones plasmáticas. La dosis diaria inicial de carbonato de litio suele ser 600 mg, tres veces al día, para posteriormente bajar a la mitad, de forma que se alcance una concentración plasmática de 0,6-1 mEq/L. Por encima de 1 mEq/L suelen empezar a aparecer los efectos secundarios que más adelante se indican.

3. Reacciones adversas

Cuando las concentraciones plasmáticas de litio son superiores a 1 mEq/L, suelen presentarse trastornos intestinales y anorexia. Por encima de 1,5 mEq/L aparecen sacudidas musculares, hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones. Estos efectos adversos son más probables en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dieta sin sodio o sometidos a tratamiento con diuréticos que provoque una depleción de este ión. En estos casos, la eliminación urinaria del litio será menor o bien aumentará su reabsorción, por lo que el riesgo de intoxicación será mayor. El litio también puede alterar la función tiroidea y producir bocio. Reduce la acción de la vasopresina y pueden aparecer los síntomas de la diabetes insípida. Un aspecto muy debatido es su posible acción teratógena al administrarlo en los primeros meses del embarazo (v. cap. 7). Los efectos secundarios suelen tratarse con diuréticos osmóticos. En ocasiones debe recurrirse incluso a la hemodiálisis.

4. Aplicaciones terapéuticas

El litio es el tratamiento de elección en la profilaxis de las enfermedades maníaca y depresiva.

Reduce de forma significativa la frecuencia de las crisis, tanto maníacas como depresivas, así como su gravedad. El efecto profiláctico suele ser mejor frente a la recurrencia de las crisis maníacas que de las depresivas. También se utiliza en el tratamiento agudo de la manía, si bien el efecto tarda en instaurarse y además existe siempre un porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento. Recientemente se ha extendido el uso del litio asociado a antidepresivos en el tratamiento de la enfermedad unipolar.

B. Otros fármacos antimaníacos

Los neurolépticos **haloperidol** y otros, entre los que se incluyen los antipsicóticos atípicos **risperidona** y **olanzapina,** constituyen el tratamiento más usual de los ataques agudos de manía (v. cap. 31). En ocasiones se utilizan asociados al litio.

También se emplean los antiepilépticos **carbamazepina** y **valproato sódico,** así como, en menor medida, **lamotrigina** y **gabapentina** (v. cap. 29). La carbamazepina es un fármaco que, además de su utilización en crisis convulsivas y en la neuralgia del trigémino, representa una alternativa de interés para los pacientes maníacos y depresivos que no mejoran con litio. La eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de los episodios agudos de manía es comparable a la de los neurolépticos, con la ventaja de que los efectos adversos suelen ser menores. Sin embargo, como profiláctico de las recurrencias de crisis maníacas, parece menos eficaz que el litio.

El **valproato** produce remisión de la sintomatología maníaca en los pacientes (más del 30%) que no responden al litio o bien que presentan una intolerancia acusada. El efecto suele observarse a los 1-4 días de alcanzarse una concentración plasmática mínima de 50 μg/L.

Otros fármacos que se han estudiado para el tratamiento de la manía son: **clonazepam, oxcarbazepina, verapamilo, propranolol** y **clonidina.**

BIBLIOGRAFÍA

Adell A, Castro E, Celada P, Bortolozzi A, Pazos A, Artigas F. Strategies for producing master active antidepressants. Drug Discovery Today 2005;10:578-85.

American Psychiatric, Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA Press; 2012.

Barden N, Reul JMHM, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? Trends Neurosci 1995;18:6-11.

Beck M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. Drugs 2001;61:1407-14.

Belmaker RH. Bipolar disorder. N Eng J Med 2004;351:476-86.

Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. Nature Rev Neurosci 2006;7:137-51.

Cusak B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology 1994;230:94-102.

Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker effect than clomipramine in a controlled multicenter study. J Affect Disord 1993;28:105-16.

Del Río J, Lasheras B. The role of different serotonin receptor subtypes in psychiatric syndromes. In: Palomo T, Archer T, editors. Strategies for studying brain disorders. I. Depressive, Anxiety and drug abuse disorders. London: Farrand Press; 1994.

Flórez J. Analgésicos coadyuvantes. In: Flórez J, editor. El tratamiento farmacológico del dolor. Barcelona: Ars Medica; 2007.

Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. Antidepressant drugs in the elderly. Gen Pharmacol 1998;4:465-75.

Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther 2000;85:11-28.

Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. Pharmac Therap 2009;124:57-73.

Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. Nature 2008;455:894-902.

Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. Neuropsychopharmacology 1999;20:226-47.

Mann JJ. The medical management of depression. N Eng J Med 2005;353:1819-34.

Martin JB. Molecular genetic studies in the neuropsychiatric disorders. Trends Neurosci 1989;12:130-7.

Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA. α_2-Adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. Biol Psychiatry 1992;31:471-90.

Nelson JC. A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. Biol Psychiatry 1999;46:1301-8.

Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. J Neurosci 1995;15:7539-47.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci 1996;16:2365-72.

Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:789-813.

Pope Jr HG, McElroy SL, Keck Jr PE, Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 1991;48:62-8.

Popoli M. Agomelatine Innovative Pharmacological Approach in Depression. CNS Drugs 2009;23(Suppl. 2):27-34.

Richardson E. Pharmacology of antidepressants. Mayo Clin Proc 2001;76:511-27.

Rot M, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: Where do we go from here? Biol Psychiatry 2012;. in press.

Schloss P, Henn FA. New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. Pharmac Ther 2004;102:47-60.

Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. CNS Drugs 2012;26:39-67.

Taylor C, Fricker A, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signalling pathways. Cell Signal 2005;17:549-57.

Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. Biol Psychiatry 2000;48:558-72.

Willner P. The validity of animal models of depression. Psychopharmacology 1984;83:1-16.

Capítulo 33

Trastornos adictivos/Farmacodependencias

F.J. Ayesta, M. Rodríguez y J. Santamaría

Tanto los seres humanos, como otras especies animales, tienden a repetir las conductas que les resultan agradables o les proporcionan alguna utilidad. Cuando los beneficios percibidos disminuyen o desaparecen, las conductas suelen extinguirse, dejan de realizarse.

Sin embargo, con un limitado grupo de moléculas químicas ocurre que quienes las consumen, además de desarrollar patrones de administración repetidos, frecuentemente encuentran dificultades para extinguir estos patrones. De hecho, no solo les resulta dificultoso extinguir estas conductas, sino que tienden a recuperarlas con relativa facilidad. De este modo, una proporción variable de los consumidores de estas sustancias refiere ser —o sentirse— incapaz de abandonar el consumo. Lo más característico de estos patrones de conducta que denominamos *adictivos* no es que existan consumos esporádicos o regulares, sino que parte de los consumidores que desean abandonar el consumo —así parecen justificarlo sus repetidos intentos de cesación— presentan muchas dificultades para conseguirlo, tendiendo a *recaer* en sus patrones de administración previos.

Las sustancias sobre las que versa el presente capítulo se caracterizan por generar patrones de conducta adictivos. Constituyen un conjunto muy heterogéneo en el que se incluyen compuestos cuyo consumo forma parte de nuestros hábitos alimentarios o diarios, como el alcohol o la nicotina, medicamentos comercializados, como algunos tranquilizantes o analgésicos, y productos solo disponibles mediante manufactura y distribución ilegal, como cocaína o LSD.

Para designarlas suele utilizarse el término «droga», término de carácter popular, con connotaciones sociales y un tanto ambiguo, ya que en su uso habitual puede servir para designar tanto a lo que *engancha* —aquello de lo que no es fácil prescindir— como a lo que *coloca* —lo que emborracha o modifica la percepción consciente—, efectos no siempre observados conjuntamente en estas sustancias. Por eso es importante hacer unas precisiones en relación con la terminología.

Hace unos 50 años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó la sustitución de los términos adicción y adicto por el concepto más preciso, y con menores connotaciones negativas, de dependencia. Siguiendo en parte esto, el manual psiquiátrico DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.ª edición) y la 10.ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-10) presentaron unos criterios claros —relativamente similares— para establecer si existe o no una dependencia. La dificultad de muchos profesionales sanitarios en percibir lo nuclear de estos trastornos (la conducta compulsiva de búsqueda), al emplear el término dependencia, ha motivado que el DSM-V (2014) haya decidido eliminarlo, empleando en su lugar los conceptos de adicciones y trastornos relacionados. En definitiva, esta es una cuestión en transición en la que parte se decidirá según qué se decida en el CIE-11 (2015). En el presente capítulo, los términos **trastorno adictivo** y **dependencia** se emplean de forma equivalente.

El *abuso de drogas* fue definido por el DSM-IV como un patrón regular de consumo de sustancias que no llegaba a reunir los criterios de dependencia. Además, en lenguaje no técnico abuso se utiliza como juicio de valor para referirse a aquellos consumos que se desvían de las pautas sociales o médicas de una determinada cultura; incluye desaprobación social y no es descriptivo de una forma particular de consumo; existen diferencias transculturales en lo que se considera abuso de drogas: es diferente, por ejemplo, el rechazo de la intoxicación etílica moderada en la cultura occidental y en la musulmana.

El término *uso no médico de drogas* hace referencia al consumo ocasional o circunstancial de sustancias con finalidades instrumentales de carácter no terapéutico. Entre las pautas de uso no médico se incluyen el uso de medicamentos para indicaciones no reconocidas, como sería la preparación de un examen, el consumo circunstancial de fármacos con fines de experimentación y el consumo ritual de sustancias en el marco de determinados ritos.

I. Cuestiones básicas generales

1. Trastornos adictivos

Un trastorno adictivo se caracteriza por la *disminución en el control sobre el consumo de una sustancia*. Los esfuerzos que se realizan por reducir o eliminar el consumo de *esa* sustancia fracasan reiteradamente, por lo que en circunstancias precisas se percibe como una necesidad o compulsión hacia su consumo, que origina *conductas de búsqueda*.

Lo diagnóstico en toda dependencia no es que el consumo sea elevado o muy frecuente, sino la percepción —objetiva o subjetiva— de *no poder controlarlo* cuando se desea hacerlo. Lo realmente característico de una dependencia es *la existencia de recaídas*, de reincidencias —ni buscadas ni deseadas— al patrón de consumo original.

No puede hablarse de dependencia cuando no existe una administración repetitiva (serían consumos puntuales) ni cuando el consumo, por intenso que sea, no está por encima del que se desea (en este caso, solo habría consumos reiterados o regulares). En definitiva, no toda persona que consume una sustancia adictiva tiene por qué ser dependiente de ella.

No siempre es fácil delimitar cuándo el consumo periódico, regular o frecuente es manifestación de un trastorno adictivo, ya que una dependencia no es un fenómeno de todo o nada, sino un síndrome que presenta una graduación. A medida que se instaura suele observarse que el consumo pasa a ser más regular y el sujeto fracasa en sus intentos de cesación o reducción; la conducta prosigue pese a la aparición de efectos adversos y a la disminución de los efectos placenteros, que quizás en las primeras etapas era lo que la persona perseguía experimentar.

En este campo existe una gran variabilidad interindividual: hay quien consume sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que hay quien, en cambio, tras un período más o menos prolongado, se convierte en un consumidor compulsivo, con gran dificultad para abandonar su consumo. Asimismo, la intensidad de la necesidad o compulsión por consumir varía entre las diversas personas, así como a lo largo de la historia personal de cada consumidor.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Aunque cada sustancia origina patrones adictivos con características propias en los patrones de consumo, en los síntomas de la intoxicación y abstinencia, en la reducción del círculo de intereses vitales que ocasionan, en su compatibilidad con el cumplimiento de las obligaciones habituales, etc., estos patrones presentan muchas características comunes, como son los mecanismos conductuales empleados y los circuitos neuronales implicados.

La dificultad de extinción y facilidad de readquisición de una conducta puede también observarse en circunstancias que *no* implican la administración de una sustancia. Entre estas *adicciones sin droga*, como en ocasiones se las denomina, destacan la **ludopatía** o juego patológico, diversas **parafilias** y, quizá, algunas **bulimias** u otras actividades. Presentan notables semejanzas con los trastornos adictivos, aunque no siempre son clasificadas como tales (el nuevo DSM-V incluye por primera vez la ludopatía).

1.1. Autoadministración y condicionamientos

Puestos en las condiciones adecuadas, los animales de experimentación se autoadministran las mismas sustancias que, con fines no médicos, empleamos los humanos. Cuando se les proporciona acceso continuo a ellas, sus patrones de autoadministración son muy similares a los de las personas consumidoras.

Para la adquisición de una conducta adictiva se requiere la presencia de una *sustancia psicoactiva* cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del sistema nervioso central (SNC), si produce cambios perceptibles en el humor, la cognición o la conducta; no es necesario que altere la conciencia o que «coloque».

Para alterar una función central las moléculas deben llegar al SNC, lo que requiere que sean capaces de atravesar membranas biológicas y, en concreto, la barrera hematoencefálica (BHE). Salvo que dispongan de transportadores específicos, solo las sustancias muy liposolubles consiguen hacerlo (v. cap. 4, apartado IV, 2.2).

Los efectos biológicos aislados de las diversas sustancias no son suficientes para generar una dependencia: al ser fruto de un aprendizaje, en su establecimiento intervienen también las características de la persona y del entorno en el que se realiza el consumo. Esto es especialmente relevante de cara al abordaje y el tratamiento. En el aprendizaje de las conductas adictivas intervienen necesariamente: *a)* condicionamientos instrumentales u operantes, y *b)* condicionamientos clásicos o pavlovianos.

1.1.1. Condicionamientos de tipo instrumental u operante

En ellos la sustancia actúa como elemento reforzador y la conducta de administración queda así condicionada por sus consecuencias y tiende a perpetuarse. Sin la presencia de este tipo de condicionamiento, no hay conducta de búsqueda y, consecuentemente, no existe dependencia.

El término *reforzador* se utiliza en psicología para eludir el empleo de términos más difícilmente objetivables, como necesidad, deseo o compulsión. En contraposición a un estímulo aversivo, un estímulo es reforzador si su aplicación aumenta la probabilidad de que vuelva a realizarse la conducta que permite re-experimentar el estímulo; mediante su aplicación, la conducta queda reforzada por sus consecuencias. Aun así, en adicciones el concepto de reforzador es descriptivo de la realidad, pero no es explicativo: no justifica toda la fuerza del fenómeno. Conceptualmente, se distingue entre reforzamiento positivo y negativo; en la práctica no siempre es fácil diferenciarlos: positivo es el que ocasiona placer o euforia en un estado de ánimo normal; negativo es aquel que alivia una situación de malestar, estrés o disforia, devolviendo —o acercando— al sujeto a un estado de ánimo normal; el alivio de la sintomatología de abstinencia (v. más adelante) es un tipo de reforzamiento negativo. Ambos tipos de reforzamiento contribuyen a la génesis y al mantenimiento de una dependencia.

Aparte de los efectos reforzadores primarios, no perfectamente definidos, los consumos pueden presentar muchas otras funcionalidades o valores instrumentales. En el caso del tabaco, por ejemplo, este puede servir —real o figuradamente— para tener algo que hacer con las manos, engañar el hambre, afrontar situaciones de tensión o intentar conseguir algunas de las ilusiones vendidas por los anuncios publicitarios.

La mera funcionalidad o valor instrumental de la conducta —sus consecuentes— no genera por sí misma una dependencia. La CIE-10 establece una categoría (F55) titulada *Abuso de sustancias que no producen dependencia*, en la que incluye los consumos de laxantes, analgésicos menores y vitaminas entre otros. Con estas sustancias ocurre que la facilidad de adquisición facilita el desarrollo de un consumo persistente e injustificado, aunque quizá existió una indicación terapéutica inicial, y da lugar a gastos asistenciales innecesarios, pudiendo ocasionar también daños somáticos. Pese a que algunas personas oponen gran resistencia a los intentos de disuadirles o impedírselos, estos consumos no reúnen los criterios adictivos: carecen de efectos psicoactivos y por ello de la posibilidad de que estos queden condicionados con estímulos ambientales externos o internos (v. párrafo siguiente). A algunas conductas repetitivas —como compra compulsiva, videojuegos o internet— probablemente les sea aplicable esta distinción del CIE-10 más que el de las propias adicciones.

La administración de la sustancia a un animal con conducta de autoadministración extinguida da lugar a una readquisición del aprendizaje, efecto denominado *priming* (efecto cebador o activador). Esto hace que sea clave intentar evitar los consumos puntuales en quienes han abandonado el consumo, ya que aumentan las probabilidades de sufrir una recaída.

1.1.2. Condicionamientos de tipo clásico o pavloviano

Diversos estímulos que se presentan simultáneamente a la administración de la sustancia adictiva pueden quedar asociados a ella o a sus efectos: estos estímulos, originalmente neutros, acaban asociándose a la conducta y ejercen una gran influencia en que el consumo se perpetúe. El término *asociados* no refleja plenamente la relevancia del tipo de vínculo que se establece entre la conducta y el estímulo. En la realidad, estos estímulos quedan bastante más que asociados: *quedan «incentivados», dotados de una significación particular*, que hace que posean un gran poder evocador de la conducta asociada a ellos. Estos estímulos no solo *recuerdan* la conducta de consumir; en cierto modo, la *exigen*. En los intentos de cesación, al desencadenar deseos intensos y urgentes de consumir, tales estímulos aumentan las probabilidades de recaída. Por ello, en el tratamiento de toda dependencia es muy importante conseguir la extinción de estas asociaciones, para lo que se requiere ser capaz de conocer, reconocer y afrontar estos estímulos. Algunas personas adquieren o desarrollan estas habilidades sin ayuda profesional; muchas otras, en cambio, la requieren.

Lo característico de una adicción no es que existan deseos más o menos irrefrenables de consumir una sustancia; la existencia de estos puede simplemente deberse a gustos, caprichos o manías. Lo característico de una adicción es que estos deseos por consumir vienen precipitados por unos estímulos, originalmente neutros, a los que posteriormente se asoció el consumo, consumo que luego queda condicionado por sus consecuencias.

Estos estímulos, denominados antecedentes de la conducta, pueden ser internos (sentimientos de tristeza, estrés) o externos (encontrarse con alguien, un olor característico, una esquina concreta) y no tienen por qué tener que relacionarse con las propiedades farmacológicas de la sustancia. En el caso del tabaco, por ejemplo, el sabor, el olor, ver un cigarrillo o un anuncio, circunstancias generalmente presentes al fumar (amigos que fuman, una llamada de teléfono, una bebida alcohólica, una taza de café) y el ritual de obtener, manejar y encender el cigarrillo se vuelven estímulos que —por muy repetidos— acaban señalizando el fumar. De la misma manera, al intentar dejar de fumar, la presencia de estos estímulos puede precipitar deseos intensos y urgentes *(craving)* de fumar, aumentando las probabilidades de recaída.

1.2. Problemas derivados

En las sociedades occidentales, el alcohol y el tabaco constituyen las sustancias adictivas más consumidas y las que ocasionan mayores

problemas sanitarios. Les sigue en proporción de consumo el uso no médico de fármacos hipnosedantes y después el de las sustancias ilegales. Entre estas, el consumo de hachís y de los derivados anfetamínicos es el más prevalente, aunque no comporta los problemas sanitarios y sociales que se derivan del consumo más minoritario de otras sustancias ilegales como la heroína o la cocaína. La cafeína es consumida de forma regular por la mayoría de personas adultas, si bien ello no se traduce en especiales consecuencias sanitarias.

Gran parte de los problemas derivados del consumo de sustancias adictivas no derivan de la propia sustancia sino de las circunstancias que acompañan al consumo. Así, por ejemplo, parte de los problemas que se ven en las personas heroinómanas no se derivan de la propia heroína, sino de la vía de administración utilizada y de las condiciones de marginalidad y falta de higiene que se asocian frecuentemente a la administración.

El desarrollo de una adicción no es el único problema que pueden ocasionar las sustancias adictivas y, en ocasiones, ni siquiera es el más importante. Así, por ejemplo, en el caso del alcohol en nuestra sociedad, muchos de los problemas a los que da lugar —como accidentes de tráfico, maltrato o prácticas sexuales de riesgo— se derivan del mero consumo y no se presentan exclusiva ni mayoritariamente en personas que han desarrollado un síndrome de dependencia alcohólica.

Algunas sustancias con propiedades adictivas son en ocasiones utilizadas para anular la voluntad de las personas a las que les son administradas y cometer acciones criminales (violación, robo,...) contra ellas. El fenómeno recibe el nombre de sumisión química y entre las sustancias más empleadas con este fin destacan GHB (éxtasis líquido), ketamina, algunas benzodiazepinas (como flunitrazepam) y escopolamina (burundanga).

2. Bases biológicas de las dependencias

2.1. Circuitos cerebrales «de recompensa»

El desarrollo de patrones de autoadministración de sustancias adictivas requiere la integridad de un conjunto de circuitos cerebrales denominados «de recompensa», así como de otras estructuras sensoriales y motoras. Estos circuitos se han ido desarrollando a lo largo de la evolución con el fin de proveer mecanismos que faciliten la supervivencia del individuo o de la especie: refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed y la saciedad. Las sustancias adictivas actúan en los sistemas neurales de recompensa interfiriendo la acción de los neurotransmisores naturales.

Por razones aún no bien entendidas, la activación de los circuitos de recompensa produce una compulsión poderosa a mantener ese estado de estimulación. Con los reforzadores naturales las propias conductas ejercen una influencia inhibidora protectora, existiendo un límite superior de aplicación. Este mecanismo de control frecuentemente se basa en la adaptación de los mecanismos responsables de la transducción sensorial y de la propagación de impulsos nerviosos. Así, por ejemplo, la sensación de plenitud gástrica limita la ingesta de comida o el nervio pudendo se vuelve refractario tras la consecución de un orgasmo. Al activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento, las sustancias adictivas parecen eludir los mecanismos protectores de la vía de entrada, llegando a saturar los receptores o los sistemas de transducción en un grado difícilmente alcanzable por los reforzadores naturales. Dependiendo de qué sustancia se utilice, la intensidad de esta estimulación puede llegar a desplazar el interés por los placeres biológicos, ya que la estimulación provocada por estos, o bien no alcanza ya el umbral de excitación, que puede estar elevado, o bien no puede ser transmitida por las vías habituales, que se encuentran adaptadas para contrarrestar la saturación. En realidad, al decir que una sustancia es adictiva se intenta expresar que somos nosotros los que respondemos de esa manera frente a ellas: nuestras estructuras cerebrales están hechas de tal modo que, al ser estimuladas, tendemos a reaccionar así.

Los efectos reforzadores primarios, y consiguientemente las conductas de autoadministración, dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del mesolímbico. El *haz prosencefálico medial,* que va desde el *área tegmental ventral* a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo *accumbens,* es la estructura más relevante de este sistema (fig. 33-1).

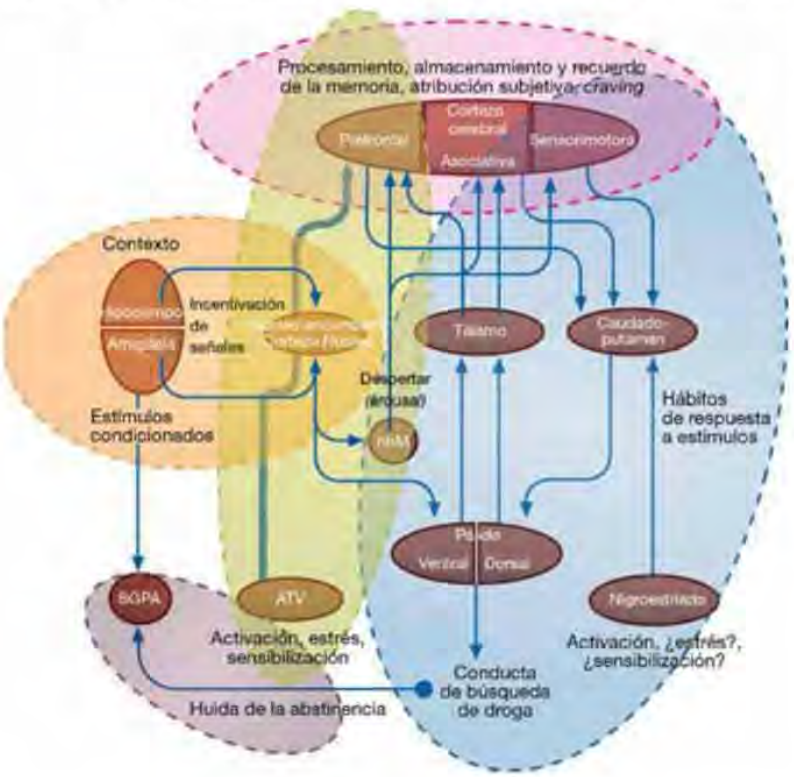


Figura 33-1 Principales circuitos cerebrales implicados en los procesos de dependencia y en las conductas de búsqueda. Los sombreados en color indican las correspondientes zonas cerebrales: verde, haz prosencefálico medial; naranja, estructuras límbicas, responsables de los procesos de condicionamiento; azul, principales núcleos motores que intervienen en los procesos de aproximación; lila, sistemas responsables de algunos aspectos aversivos; rosa, estructuras y circuitos corticales responsables de determinadas conductas. ATV: área tegmental ventral; nbM: núcleo basal de Meynert; SGPA: sustancia gris periacueductal. *(Modificado de Ayesta y Rodríguez.)*

La activación del sistema mesolímbico puede ser directa, como ocurre con los psicoestimulantes, o indirecta, a través de neuronas cercanas posiblemente opioides o de vías no dopaminérgicas heterogéneas que convergen ahí, y que establecen y modulan el tono hedónico. Estas fibras provienen de estructuras como el hipotálamo anterior lateral, área lateral preóptica, núcleo magnocelular preóptico, tubérculo olfatorio, etc., y tienen sus sinapsis en los núcleos ventrales mesencefálicos.

El núcleo *accumbens* se considera una interfase neural entre motivación y acción motora. Presenta dos territorios definidos: núcleo *(core)* y corteza *(shell)*. Su misión fundamental parece ser la incentivación de estímulos no condicionados, no su recuerdo o recuperación ni la percepción cognitiva de los estímulos ambientales. Ante estímulos relevantes, por nuevos o por incentivados, las células de su corteza liberan dopamina. A través de sus múltiples conexiones, sobre todo con el sistema amigdalar ampliado, la corteza del núcleo *accumbens* es capaz de activarse en situaciones conductuales con valor adaptativo. Esto refuerza secuencias motoras intencionales en el núcleo del núcleo *accumbens*, que proyectan mediante fibras encefalinérgicas y/o gabaérgicas hacia la corteza prefrontal, áreas con conexiones motoras, como el pálido ventral.

Además del haz prosencefálico medial, existen otras estructuras cerebrales implicadas en las conductas adictivas entre las que se encuentran (v. fig. 33-1): *a)* una serie de componentes del cerebro límbico, como el hipocampo y la amígdala, responsables de los procesos de condicionamiento ambiental; *b)* diversas estructuras motoras, como el estriado dorsal (caudado-putamen), encargado de la formación de hábitos, vías estriatales que llegan a regiones ejecutivas cerebrales y la vía dopaminérgica nigroestriatal, que podría participar en la sensibilización y en el estrés; *c)* las conexiones descendentes que pasan por la sustancia gris periacueductal y algunos núcleos, como el noradrenérgico *locus coeruleus*, que median algunos aspectos aversivos, y *d)* relevancia especial presentan los mecanismos neocorticales, como los de la corteza orbitofrontal, implicados en los fenómenos de toma de decisiones, aprendizaje, en el procesamiento complejo a nivel cognitivo, como algunas memorias, la atribución subjetiva y el *craving*. Otras estructuras implicadas son el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, responsable de las conductas reforzadas y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal.

La adquisición de conductas de autoadministración puede verse facilitada o inducida por causas muy diversas, como son situaciones de anhedonia, déficit en el control de impulsos o problemas en los procesos de aprendizaje. Por ello se asume que no todas las conductas de autoadministración de una sustancia tienen por qué ser homogéneas, ni en su génesis ni en su manejo ni en los mecanismos globales implicados.

La administración crónica de sustancias químicas se correlaciona con diversos cambios celular o molecular (p. ej., incremento o disminución en el número de receptores, en los segundos mensajeros o en factores de transcripción). No es claro hasta qué punto cada una de estas asociaciones subyace en la génesis o mantenimiento de los trastornos adictivos. Estos parecen relacionarse más bien con fenómenos aún no bien discernidos en procesos de aprendizaje, memoria y motivación.

2.2. Potencial de reforzamiento

Se denomina *potencial de reforzamiento* (también *potencial de abuso* o *adictividad*) de una sustancia al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, sea autoadministrada. Entre los factores que influyen en que un animal se administre o no una sustancia, y cuánto y cómo, se encuentran los efectos que produce, la dosis, la vía de administración, la cantidad de esfuerzo requerido para obtener una dosis, la relación temporal entre este esfuerzo y el efecto, la presencia de otros compuestos, el estado de ánimo y los antecedentes previos de exposición del animal a la misma o a otras sustancias adictivas.

El potencial de reforzamiento de una sustancia depende fundamentalmente de sus propiedades farmacodinámicas: qué receptores activa, con qué circuitos neuroquímicos interactúa; en definitiva, de los efectos que produce. Los miembros de una misma familia de fármacos comparten cualitativamente sus propiedades reforzadoras; así, por ejemplo, todos los agonistas opioides μ pueden llegar a producir dependencia. Aun así, hay grandes diferencias entre ellos,

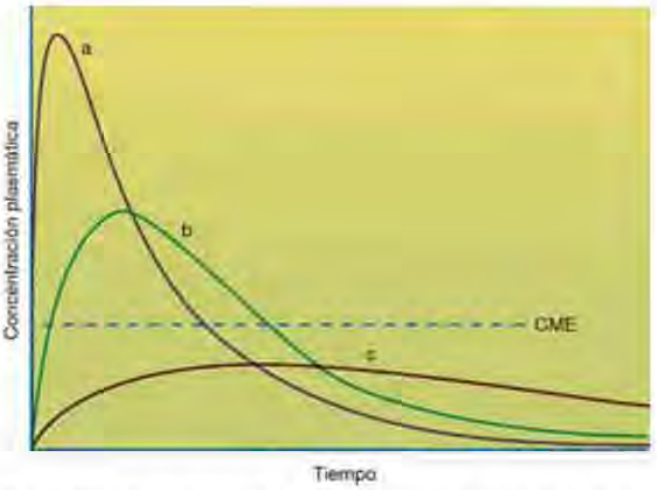


Figura 33-2 Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de una sustancia según su velocidad de absorción (a > b > c). La velocidad de absorción depende, fundamentalmente, de la vía de administración y la liposolubilidad del preparado. A mayor velocidad de absorción, mayores concentraciones plasmáticas —y más rápidamente— se alcanzan, lo que aumenta la adictividad. CME: concentración mínima eficaz para un determinado efecto.

ya que el potencial de reforzamiento también depende crucialmente de las características farmacocinéticas de la sustancia.

Por una ley farmacocinética general, en igualdad de dosis administrada, cuanto más rápida sea la absorción de una sustancia, mayores son las concentraciones plasmáticas que se alcanzan y también más rápidos son su aumento y descenso (fig. 33-2). Esto hace que la intensidad de los efectos de toda sustancia adictiva depende críticamente de lo rápidos que estos se originen, lo cual a su vez depende sobre todo de su capacidad de llegar al cerebro, es decir, de su liposolubilidad, y de la vía de administración empleada. Como regla general, puede decirse que la adictividad de una sustancia es directamente proporcional a su liposolubilidad; además, algunas vías de administración son más adictivas que otras, ya que a través de ellas las sustancias llegan más rápidamente al cerebro: 8-10 s por vía inhalatoria pulmonar y 12-15 s por vía intravenosa.

Esto explica las diferencias en adictividad existentes entre cigarrillos y puros o pipas, el crack y el clorhidrato de cocaína esnifado, la heroína y la morfina. En estos tres pares de sustancias, bien por la liposolubilidad o por la vía empleada, el primer componente del par es más adictivo.

En los modelos animales se observa que hay poderosos reforzadores, como es el caso de la cocaína intravenosa, que hacen que un sujeto, en una gran variedad de circunstancias, realice grandes esfuerzos para intentar administrárselos y que, por el contrario, existen reforzadores débiles, como la cafeína, con los que solo con dificultad se consigue generar patrones de autoadministración. En los seres humanos, con las sustancias que se comportan como poderosos reforzadores (heroína, cocaína y nicotina) es más frecuente que los consumidores regulares sean dependientes; por el contrario, con las que se comportan como reforzadores débiles (etanol, tetrahidrocannabinol [THC], metilenodioximetanfetamina [MDMA]) es más improbable que el consumo regular evolucione a una dependencia. Esta evolución depende no solo de la sustancia en sí, sino también de cómo sea el patrón de consumo. Independientemente del poder reforzador original en modelos animales, en seres humanos se aprecia que, una vez desarrollado el trastorno adictivo, la dificultad de extinción es relativamente similar con todas las sustancias.

El potencial de reforzamiento no es una propiedad absoluta de la sustancia: refleja el exceso de características reforzadoras frente al de aversivas existente en un individuo concreto y en una situación determinada. Así, una sustancia puede tener un mayor poder reforzador en una persona con un problema de depresión o de ansiedad, que puede ser subclínico o no

estar diagnosticado; de la misma manera, una sustancia puede ser más reforzadora al ser consumida con un grupo de amigos o, por el contrario, al ser consumida en soledad.

2.3. Síndrome neuroadaptativo: tolerancia y sintomatología de abstinencia

La administración crónica de algunas sustancias como la heroína, el etanol o la nicotina suele acompañarse del desarrollo de un síndrome neuroadaptativo, caracterizado por la presencia de tolerancia y por la aparición de síntomas de abstinencia o de retirada al cesar o disminuir el consumo. Aunque esta manera de responder del organismo a los efectos agudos y sobre todo crónicos de una sustancia puede contribuir a reforzar la intensidad del proceso adictivo en algunas personas, este síndrome no es condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de dependencia.

Hay sustancias no adictivas —β-bloqueantes, nitritos o corticoides— que también generan un síndrome de retirada; del mismo modo, en enfermos crónicos o quirúrgicos o en recién nacidos de madres consumidoras, pueden existir síntomas de abstinencia que no se acompañan de un patrón de autoadministración. La frecuente presencia con algunas sustancias de este síndrome neuroadaptativo (denominado en el pasado con el equívoco nombre de *dependencia física*) llevó a algunos autores a considerarlo como algo nuclear en toda dependencia, cuestión ya descartada por la evidencia científica, experimental y terapéutica, hace ya varias décadas. Pese a ello, en algunos sectores de la población persiste aún la identificación de los trastornos adictivos con la presencia de síntomas de retirada y la paliación de estos como lo más clave del tratamiento. La dificultad en hacer desaparecer esta identificación es la que ha llevado al DSM-V a proponer la eliminación del término dependencia.

No siempre es fácil diferenciar la presencia de sintomatología de abstinencia con la exacerbación de la situación clínica previa que el consumo de la sustancia enmascaraba o era utilizado para paliar. Esto es relativamente frecuente con algunos síntomas inespecíficos como la ansiedad.

La sintomatología, intensidad y evolución temporal de la abstinencia depende de diversas variables, como la frecuencia, cantidad y antigüedad en el consumo, pero sobre todo de las propiedades farmacocinéticas de la sustancia. Así, un compuesto que desaparece del cerebro o que se excreta del organismo rápidamente dará lugar a una abstinencia de rápida aparición, gran intensidad y duración breve, caso típico de la nicotina o de la heroína. En cambio, una sustancia con tendencia a la acumulación ocasionará un síndrome de abstinencia de menor intensidad, de aparición más lenta, pero también de más larga duración; este sería el caso de la metadona o del diazepam. La abstinencia más florida y de aparición más rápida es aquella precipitada por la administración de antagonistas farmacológicos específicos; es lo que ocurre al administrar naloxona a un dependiente de opioides. Las sustancias pertenecientes a un mismo grupo farmacológico tienden a eliminar o mitigar los síntomas de abstinencia generados por otra del mismo grupo, lo cual presenta interés terapéutico. Esto ocurre, por ejemplo, entre los diversos agonistas opioides μ, así como entre barbitúricos, benzodiazepinas y alcohol *(dependencia cruzada)*.

Con el objeto de discernir entre las conductas de búsqueda y la sintomatología de retirada *(withdrawal)*, el DSM-V y otros manuales no consideran que los deseos intensos y urgentes de consumir una sustancia *(craving)* sean un componente diagnóstico de la sintomatología de abstinencia.

Tolerancia es la disminución progresiva de los efectos de una sustancia a medida que se consume de forma reiterada o, alternativamente, la necesidad de aumentar progresivamente la dosis para alcanzar los efectos iniciales. La tolerancia es una manifestación de la capacidad de adaptación del organismo a la presencia continuada de un compuesto extraño y puede originarse por muy diversos mecanismos. No se produce tolerancia por igual a todas las sustancias, ni siquiera a todos los efectos de una misma sustancia: así, aunque los consumidores de heroína pierden con cierta rapidez los efectos euforizantes y placenteros que experimentan durante los primeros meses, no se desarrolla tolerancia con la misma celeridad a otros efectos, como la miosis o el estreñimiento. Habitualmente suele ser reversible. Por otra parte, hay grupos farmacológicos que presentan tolerancia cruzada entre sí; es lo que ocurre en los alcohólicos, que necesitan dosis mayores de ansiolíticos.

2.4. Factores de riesgo de las farmacodependencias

El hecho de que cualquier individuo de cualquier especie pueda adquirir patrones de autoadministración resalta una característica fundamental de todas las conductas adictivas: para adquirirlas no se requiere la presencia previa de patología, psiquiátrica o social; *basta el contacto con la sustancia adictiva*. Cualquier persona *sana* que entre en contacto regular con una sustancia adictiva está en riesgo de acabar desarrollando una dependencia.

Los trastornos adictivos son pluricausales: en su génesis y mantenimiento intervienen numerosas variables. Como estas no son propiamente catalogables como etiológicas o causales, prefiere hablarse de *factores de riesgo*, que son aquellas características personales o circunstancias ambientales que se asocian con una frecuencia mayor de lo normal con la presencia de una dependencia. *Factores de protección* son justo lo contrario. Son múltiples y diversos los factores que condicionan quién experimentará con una determinada sustancia, quién continuará con un uso esporádico o quién progresará a formas de consumo más intensivas o compulsivas. Los factores de riesgo y protección pueden ser distintos en las diversas culturas y evolucionan a lo largo del tiempo. No obstante, hay algunos que parecen asociarse sistemáticamente con las conductas adictivas.

Experimentar con una sustancia con propiedades reforzadoras es ya de por sí un factor de riesgo. En líneas generales, la experimentación depende de la aceptación social, de la disponibilidad, de la actitud y consumo de la familia y del grupo de amigos, de la percepción de riesgo asociado al hecho de probar, de la tendencia del individuo a buscar nuevas sensaciones y de su actitud frente a las normas sociales.

Entre los factores de riesgo más críticos para el desarrollo de dependencia de una sustancia se encuentran el consumo de la propia sustancia adictiva en la familia y la edad del primer consumo. Otros factores de riesgo importantes son la existencia de una familia disfuncional (aquella en la que, por ejemplo, existe muy poca comunicación, gran autoritarismo o abuso físico o sexual), el consumo en el grupo de amigos y el aprendizaje previo con sustancias toleradas socialmente.

La vulnerabilidad a una dependencia está también relacionada con algunas características del individuo, como la edad, el sexo y la presencia de alteraciones psicológicas, como personalidad antisocial. La adolescencia es una edad de riesgo para muchas dependencias; se piensa que esto se debe a la propia inestabilidad emocional de esta etapa vital y a la influencia que puede ejercer el grupo de amigos, sobre todo en personas con problemas de autoestima, frecuentes también en esta etapa. En general, todas las dependencias de sustancias ilegales son más frecuentes en varones: se supone que en ello intervienen tanto factores hormonales como educacionales.

Existe una fuerte asociación estadística entre consumos de sustancias adictivas y presencia de sintomatología psiquiátrica: cualquier dependencia es más frecuente en personas con problemas psiquiátricos; a la par, diversos trastornos psiquiátricos son más frecuentes en personas dependientes. Es lo que se denomina patología dual. No siempre es fácil de discernir el tipo de relación existente entre los trastornos adictivos y el resto de trastornos psiquiátricos. La presencia de un mayor consumo o de mayores dificultades para desarrollar conductas alternativas no implica necesariamente la existencia de una mayor dependencia en los pacientes psiquiátricos.

En algunas dependencias se ha identificado la presencia de factores hereditarios. De hecho, es ilógico asumir que el poder reforzador de una sustancia sea el mismo en todas las personas: al igual que varía según las circunstancias personales, varía también según las características

biológicas o psicológicas personales. La existencia de factores hereditarios no implica que una dependencia sea un trastorno hereditario; más bien se interpreta como que diversos rasgos heredables (impulsividad, predisposición a la depresión, rapidez de metabolismo hepático, etc.), son factores de riesgo —o de protección— frente a una determinada dependencia. La identificación de factores predisponentes hereditarios (a los que se suele atribuir un 30% de la influencia) no implica ausencia de riesgo en personas aparentemente menos vulnerables.

Aunque los trastornos adictivos, sobre todo una vez establecidos, presentan obvios componentes biológicos, la influencia de los factores no biológicos en ellos no es pequeña ni desdeñable. Así, por ejemplo, que en el pasado las mujeres fumaran menos se debe sin duda a condicionamientos socioculturales; del mismo modo, muchas personas —aun dependientes— se plantean y consiguen abandonar su consumo de tabaco cuando perciben que ya no está de moda o aumenta mucho su precio.

3. Abordaje y tratamiento: consideraciones generales

El tratamiento de un trastorno adictivo se acompaña de una mejora de la salud, así como —según cuál sea la sustancia— de su situación mental, social y laboral. La mejor manera de prevenir las complicaciones clínicas derivadas de la patología adictiva es tratar esta, algo que, aunque es obvio, no siempre se realiza.

Una dependencia es un trastorno conductual crónico. Para su tratamiento se requiere modificar la conducta; más que controlar el consumo directamente, se requiere dotar a la persona de una capacidad de control suficiente sobre las situaciones y decisiones que, de forma consciente o automática, le conducen al consumo. Como una adicción es un proceso de aprendizaje, su manejo requiere un proceso de desaprendizaje o, al menos, de reaprendizaje. Por ello, requiere voluntariedad por parte del paciente y no es una cuestión que se resuelva en unos pocos días, sino que lleva bastante más tiempo: meses o años.

Ante una solicitud de tratamiento se realiza una valoración de la problemática personal, familiar y social. La profundidad de esta evaluación varía según las sustancias y los trastornos hasta entonces generados. Tras esto, de acuerdo con el paciente, se establece un plan terapéutico individualizado. Todo abandono de una dependencia implica un cambio comportamental, por lo que la base de todo tratamiento es siempre algún tipo de terapia conductual, en el que se procura utilizar los recursos personales y sociales de los que disponga el paciente.

Con las personas dependientes de las sustancias más marginales, a menudo será preciso también realizar una labor de reinserción social; es decir, una progresiva integración del individuo en el medio familiar y social que sea factible, reestructurando su conducta hasta hacerla compatible con una forma de vida responsable y autónoma, sin dependencia de la sustancia. Esto puede incluir asesoramiento y ayuda legal, la facilitación de algún tipo de formación educativa y actividad laboral, así como la adquisición de habilidades sociales básicas.

El objetivo ideal del plan terapéutico sería la abstinencia completa, ya que la experiencia muestra la práctica imposibilidad de la recuperación del consumo controlado en quien ha sido consumidor dependiente (otra cuestión es el abordaje de los meros consumidores regulares o de riesgo, situación relativamente frecuente en alcohol, por ejemplo). Cuando pacientes y terapeutas encuentren inasequible a corto plazo el objetivo de la cesación, puede ser conveniente plantearlo como objetivo a largo plazo, fijando entre tanto alguna estrategia intermedia, variable según las sustancias. Similarmente, la amenaza de enfermedades mortales en personas no dispuestas a asumir programas libres de drogas o de mantenimiento puede hacer conveniente ofrecerles programas menos exigentes, como los de reducción de riesgos (p. ej., distribución o intercambio de jeringuillas), con el fin de que, cuando quieran o estén en condiciones de dejar de consumir, mantengan unas expectativas de vida razonables.

En ocasiones el tratamiento puede realizarse mediante un alejamiento temporal del medio (comunidades terapéuticas, granjas, etc.); en cualquier caso, la eficacia del tratamiento ha de medirse o comprobarse tras la vuelta de la persona dependiente a su medio, sea aquel del que provenía originalmente o uno nuevo.

En adicciones, la eficacia de las intervenciones debe medirse como tasas de abstinencia al cabo de un año. Aunque en ocasiones pueden valorarse los resultados obtenidos al cabo de 6 meses, es más conveniente que los resultados se midan, al menos, al cabo de 12 meses. Esto es así por la propia cronicidad del proceso y porque se considera que es muy posible que al cabo de un año se presenten casi todas las posibles circunstancias asociadas al consumo.

3.1. Motivación para el cambio

Es la primera de las estrategias que los terapeutas pretenden aportar a sus pacientes. Toda acción implica la existencia de una valoración (consciente o inconsciente) de sus consecuencias, positivas y negativas. Esto hace que, exista o no dependencia, todo consumo es sensible a los aumentos en la motivación para el cambio. Por ello, un objeto inespecífico, pero ineludible, en toda intervención es conseguir aumentar la motivación y eliminar las posibles resistencias u obstáculos al cambio.

Para que una persona dependiente abandone una dependencia es necesario que considere necesario dejar de serlo, que sea consciente de que tiene un problema. Es prácticamente imposible recuperar a un dependiente en contra de su voluntad. Dado que, en ocasiones, la capacidad volitiva y de decisión pueden estar sensiblemente disminuidas, no parece lógico exigir siempre una gran motivación al comienzo del tratamiento. La motivación puede definirse como la probabilidad de que alguien comience y continúe cumpliendo una determinada estrategia de cambio. La adherencia al tratamiento es un factor predictivo de abandono del consumo. Para aumentar la motivación —además de determinadas presiones sociales— es útil ayudar a los pacientes a profundizar en sus decisiones, proporcionándoles información sobre su conducta (antecedentes y consecuentes del consumo, que los deseos de consumir no son signos de debilidad, etc.), dialogando sobre los posibles beneficios del cese y de las posibles consecuencias, personalizadas, del mantenimiento del consumo.

3.2. Valoración adecuada de las recaídas

Adicción es la ciencia de las recaídas: en el proceso de tratamiento lo habitual es que haya recaídas. Aunque hay quien abandona al primer intento, lo más frecuente es que la abstinencia se alcance tras varios intentos frustrados. Cara al tratamiento, el análisis de las recaídas y de las circunstancias en las que se produjeron es la fuente de información diagnóstica —y terapéutica— más relevante. Este análisis es el que permite estudiar a fondo el o los obstáculos reales que dificultaron la adquisición del cambio de conducta.

La recaída no debe ser considerada como un fracaso del proceso terapéutico, sino como lo que realmente es: *una parte integrante del proceso de abandono*, a través de la cual se puede adquirir mayor experiencia sobre estímulos insospechados (o sospechados) que precipitan el consumo, sobre la ausencia de habilidades de abordaje y manejo de situaciones, sobre su percepción de vulnerabilidad o sus ideas inadaptadas o irracionales, sobre su voluntad real de cambio, tanto en lo que se relaciona directamente con el consumo como en la modificación de estilos de vida que pueden influir sobre él, etc.

3.3. Análisis de los antecedentes y de los consecuentes

a) *Antecedentes.* Se denominan antecedentes a los estímulos asociados al consumo. Aunque es imposible conocerlos todos con antelación, una de las claves más importantes en el tratamiento de toda adicción es que la persona sea

capaz de conocer y reconocer los estímulos que a lo largo del tiempo han quedado asociados al consumo de la sustancia adictiva. Conviene además que, al menos mínimamente, tenga previsto cómo enfrentarse a ellos cuando se presenten.

El simple hecho de ser capaz de reconocerlos puede disminuir la intensidad de las urgencias que ocasionan. Hablar con los pacientes sobre qué pueden hacer cuando estos estímulos se produzcan, les ayuda a enfrentarse a ellos. El análisis funcional de la conducta –por ejemplo, mediante autorregistros– ayuda a conocer muchos de estos estímulos. En cualquier caso, los pacientes deben ser conscientes de que, independientemente de cómo se originen, los deseos de consumir no se incrementan con el tiempo: cuando vienen, lo cual suele ocurrir cada vez de manera más esporádica, los deseos acaban desapareciendo al cabo de un corto período de tiempo.

b) *Consecuentes.* Es también importante realizar un análisis de la funcionalidad o valor instrumental de la conducta, ya que una conducta se realiza porque se considera favorable su balance de costes y beneficios. Al menos al principio, quien consume tiende a hacerlo porque le compensa: los beneficios del consumo (reales o no) se perciben como mayores que los costes o riesgos (económicos, sociales o potenciales de enfermedad) del mismo. La presencia de dependencia puede distorsionar la percepción de ventajas e inconvenientes del consumo y frecuentemente desequilibra la libertad de elección, pero aun así suele seguir existiendo un balance percibido como favorable.

Los beneficios del consumo pueden ser bastante intangibles o difíciles de percibir para el observador externo, pero esto no implica que sean irreales o irrelevantes. Estos beneficios pueden derivarse de las propiedades farmacológicas de la sustancia adictiva: efecto antidepresivo o ansiolítico, sensaciones placenteras, control de apetito, aumento del rendimiento psicomotor o paliación de determinados déficits. En otras ocasiones el consumo puede presentarse asociado a una serie de valores no estrictamente ligados a los efectos biológicos de la sustancia consumida: aparentar ser mayor, más libre, más transgresor, estar más a la moda o ser símbolo de estatus social o de aceptación en algún colectivo. Con las sustancias legales, estas asociaciones suelen ser fruto de la presión publicitaria (directa o a través de las situaciones creadas en películas y series televisivas); con las ilegales, este tipo de promoción varía según la subcultura.

Los consumos pueden ser una *herramienta de afrontamiento de estados de ánimo negativos.* Administradas de forma repetida, las sustancias psicoactivas presentan la capacidad de poder reducir el número de mecanismos de enfrentamiento a la realidad de sus consumidores. Los diversos recursos –en ocasiones, peregrinos– de que disponemos para enfrentarnos a las situaciones generadoras de estados de ánimo negativos (estrés, frustración, ira, incertidumbre, soledad, aburrimiento, etc.) pueden estar muy atrofiados en los consumidores regulares: acostumbrados durante años a enfrentarse mediante un consumo a esos momentos, han perdido u olvidado estrategias que en el pasado les servían para enfrentarse a esas situaciones.

Si se comprueba que el consumo presenta un fuerte valor instrumental, es imprescindible que el paciente –espontáneamente o con ayuda– desarrolle algún mecanismo alternativo sustitutivo al respecto. Si no lo hace, es posible que se permanezca un cierto tiempo, más o menos prolongado, sin consumir; pero frecuentemente se acaba llegando a una situación que desborda los muros de contención (y esto no por la aparición de deseos irresistibles de consumir, sino por vacíos funcionales).

3.4. Empleo de fármacos útiles

En algunos trastornos adictivos (como tabaco, heroína y alcohol) el uso de algunos fármacos aumenta las tasas de cesación a largo plazo. Por otra parte, el manejo de las complicaciones fisiológicas o patológicas derivadas del consumo se consigue más adecuadamente con el empleo de algunos fármacos. Por ello, aunque no siempre, el empleo de fármacos resulta imprescindible en la mayoría de los casos.

II. Sustancias específicas

Las sustancias adictivas pueden clasificarse desde diversas perspectivas (farmacológica, clínica, social, epidemiológica, legal), cada una con sus ventajas e inconvenientes. Mantenemos los grupos indicados en las clasificaciones DSM y CIE, pero mostraremos en primer lugar las que, por su difusión, originan más problemas de salud pública.

1. Tabaco (nicotina)

El consumo de tabaco constituye el principal problema de salud pública de la mayoría de los países desarrollados y, si no se consigue cambiar las tendencias, lo va a ser en los países en vías de desarrollo. Más de 100 millones de personas murieron en el siglo XX por enfermedades directamente atribuibles al tabaco. La OMS estima que —incluidas las 600.000 por tabaquismo pasivo— actualmente algo más de 5 millones y medio de personas mueren cada año por culpa del tabaco, cifra que ascenderá a 8 millones/año en 2030; menos del 20% de estas muertes ocurrirán en los países desarrollados. Aunque las cifras de prevalencia de consumo varían según los diversos continentes, casi un sexto de la población mundial consume algún preparado de tabaco: los cigarrillos son la forma más tóxica y más adictiva; aun así, las otras preparaciones (puros, pipas, tabaco de mascar o para esnifar) no están exentas de toxicidad ni de adictividad.

1.1. Características farmacológicas

La primera vez que se fuma puede aparecer lipotimia, náuseas y vómitos. La presión de grupo y otros condicionantes favorecen la continuación del consumo, desarrollándose rápidamente tolerancia a estos efectos desagradables. A nivel cerebral la nicotina actúa como estimulante: produce un patrón de alerta en el electroencefalograma, mejora las pruebas de ejecución motora y sensorial, facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. A nivel cardiovascular, en parte por liberación de catecolaminas adrenales, produce taquicardia y aumento de la presión arterial, de la contractilidad cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno; también produce vasoconstricción periférica.

Existe una fuerte asociación entre consumo de tabaco y determinadas patologías psiquiátricas, en especial la depresiva: las personas con trastornos depresivos fuman más y entre quienes fuman es mayor la prevalencia de trastornos depresivos y (con riesgo independiente) las tasas de suicidio; al dejar de fumar puede manifestarse un episodio depresivo.

Pese a la creencia generalizada existente en los fumadores, el consumo de tabaco no es ansiolítico sino ansiogénico. La percepción de alivio de ansiedad podría derivarse de la utilización del cigarrillo como mecanismo de afrontamiento de las situaciones de estrés. Parte de los efectos que perciben los fumadores en forma de relajación, ayuda a despejarse y a concentrarse, mejora de la atención y del tiempo de reacción, se deben en gran parte a una reversión de la abstinencia nicotínica, detectable sobre todo por la mañana tras el período nocturno de deprivación.

A nivel celular, la nicotina produce excitación neuronal al producir la apertura de los receptores colinérgicos nicotínicos (v. caps. 3, 14 y 25). La mayor parte de los receptores nicotínicos presentes en el SNC son del tipo $\alpha 4\beta 2$. Aunque el efecto principal de la nicotina es activar los receptores nicotínicos, la interacción prolongada con estos da lugar a una desensibilización, con bloqueo de la transmisión sináptica. Se ha postulado que el efecto global de la nicotina podría reflejar un equilibrio entre la activación y la desensibilización de los diversos tipos de receptores nicotínicos.

La nicotina (fig. 33-3) es un alcaloide líquido de carácter básico; su pKa es 8,5. Su absorción depende del pH de la formulación: en los cigarros puros y pipas, que son de carácter alcalino, la nicotina está menos ionizada y se absorbe más por la mucosa orofaríngea sin necesidad de que el humo sea tragado (inhalado); en cambio, en los cigarrillos, el humo –más ácido– tiene

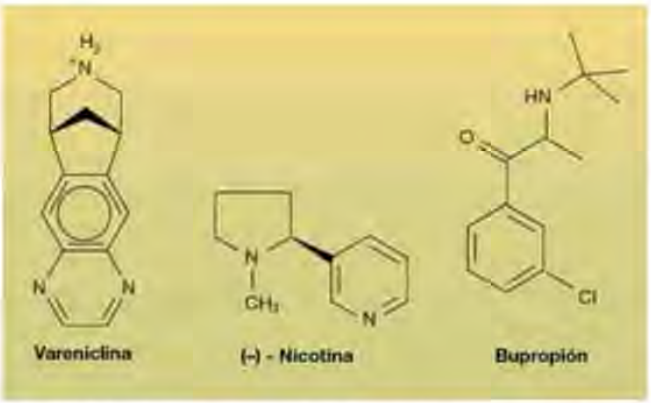


Figura 33-3 Estructura química de las principales herramientas farmacológicas para el tratamiento del tabaquismo.

que ser inhalado, absorbiéndose la nicotina en el pulmón. La absorción pulmonar y consiguiente llegada de la nicotina al cerebro es muy rápida, lo que contribuye a que presente mayores acciones reforzadoras. Esto explica por qué la industria tabaquera añade amoníaco u otras bases a los cigarrillos: para conseguir mayores nicotinemias y más adictividad en igualdad de contenido de nicotina en el cigarrillo. En las preparaciones alcalinas la acción irritante de la nicotina es también mayor, por lo que los niveles sanguíneos de nicotina son habitualmente menores en los fumadores de cigarros puros y pipas. Esto explica que en ellos el tabaco produzca más toxicidad local y menos toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos. De hecho, lo que constituye propiamente un problema de salud pública es el consumo de cigarrillos.

La nicotina sufre un fenómeno de primer paso hepático; atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Es metabolizada en parte en el pulmón y en un 90% en el hígado. Su semivida es 1-2 h. Su principal metabolito, la cotinina, tiene una semivida de 16-20 h y se elimina por la orina; se utiliza como marcador de exposición, tanto directa como indirecta.

1.2. Dependencia

El DSM-IV utiliza la categoría diagnóstica dependencia de la nicotina; la CIE-10 emplea el término dependencia del tabaco. En la práctica habitual ambas denominaciones son intercambiables. La nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco; los cigarrillos y los demás preparados tabáquicos pueden ser considerados instrumentos para la administración de nicotina.

La mayoría de quienes fuman reúnen los criterios diagnósticos de trastorno adictivo. De hecho, poco después de intentar reducir o eliminar su consumo, la mayoría de quienes fuman vuelven a sus niveles habituales de consumo; quienes han abandonado la adicción a la heroína, cocaína o alcohol refieren que dejar de fumar les resultó al menos tan difícil como abandonar su droga problema.

Aunque por sus características farmacocinéticas los cigarrillos son los productos con mayor adictividad, cualquier producto que contenga nicotina (puros, pipas, rapé, tabaco de mascar, etc.), incluso varios de los que se utilizan para dejar de fumar, pueden generar dependencia; la capacidad de hacerlo depende de la vía de administración y de su contenido en nicotina.

Diversos efectos —como la facilitación de la memoria o de la atención, la disminución de la irritabilidad o del estrés, la modulación del estado anímico y la capacidad de alterar el apetito— pueden actuar como reforzadores. No obstante, estos efectos pueden ser incidentales a la acción reforzadora primaria. Parte de la gran adictividad del tabaco deriva de que, al haber estado o seguir estando muy normalizado el consumo, este acaba presentando variados valores instrumentales y queda asociado a muchos estímulos ambientales cotidianos. Parte de los grandes fumadores ajustan inconscientemente su concentración de nicotina dentro de límites relativamente estrechos: con cigarrillos de alto contenido de nicotina, fuman un menor número y/o dan menos caladas (o menos profundas), haciendo lo contrario cuando los cigarrillos son bajos en nicotina. Fumar produce un alivio inmediato de la sintomatología de abstinencia nicotínica, sea esta sutil o florida, lo cual puede ejercer también una notable influencia reforzadora en algunas personas.

1.3. Toxicidad e interacciones

En los países desarrollados el consumo de tabaco es la principal causa de morbimortalidad prevenible; se le atribuye un 15-20% del total de muertes. La tasa general de mortalidad de quienes fuman un paquete diario es más del doble que la de los no fumadores. Este exceso de mortalidad se correlaciona con el número de cigarrillos, los años de consumo y la profundidad de la inhalación. Dejar de fumar disminuye este riesgo: esta disminución se observa ya desde el primer año; 10 años después del cese, la tasa de mortalidad de ex fumadores y de no fumadores es casi similar.

Fumar es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, así como de accidente cerebrovascular; la mayoría de las muertes atribuidas al tabaco se deben a estos procesos; también agrava la isquemia periférica. Los fumadores presentan un riesgo mucho más elevado de presentar cáncer de pulmón, así como cáncer laríngeo, oral, esofágico, pancreático y vesical. Fumar es la principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema), con la morbimortalidad que conlleva. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es mayor en fumadores.

El consumo de tabaco durante el embarazo reduce significativamente el peso de la descendencia al nacer: el feto recibe menos oxígeno por la vasoconstricción nicotínica de los vasos placentarios y por la mayor cantidad de monóxido de carbono presente en la sangre materna. El bajo peso al nacer se asocia con una mayor morbimortalidad perinatal, con las consecuencias a largo plazo que conlleva. El riesgo de aborto espontáneo, de placenta previa y de muerte súbita del lactante también está aumentado.

No existe un consumo de tabaco exento de riesgo. Aunque gran parte de la toxicidad es dependiente tanto de la dosis como del tiempo, niveles bajos de exposición (como un cigarrillo al día) se asocian a un incremento significativo del riesgo cardiovascular.

El humo del tabaco, además de la nicotina, contiene varios miles de productos, algunos de los cuales son altamente tóxicos. Su composición varía según el tipo de tabaco y otros factores como la profundidad de inhalación, temperatura de combustión, longitud del cigarrillo, porosidad del papel y presencia de aditivos y filtros. La patología cardiovascular derivada del consumo de tabaco se debe parte a la nicotina y parte al monóxido de carbono; la mayor parte de la patología orgánica no cardiovascular se debe al alquitrán, el residuo sólido que queda tras eliminar la nicotina y la humedad.

Interacciones. Los fumadores metabolizan con mayor rapidez una amplia variedad de sustancias como la teofilina, el propranolol, la imipramina y la cafeína; en quienes han dejado de fumar recientemente, el café presenta mayores efectos, pudiendo ser responsable de parte de la excitación, ansiedad e insomnio que se observa.

Tabaquismo pasivo. La exposición involuntaria al humo de tabaco en niños aumenta el riesgo de presentar procesos respiratorios agudos, síntomas respiratorios crónicos, otitis crónica y también muerte súbita del lactante. En adultos la exposición involuntaria al humo de tabaco aumenta un 25% el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y, cuando ocurre de manera crónica, aumenta también en un 25% el riesgo de presentar cáncer de pulmón.

1.4. Síndrome de abstinencia nicotínico

La mayoría de quienes fuman presentan sintomatología de abstinencia al dejar de fumar. Los síntomas comienzan ya el primer día y alcanzan su mayor intensidad el segundo o el tercero; un 40% puede presentar algún síntoma al cabo de 1 mes. Algunos síntomas, como el aumento del apetito y los deseos de fumar, pueden persistir durante meses. La intensidad del síndrome de abstinencia varía mucho entre las diversas personas y casi todos sus síntomas se deben a la ausencia de nicotina, como se comprueba

al aplicar nicotina por vías alternativas. Además del deseo de fumar, tras el cese del consumo de tabaco se observa ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad en la concentración. También son comunes el aumento del apetito y el insomnio. A veces, los fumadores se quejan de cefaleas o trastornos intestinales. Objetivamente se detectan cambios en el electroencefalograma, disminución en el rendimiento de pruebas de vigilia o en tareas que exigen coordinación psicomotora, y aumento en la hostilidad. La cesación se asocia con bradicardia, disminución de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y cortisol.

Tabaco y peso corporal. En general, al dejar de fumar puede ganarse algo de peso. Aunque muchas personas no ganan peso en absoluto, el aumento medio suele ser de unos 3-4 kg; el mayor problema reside en que un 15% puede sobrepasar los 8 kg. Dada la importancia que actualmente se atribuye a poseer una figura estilizada, se piensa que este es uno de los factores que más influye en que determinadas personas —sobre todo, mujeres— empiecen a fumar y sean especialmente reticentes a dejarlo. Este incremento de peso es difícil de evitar. Fundamentalmente se debe a un aumento en la ingesta calórica (de unas 250-300 kcal/día), que a partir del primer mes va volviendo a los valores basales; en menor grado es ocasionado por una disminución de la tasa metabólica basal. A pesar del aumento de peso, el patrón de grasa corporal que se observa es más fisiológico: mejora el índice cintura-cadera y, sin variar el colesterol total, se elevan las lipoproteínas de alta densidad. Para que el riesgo derivado del sobrepeso se equiparara al del consumo de tabaco, la ganancia ponderal debería ser de unos 35-50 kg, según la altura y el peso iniciales. Desde el punto de vista terapéutico se considera que una vez consolidada la conducta de no fumar, puede abordarse la ganancia de peso, en caso de que se haya producido y preocupe.

1.5. Tratamiento de la dependencia nicotínica

El tratamiento del tabaquismo requiere el cese del consumo. La mayoría de quienes han dejado de fumar lo han conseguido sin ayuda profesional. Aun en presencia de dependencia, hay personas fumadoras que consiguen abandonar su consumo tras una breve intervención clínica (menor de 3 min, el consejo sanitario). Otras personas, en cambio, requieren ayuda especial, sobre todo durante las primeras 8-12 semanas de abstinencia, que son las más críticas para evitar la recaída.

Ante alguien que solicite ayuda para dejar de fumar es muy conveniente realizar un buen diagnóstico de las características de su consumo (a qué estímulos externos o internos se asocia, qué funciones sustituye o qué deficiencias contrarresta, si en él predominan las necesidades basales o puntuales de nicotina, etc.). Posteriormente, a la par que se fortalecen los recursos psicológicos de los que dispone el paciente, se le administra la terapia farmacológica más indicada, o menos contraindicada, en su caso.

El tratamiento farmacológico debe ser integrado en una intervención más global. Dado que, en líneas generales, la terapia farmacológica dobla las tasas de abstinencia a largo plazo de las intervenciones, su eficacia absoluta varía según la intensidad de la intervención en la que se administra: es baja si las intervenciones son breves y más alta cuanto más intensivas sean estas.

Son fármacos de primera elección en el tratamiento del tabaquismo la **terapia sustitutiva con nicotina** en sus diversas presentaciones, la **vareniclina** y el **bupropión** (v. fig. 33-3). Es también útil la nortriptilina y quizá la clonidina. Se descarta que las vacunas puedan ser empleadas en un futuro próximo.

La **vareniclina** es un fármaco eficaz, quizá algo más que el resto, y seguro, también desde el punto de vista cardiovascular y neuropsiquiátrico. Actúa como agonista parcial de los receptores $\alpha 4\beta 2$. Se administra por vía oral una o dos veces al día. A las dosis de 1 y 2 mg/día durante 12 semanas aumenta significativamente las tasas de abstinencia al año. Su principal reacción adversa es la aparición de náuseas, que pueden disminuirse comenzando el tratamiento con dosis menores. También puede ocasionar sueños vívidos. Se elimina sin apenas metabolizarse por vía renal.

El **bupropión,** administrado a la dosis de 150 mg/día (un comprimido por vía oral) durante 8-12 semanas, aumenta las tasas de cesación a largo plazo. Es un fármaco seguro; sus reacciones adversas más frecuentes son insomnio y sequedad de boca. Por su posibilidad de producir convulsiones —efecto adverso infrecuente, pero grave— está contraindicado en personas que presentan disminución del umbral convulsivo o mayor riesgo de episodios convulsivos.

La **terapia sustitutiva con nicotina** puede aplicarse con diversos preparados: los parches ofrecen una liberación mantenida; chicles, comprimidos para chupar, nebulizador nasal e inhalador bucal ofrecen una liberación más puntual, con un tiempo de absorción variable según el preparado. Puede utilizarse en el embarazo y apenas existen contraindicaciones absolutas a su empleo.

Los parches dérmicos se usan durante 16 o 24 h; la aplicación de 15 o 21 mg/día durante 8 semanas aumenta las tasas de cesación al cabo de 1 año. Las reacciones adversas suelen ser menores e incluyen irritación dérmica, insomnio y sueños vívidos, y náuseas; en ocasiones, se observa dolor intramuscular profundo. Los chicles contienen 2-4 mg de nicotina cada uno; los mejores resultados se consiguen cuando se utilizan al menos 8-12 semanas. Se pueden recetar a demanda o bien pautados, según los objetivos del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor mandibular, sensación de quemazón e irritación faríngea. Sus principales problemas son su frecuente mala utilización e infrautilización. Los comprimidos para chupar (1-2 mg) se utilizan de manera similar a los chicles; sus problemas y reacciones adversas son similares. El nebulizador nasal, pese a sus reacciones adversas, es considerado como llevadero por muchos grandes fumadores y puede ser especialmente útil en personas con grandes consumos, al igual que el inhalador bucal.

1.5.1. *Intervenciones sin evidencia científica*

Que alguien consiga la cesación tras una intervención no implica que dicha intervención sea en sí misma útil para dejar de fumar; muchos otros factores pueden explicar el cambio de conducta obtenido. Por ello, para determinar si un tratamiento es sistemática y reproduciblemente útil —si es más útil que un placebo adecuadamente administrado— deben realizarse estudios aleatorizados, con un adecuado grupo control, con un seguimiento de al menos 6 meses y con un número de pacientes que permita extraer conclusiones de los mismos. Una gran cantidad de intervenciones y/o productos —en gran parte ofertados como complementarios o alternativos— carecen de evidencia científica sobre su utilidad objetiva en la cesación tabáquica. Entre estas intervenciones cuya eficacia no es superior al control o placebo, se encuentran las técnicas homeopáticas, la acupuntura y técnicas asimiladas (como los diversos tipos de láser), así como un gran número de productos presentados como naturales o alternativos; asimismo, la evidencia de la utilidad de la hipnosis para dejar de fumar es claramente insuficiente. Los fármacos ansiolíticos y otras moléculas psicoactivas (salvo las cinco citadas previamente en este apartado) tampoco aumentan las tasas de cesación a largo plazo.

2. Etanol (alcohol etílico)

A dosis moderadas el etanol se emplea en muchas sociedades como facilitador de la interacción social, siendo aceptado su uso ante la presencia de conflictos personales. Dosis excesivas producen distintos grados de embriaguez en los que predominan las alteraciones del rendimiento psicomotor.

Aunque su mortalidad es menor que la del tabaco (la OMS le atribuye 2,5 millones de muertes anuales), un 13% de esta se produce en menores de 30 años. Produce además una morbilidad significativa y da lugar a un gran número de problemas familiares, laborales y sociales, y es también una de las primeras causas de accidentes, laborales y de tráfico. Su consumo excesivo es en muchos países el principal problema social y de salud pública.

El etanol se obtiene de la fermentación anaeróbica de líquidos azucarados; por destilación de bebidas fermentadas o de otras soluciones de azúcar

se obtienen las bebidas destiladas, con un mayor contenido alcohólico. Se considera que el consumo de más de 200 g de alcohol puro a la semana (equivalente a tres cañas de cerveza diarias) empieza a constituir un riesgo de patología alcohólica y de dependencia, lo que es más evidente a partir de los 400 g (equivalente a medio litro de vino de mesa al día o a dos güisquis diarios); estas cifras orientativas deben reducirse en un tercio en las mujeres.

2.1. Características farmacológicas

El etanol es fundamentalmente un depresor de la transmisión nerviosa en el SNC. Como esta acción se ejerce inicialmente en los sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa, el efecto inicial se manifiesta en forma de aparente estimulación: la conducta aparece más espontánea y menos autocontrolada; la ideación y su expresión verbal pueden aparecer más fluidas, pero la habilidad psicomotora fina está disminuida. La afectación del sistema reticular activador disminuye la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por ello, las funciones complejas que requieren estado de alerta y toma de decisiones rápidas se ven más afectadas que aquellas en las que el tiempo no es un factor crítico.

Conforme aumenta la alcoholemia, se generaliza la depresión central y se hace más manifiesta, tanto a nivel psicológico como psicomotor. Así se perturba de forma creciente la capacidad ideativa y asociativa, aparece torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia) con pérdida de reflejos, sopor y sueño. Concentraciones más elevadas producen coma, depresión bulbar y muerte.

Dentro de una gran variabilidad individual, los efectos centrales del etanol son proporcionales a su concentración sanguínea (tabla 33-1). Dependiendo de los países y del tipo de vehículo, suele prohibirse la conducción de vehículos de motor con alcoholemias superiores a 20-50 mg/100 mL, ya que con estos niveles se observa una mayor propensión a sufrir accidentes. La proporcionalidad entre concentraciones y efectos se ve alterada por la aparición de tolerancia tras el consumo crónico y por el aprendizaje.

Tabla 33-1 Relación entre la concentración sanguínea de alcohol y sus efectos en el sistema nervioso central

Alcoholemia (mg/100 mL)	Efectos en el SNC
20-30	Primeros síntomas en el estado de ánimo
	Ligera incoordinación motora
50	Primeras pruebas cerebelosas positivas
	Disminución de la capacidad de percepción
75	Signos de disfunción cerebelosa y vestibular
	Prolongación del tiempo de reacción
150	Notable deterioro psicomotor
	Límite de reacción coordinada
170-300	Confusión
250-350	Estupor
300-450	Coma
>400	Muerte

El etanol interactúa con determinadas proteínas situadas en la membrana neuronal, responsables de la transmisión de señales. La mayor parte de las acciones del etanol se debe a su interacción con dos receptores concretos: el receptor $GABA_A$ y el receptor NMDA del glutamato (v. caps. 3 y 25). El etanol potencia las acciones inhibidoras del GABA y antagoniza las acciones excitadoras del glutamato, siendo su efecto central el de un depresor del SNC. La exposición crónica al etanol origina un aumento *(up-regulation)* en el número de subunidades α6 del receptor $GABA_A$ y en el de receptores NMDA, que explicarían parte de la tolerancia y parte de la hiperexcitabilidad que se ve en la abstinencia alcohólica. Asimismo, se produce un incremento de canales de calcio dependientes de voltaje, sobre todo tipo L, responsable de parte de la sintomatología de abstinencia, como la hiperactividad neuronal y las convulsiones.

El etanol es una molécula pequeña y poco polar que atraviesa bien las membranas biológicas. Se absorbe por difusión simple en el estómago y, sobre todo, en el intestino; se distribuye en el agua total del organismo y atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria. Los factores que retrasan el vaciamiento gástrico, como la presencia de comida o el ejercicio físico, disminuyen la velocidad de absorción y, por consiguiente, las concentraciones máximas que se alcanzan; los que lo aceleran, como su ingesta en formas espumosas o con bebidas carbonatadas, las aumentan. Existe un primer paso gástrico y un primer paso hepático. Además de un menor peso corporal, las mujeres presentan un menor primer paso gástrico y, sobre todo, un menor volumen de distribución (por su menor cantidad de agua corporal); por ello, en igualdad de ingesta, en ellas se alcanzan mayores alcoholemias.

Más de un 90% del etanol sufre metabolización hepática. En una primera oxidación pasa a acetaldehído que, a su vez, es oxidado a ácido acético, que forma acetil-CoA y se metaboliza en CO_2 y agua. La mayor parte del etanol es catabolizado por la alcohol deshidrogenasa, enzima citoplasmática que presenta polimorfismo genético y que, por su alta afinidad por el etanol, se satura fácilmente, presentando cinética de orden cero (velocidad de eliminación constante). Un 10% del etanol, o más con alcoholemias altas, es oxidado por el sistema de oxidasas mixtas microsómicas del retículo endoplásmico liso hepático; este complejo enzimático presenta cinética de orden uno (velocidad de eliminación dependiente de concentración) y es autoinducible, siendo responsable de la mayoría de las interacciones farmacológicas que se observan con el etanol. El acetaldehído formado por ambas vías es metabolizado por la aldehído deshidrogenasa, enzima citoplasmática y mitocondrial, que también presenta polimorfismo. Entre el 2 y el 10% del etanol, dependiendo de la cantidad ingerida, se elimina sin metabolizar por la respiración, la orina y el sudor. Esto permite determinar indirectamente la alcoholemia.

2.2. Toxicidad e interacciones

La ingestión crónica de etanol produce una amplia gama de efectos hepáticos dependientes de la dosis, que van desde una acumulación inicial de depósitos grasos hasta la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática. La ingestión crónica de etanol facilita la aparición de pancreatitis, tanto aguda como crónica. La perturbación hepática y/o pancreática ocasiona síndromes de mala absorción, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en su regulación, y un síndrome de feminización en el varón, con impotencia, atrofia testicular y ginecomastia. El alto contenido calórico del etanol provoca una disminución en la ingesta de otros principios inmediatos, lo que conduce a dietas desequilibradas, y puede provocar malnutrición, déficits vitamínicos (sobre todo del complejo B) y de aminoácidos esenciales. Esto puede dar lugar a anemia, glositis, estomatitis, pelagra, etc.

En el sistema nervioso, el déficit de tiamina es responsable de polineuropatías periféricas, de la encefalopatía de Wernicke y de parte de la sintomatología del síndrome de Korsakoff. Tras el consumo crónico se observan también otras formas de demencia no carenciales, así como varios cuadros degenerativos cerebelosos.

Aunque la ingesta de pequeñas dosis de etanol (10 g/día) se correlaciona con una menor incidencia de enfermedad coronaria, el uso crónico de etanol produce diversas alteraciones miocárdicas irreversibles y es probablemente la causa más frecuente de miocardiopatía en nuestro medio. En el músculo esquelético produce una miopatía crónica, relativamente similar a la cardíaca. Los alcohólicos presentan también una mayor incidencia de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular. Por otra parte, diversos cánceres, como el de mama, faringe, esófago e hígado, son más frecuentes en personas bebedoras crónicas.

Por estos motivos, así como por una mayor incidencia de accidentes y de suicidios y por un consumo de tabaco más elevado, la tasa de mortalidad de los alcohólicos es mayor que la de la población general.

La ingestión crónica de etanol por parte de la embarazada puede dar lugar a la aparición del *síndrome alcohólico fetal*, caracterizado por microcefalia y una serie de anomalías faciales características (fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar y mandibular), retraso en el crecimiento y un conjunto variable de otras malformaciones mayores y menores. Va asociado a deficiencia mental y a otros trastornos conductuales, como hiperactividad y dificultades en el aprendizaje. El síndrome completo solo se ha descrito en grandes bebedoras. No obstante, parte de la sintomatología se observa con mayor frecuencia, y no solo en grandes bebedoras; al no haber sido posible establecer la existencia de un umbral por debajo del cual no se produzca, se recomienda a las embarazadas reducir al máximo su ingesta alcohólica. El consumo elevado de alcohol se asocia también a una mayor incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros.

Interacciones. a) Administrado de forma aguda, el etanol potencia los efectos de otros depresores del SNC: ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, etc.; *b)* la administración aguda de etanol reduce temporalmente la depuración de diversos fármacos metabolizados por oxidación microsómica (paracetamol, doxiciclina, isoniazida, fenitoína, barbitúricos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales) prolongando su vida media; en cambio, por inducción enzimática, la exposición crónica acelera la depuración de estas sustancias, y *c)* determinados fármacos (como algunas cefalosporinas, cloranfenicol, metronidazol y las sulfonilureas) pueden inhibir la aldehído deshidrogenasa y producir una reacción parecida, aunque menor, a la del disulfiram (v. apartado II, 2.5).

2.3. Síndrome de abstinencia alcohólico

En bebedores crónicos la disminución brusca de la ingestión etílica o la aparición de una enfermedad intercurrente puede dar lugar a un síndrome de abstinencia potencialmente mortal. Sus signos y síntomas son, en parte, rebote de los efectos del etanol. Su intensidad depende del grado y la duración del consumo de alcohol, así como de la velocidad con que el etanol es metabolizado.

En él se observan alteraciones del complejo receptor $GABA_A$-ionóforo Cl^- y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, así como una hiperactividad noradrenérgica central. Grados moderados de consumo solo ocasionan una sintomatología menor. Esta aparece 6-8 h después de la última ingesta e incluye temblor distal matutino, insomnio, agitación, irritabilidad, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia e hipertensión leves. Su evolución natural es variable: puede remitir al cabo de 3 o 5 días o dar paso (1 o 2 días después de suprimir la ingesta) a alucinosis alcohólica o a convulsiones tonicoclónicas tipo gran mal. Si entonces no es tratado, puede remitir o progresar al *delirium tremens*, urgencia médica con un 10-15% de mortalidad, que se desarrolla con alucinaciones visuales muy vivas, agitación, confusión, fiebre y un cuadro de hiperactividad autonómica (con sudación, taquicardia, midriasis, piloerección e hipertensión) muy llamativo. La presencia de fiebre, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas complica la morbilidad de la abstinencia alcohólica. De forma excepcional puede existir una sola manifestación clínica prominente, que puede ser convulsión, temblor, alucinaciones o arritmia cardíaca.

Aunque los signos leves de abstinencia pueden tratarse con medidas generales de apoyo, para prevenir complicaciones como el delirium tremens es necesaria farmacoterapia. Puede utilizarse cualquier depresor del SNC a dosis equisustitutivas. Habitualmente se emplea **clometiazol** o **benzodiazepinas** de semivida larga, como diazepam.

En general, el primer día se administra la cantidad de fármaco necesaria para aliviar la mayor parte de los síntomas. El diazepam se administra a dosis de 20 mg cada 1-2 h hasta que mejora la sintomatología; si no se puede administrar por vía oral, se utiliza la intravenosa. El clometiazol se administra a dosis de 400-800 mg hasta que el paciente está sedado; su administración intravenosa debe hacerse en dilución y muy lentamente, ya que puede provocar apnea. Una vez controlado el paciente, se van reduciendo las dosis en un 20% aproximadamente, ajustándolas según la aparición de temblor e insomnio o de sueño e hipotensión ortostática. Excepcionalmente el tratamiento de las complicaciones puede requerir el uso de otros fármacos. Deben corregirse las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En casos de alcoholismo crónico e indigencia está indicada la administración de tiamina (dosis única de 100 mg por vía intravenosa), con el fin de prevenir trastornos neurológicos por carencia. Si existe polineuropatía debe administrarse piridoxina (50 mg/día). Conviene, además, que la habitación esté bien iluminada, lo que alivia el delirio y las alucinaciones; la presencia de familiares, amigos o colaboradores ayuda a tranquilizar y orientar al paciente.

2.4. Tratamiento de la dependencia alcohólica

El manejo de la intoxicación etílica aguda requiere el análisis de los signos vitales, una observación neurológica, medidas de apoyo general y prevenir caídas y aspiración. Es aconsejable administrar una inyección de tiamina. Si el paciente está inconsciente las medidas deben intensificarse.

Cuando el consumo regular de alcohol ocasiona algunos problemas a las personas consumidoras, pero no genera un síndrome de dependencia alcohólica, solo será necesario intentar cambiar los patrones de ingesta hacia otros que minimicen los problemas originados por el consumo alcohólico. Si ha originado un trastorno adictivo, se requiere una terapia multidisciplinaria —médica, psicológica y social— que aborde el problema en toda su profundidad. El alcoholismo es una enfermedad compleja y pluricausal; el modelo de tratamiento debe amoldarse a las características del paciente.

Algún tipo de terapia psicológica, habitualmente cognitivo-conductual, es la base del tratamiento para conseguir el cambio de conducta. Los grupos de autoayuda (del tipo de las asociaciones de alcohólicos rehabilitados) constituyen un sistema que sirve a algunas personas a mantener su abstinencia. Además, algunos fármacos pueden ayudar en este proceso, aunque de momento su papel es secundario. Los antagonistas opioides y el acamprosato han mostrado eficacia: disminuyen las probabilidades de recaída; quizá algunos agonistas $GABA_B$ y algunos eutimizantes lo hagan; clásicamente se han utilizado algunos fármacos aversivos o interdictores.

La **naltrexona** (50 mg/día en una sola dosis durante 3 meses) es fármaco que presenta un efecto terapéutico consistente aumentando un 20-30% las tasas de abstinencia a largo plazo. Para ser eficaz su dispensación debe realizarse en el marco de programas terapéuticos más amplios. Es un fármaco bien tolerado (los primeros días se administra una dosis de 25 mg), que apenas produce reacciones adversas; debe tenerse en cuenta su posible hepatotoxicidad a dosis altas. Se han comercializado preparados *depot*, que podrían facilitar el cumplimiento terapéutico, ventaja que presentaría también el también antagonista opioide **nalmefeno.**

El **acamprosato** (2 g/día) es una molécula estructuralmente relacionada con el GABA, que actúa como antagonista del receptor NMDA y modulador del metabotrópico 5. Su efecto es menos constante que el de la naltrexona y de un tamaño parecido; es un fármaco bien tolerado. Al igual que con la naltrexona, se están investigando las características de los pacientes que responden a acamprosato. Su empleo debe integrarse en un programa terapéutico.

Fármacos aversivos del alcohol. El **disulfiram** o la **cianamida cálcica** inhiben la enzima aldehído deshidrogenasa; esto hace que la ingestión de alcohol dé lugar a una acumulación plasmática de acetaldehído, que produce un síndrome caracterizado por vasodilatación cutánea con rubefacción facial, sudación, sed, cefalea pulsátil intensa, disnea, náuseas, vómitos, debilidad,

desasosiego, vértigo, visión borrosa, reacción sincopal y confusión mental. Esta reacción se emplea como técnica de condicionamiento que refuerza la decisión de evitar la toma de alcohol en aquellas personas muy motivadas para eliminar su consumo alcohólico. Estos fármacos ocupan un lugar secundario en el tratamiento del alcoholismo; su utilización, por vía oral o subcutánea, requiere que el paciente esté abstinente y que en ningún caso se le administre sin que lo advierta.

Fármacos en estudio. Algunos estudios indican que los agonistas $GABA_B$ baclofeno y GHB podrían ser eficaces en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Los eutimizantes (como topiramato, oxcarbamazepina o lamotrigina; v. cap. 30), el antagonista $5HT_3$ ondansetrón y el antagonista NMDA memantina no han mostrado aún eficacia inequívocamente.

3. Opioides

El **opio** es una resina que se obtiene de los frutos de la adormidera *(Papaver somniferum);* la **morfina,** principal responsable de sus efectos, fue aislada por Sertürner en 1806. La **heroína** (diamorfina, diacetilmorfina) fue desarrollada a partir de la morfina y comercializada en 1898 por Bayer. Al principio, fue apreciada por su aparente capacidad de curar la adicción a la morfina; poco después se reconoció su adictividad y cesó su prescripción en casi todos los países.

Todos los agonistas opioides μ (v. cap. 26, apartado I, 5) tienen propiedades reforzadoras. Por su gran liposolubilidad, estas son mucho mayores en el caso de la heroína, que atraviesa fácilmente la BHE; es desacetilada en morfina, que es su forma activa (fig. 33-4). Esto ha hecho que, especialmente en los países occidentales, sea la sustancia responsable de más casos de dependencia opioide. Se estima que el 0,05% de la población mundial (unos 13 millones) consumen opioides de forma regular; esta cifra es más de 10 veces mayor en algunos países occidentales.

La mayoría de los heroinómanos son policonsumidores: consumen regularmente tabaco, alcohol y benzodiazepinas y, más o menos regularmente, cannabis y cocaína. En Europa, los heroinómanos ya no utilizan primariamente la vía intravenosa: actualmente, se consume más fumada (los llamados *chinos*) o por vía nasal (esnifada). Ello se debe a la difusión del sida y a la mayor presencia de otras heroínas, como la marrón.

3.1. Efectos subjetivos, desarrollo de dependencia y toxicidad

Aunque las primeras experiencias con opioides pueden acompañarse de náuseas y vómitos, en ellas predomina la sensación eufórica, más con la administración repetida. La inyección intravenosa de heroína u otro opioide produce una breve sensación placentera, descrita como similar a un orgasmo, seguida de un período más o menos prolongado de euforia. Además de los efectos eufóricos, se observa lenguaje farfullante, deterioro de la memoria y una gran disminución de la atención al entorno. Con la administración repetida, además de generarse una conducta de autoadministración compulsiva, tiende a crearse tolerancia a parte de estos efectos, lo que obliga a aumentar la dosis para alcanzar los mismos efectos iniciales. Con el tiempo, los períodos entre las sucesivas administraciones cursan con síntomas de abstinencia, por lo que la conducta de autoadministración se dirige también a paliar el malestar de la deprivación. En la actualidad es inusual encontrar consumidores esporádicos o sociales de heroína.

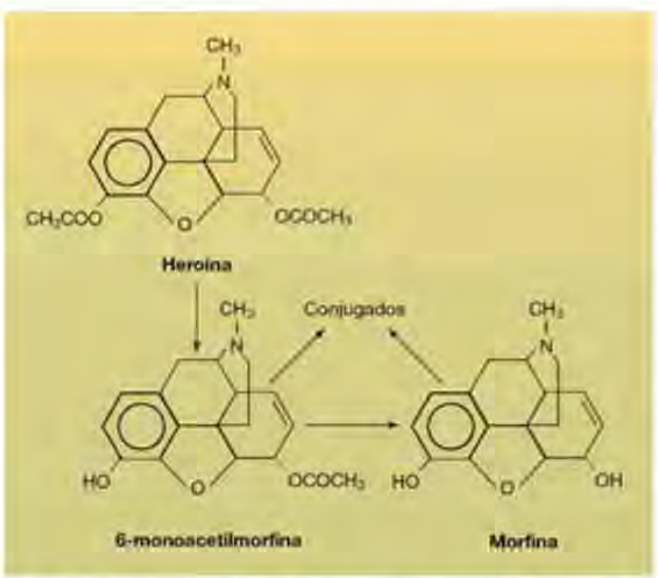


Figura 33-4 Estructura química de la heroína (diacetilmorfina) y su metabolismo en los seres humanos. La heroína se transforma en 6-monoacetilmorfina y esta, a su vez, en morfina. Los principales metabolitos en orina son la propia morfina y sus conjugados, sobre todo glucurónidos.

La mayoría de las complicaciones del consumo crónico de opioides derivan de la utilización de la vía parenteral. Las principales complicaciones de esta vía son el riesgo de sobredosis opioide, que es potencialmente mortal a causa de la parada respiratoria, edema agudo de pulmón y coma, y los procesos infecciosos derivados de las malas condiciones higiénicas en las que se realiza la inyección: hepatitis, endocarditis, abscesos, sepsis y sida. El consumo crónico de heroína se asocia con trastornos de la personalidad y con otra sintomatología psiquiátrica, en particular ansiedad y depresión. La tasa de mortalidad de las personas heroinómanas ha llegado a ser unas 10 veces mayor que las de sus coetáneos.

La tolerancia a los efectos opioides no se desarrolla de manera uniforme: es rápida para la acción emética y la euforia; apenas existe para el estreñimiento y algunos efectos hormonales, como la pérdida de libido en el varón y la amenorrea en la mujer (v. cap. 26, apartado II, 1.6). Aunque la dosis mortal está muy elevada en individuos tolerantes, algunos factores ambientales pueden disminuir el grado de tolerancia. Esta se reduce al disminuir o cesar el consumo de opioides, por lo que es frecuente observar accidentes por sobredosificación tras un período de abstinencia voluntaria o forzosa. En caso de intoxicación grave, los signos más característicos son miosis (midriasis si hay anoxia), depresión respiratoria y somnolencia o coma.

3.2. Sintomatología de abstinencia

Tras cesar o disminuir el consumo de opioides suele manifestarse el síndrome de abstinencia (el mono). Sus signos y síntomas, en parte, son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de una hiperactividad en la sustancia gris periacueductal y en el sistema noradrenérgico central relacionado con neuronas del *locus coeruleus.*

Los primeros síntomas que se perciben son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares. También se observa disforia, náuseas o vómitos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudación, diarrea, bostezos e insomnio, piloerección y fiebre. El cuadro se asemeja a un fuerte resfriado con insomnio y depresión. No representa un riesgo vital, pero en casos graves pueden presentarse alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas.

Dependiendo de la semivida del agonista empleado, existen diferencias en la evolución temporal del síndrome de abstinencia (fig. 33-5): con la heroína y la morfina los síntomas aparecen unas 8 h después de la última dosis, alcanzan su máximo a las 36-72 h y ceden poco a poco en 5-10 días; con la metadona la máxima intensidad tarda en alcanzarse algunos días y puede durar varias semanas, no siendo la sintomatología tan intensa o florida. La administración de antagonistas opioides provoca un síndrome mucho más intenso y de aparición más rápida (síndrome de abstinencia precipitado). Toda esta sintomatología es suprimida por la administración de agonistas opioides.

El recién nacido de madre heroinómana presenta un síndrome de abstinencia que aparece el primer día de vida, o pocos días después si la madre toma metadona. Cursa con llanto incoercible y muy agudo, succión inoperante, temblores, hiperreflexia, estornudos y diarrea e hiperpnea, con sus consecuencias metabólicas. Se trata con tintura de opio (paregórico), reduciendo paulatinamente la dosis.

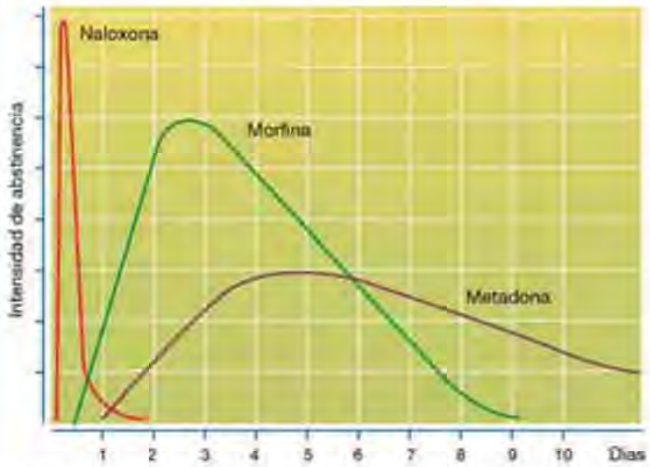


Figura 33-5 Variaciones en el curso temporal de la abstinencia espontánea según la semivida de diferentes agonistas μ (morfina frente a metadona). Se muestra también la simulación del curso de la abstinencia precipitada por un antagonista como la naloxona.

Abstinencia retardada *(protracted withdrawal)* es un término equívoco que no tiene que ver con la retirada estrictamente; intenta encuadrar un conjunto de signos y síntomas (deseos de consumo, episodios de ansiedad, insomnio, sentimientos de baja autoestima, etc.) que presentan algunos pacientes meses después del cese del consumo.

El tratamiento de la sintomatología de abstinencia se denomina desintoxicación; en ocasiones es una etapa previa o la primera fase del tratamiento de la dependencia; otras veces, como en los programas de mantenimiento con agonistas, se realiza en una fase muy tardía del tratamiento de la dependencia. Hay una gran cantidad de pautas de desintoxicación que no difieren notablemente en su eficacia.

En ella se suelen utilizar agonistas opioides μ de semivida larga, como la **metadona,** u otros opioides como el agonista parcial **buprenorfina.** En general, se sustituye la cantidad diaria de heroína consumida por la dosis equivalente del opioide que se piensa utilizar y se reduce gradualmente la dosis diaria. La reducción diaria es variable, oscilando entre un 25% y un 50%, aunque puede ser mayor o menor. En personas en mantenimiento con metadona la desintoxicación debe ser más lenta.

Como parte de la sintomatología de la abstinencia se debe a una hiperactividad noradrenérgica central, se puede suavizar con la **clonidina.** Su empleo permite reducir el período de desintoxicación. Sus reacciones adversas características son hipotensión ortostática, bradicardia, sequedad de boca y sedación. Como regla general, 10 mg de metadona vienen a equivaler a 0,3 mg de clonidina. La **lofexidina** parece originar menos hipotensión que la clonidina. Aunque las benzodiazepinas palian síntomas importantes de la abstinencia, en general no son superiores a los fármacos citados para el tratamiento de desintoxicación.

También pueden emplearse *pautas de desintoxicación «ultrarrápidas».* Consisten, básicamente, en la inducción de abstinencia aguda mediante dosis elevadas de **naloxona** y la posterior transferencia a una pauta de mantenimiento con **naltrexona.** La administración inicial de antagonistas opioides debe realizarse bajo anestesia con midazolam y requiere la administración concomitante de antieméticos; combinándose a veces con la pauta de agonistas adrenérgicos. La eficacia de estas pautas de desintoxicación es satisfactoria, pero el procedimiento conlleva riesgos y requiere la tecnología propia de una unidad de cuidados intensivos. Su posible ventaja sería la disminución del tiempo necesario para realizar la desintoxicación. En ocasiones, se presentan engañosamente como «curaciones en un día de la adicción».

3.3. Tratamiento de la dependencia de opioides

El tratamiento de la dependencia de opioides es complejo, por su duración y por el apoyo multidisciplinario que requiere. En algunos programas se distingue entre desintoxicación, deshabituación y reinserción; en otros programas no es tan fácil delimitar las fases. El tratamiento se dirige a mantener una abstinencia lo más prolongada posible y a dotar a la persona de los recursos que le permitan evitar las recaídas (v. apartado I, 3). A lo largo del mismo muchos pacientes presentan crisis de ansiedad u otra sintomatología psiquiátrica, por lo que —con prescripción o sin ella— con frecuencia toman hipnoticosedantes u otros psicofármacos de forma más o menos prolongada. El apoyo psicoterapéutico y la ayuda para la obtención de vías de reinserción social se consideran imprescindibles para la resolución del trastorno adictivo, ya que gran parte de los problemas (familiares, laborales o legales) asociados con el consumo de heroína no son fundamentalmente médicos y requieren un abordaje específico.

En determinadas personas pueden ser útiles los programas de mantenimiento con el antagonista opioide **naltrexona.** Una dosis oral diaria de 50 mg (o una de 150 mg cada 2-3 días) antagoniza continuadamente los efectos euforizantes y reforzadores de la heroína, ayudando a extinguir condicionamientos previos y conseguir nuevas competencias conductuales. Estos programas duran 6 meses o más y requieren una fase previa de desintoxicación para evitar la precipitación de un síndrome de abstinencia.

Muchos heroinómanos son candidatos a programas de mantenimiento con agonistas, como la metadona y otros agonistas opioides μ de larga semivida. Estos programas son los que consiguen los mejores resultados, medidos como menos recaídas, mayor reducción del consumo de heroína y mayores tasas de retención de los programas. Estos programas no requieren desintoxicación previa y están especialmente indicados en personas que han tenido recaídas, que presentan patología orgánica y en embarazadas.

La **metadona** se administra por vía oral. Es un fármaco con gran variabilidad interindividual en su farmacocinética y cuyo metabolismo es inducible por algunos fármacos (como tuberculostáticos o antirretrovirales). Suele comenzarse con una dosis de 40-120 mg/día; esta variabilidad depende del consumo previo de heroína y de la propia semivida variable de la metadona. Produce estabilización, disminuye los deseos de consumir, disminuye los efectos de la inyección de heroína y permite el restablecimiento de los ritmos neuroendocrinos, así como una mejor asimilación de los otros componentes terapéuticos y el desarrollo de una actividad escolar, laboral o social normalizada. Así, por ejemplo, la conducción de vehículos no está sustancialmente alterada en una persona en mantenimiento con metadona. La difusión de los programas de mantenimiento con metadona es la principal responsable de la disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas por vía parenteral. No obstante, es frecuente que algunas personas en mantenimiento con metadona consuman otras sustancias, como alcohol, benzodiazepinas o, menos habitualmente, cocaína.

La **buprenorfina**, agonista parcial μ, administrada por vía sublingual es similarmente útil en el manejo de la dependencia de opioides. Por su mecanismo de acción, presenta un efecto techo: 16 mg equivaldrían a unos 60 mg de metadona. Es un fármaco seguro, con menor riesgo de sobredosificación y con menor variabilidad individual que la metadona. Puede producir toxicidad hepática y sus reacciones adversas más frecuentes derivan de ser agonista parcial: en ocasiones produce efectos opioides y otras veces precipita abstinencia. Con el objetivo fundamental de evitar su desviación al mercado ilegal, se ha comercializado un preparado de buprenorfina y naloxona en proporción 4:1.

En general, los programas de mantenimiento con agonistas son medios para conseguir la abstinencia a corto o medio plazo. No obstante, hay personas que, por su deterioro personal o el de su entorno, pueden necesitar años de rehabilitación, lo que les hace candidatas a períodos de mantenimiento indefinidos o a otros programas menos exigentes como son los de reducción de daños (v. apartado I, 3).

4. Cocaína

La cocaína (metiléster de la benzoilecgonina) es el prototipo de sustancia psicoestimulante. Se denomina psicoestimulantes a aquellas moléculas capaces de estimular determinadas conductas por un mecanismo que implica la reducción del umbral de los sistemas de alerta o de vigilia: quien los consume se encuentra en situación de responder con más facilidad o prontitud a los estímulos exógenos y endógenos. Aunque los fármacos antidepresivos también elevan la capacidad de respuesta, lo hacen esencialmente y solo en las personas cuyo humor y vitalidad se encuentran previamente deprimidos, por lo que no se consideran propiamente psicoestimulantes.

La cocaína es un alcaloide que se extrae de las hojas de la planta de coca *(Erythroxylon coca)*, arbusto cultivado en las regiones tropicales de los Andes y consumido ya por civilizaciones preincaicas. Mascar hojas de coca es aún una costumbre entre campesinos y mineros de las zonas rurales andinas. En Europa, el interés por la coca no surgió hasta el siglo XIX: en 1860 se aisló la cocaína y, unos 20 años más tarde, se descubrieron sus propiedades anestesicolocales en cirugía oftalmológica. Hasta la primera década del siglo XX se difundieron, sin apenas restricciones, preparados con coca y cocaína, tanto con fines medicinales como para el consumo alimentario. Este consumo fue reemplazado posteriormente por las anfetaminas, más baratas y con efectos más prolongados. A partir de los años 80, se difundió su uso recreativo o situacional, que es el más frecuente en nuestro medio. Es también usada, y en grandes cantidades, por los policonsumidores (también por aquellos incluidos en programas de mantenimiento con metadona), quienes la usan como otra sustancia de su arsenal de policonsumo, siendo a veces su droga «problema». No es infrecuente encontrar cocaína y heroína combinadas (*speedball* o rebujao).

4.1. Características farmacológicas

Entre los preparados de cocaína se encuentran las sales de hidrocloruro, las más abundantes en nuestro medio, solo administrables por vía oral o parenteral ya que, al ser fumadas, la cocaína se combustiona casi por completo. Existen también formas fumables o inhalables, tanto de cocaína base (*free base* y *crack*) como de sulfato de cocaína (llamada pasta base, PBC o basuco); en ellas, la cocaína se vaporiza al ser calentada a temperaturas elevadas, pudiendo así ser inhalada.

Los efectos de la cocaína intranasal se empiezan a percibir al cabo de 3 a 5 min y alcanzan su máximo a los 10-20 min; fumada o por vía intravenosa los efectos se producen en unos 10 s y desaparecen en unos pocos minutos. La rapidez de inicio y término de los efectos dota a estas últimas vías de una gran capacidad reforzadora (tabla 33-2).

Su administración produce elevación del humor y aumento de la energía y del estado de alerta, que se acompañan de disminución del apetito y de la sensación subjetiva de cansancio. También disminuye el sueño, sobre todo en su fase REM. Aumenta la actividad psicomotora, y mejora la realización de tareas simples y repetitivas. Se experimenta, en definitiva, un incremento subjetivo de las capacidades y habilidades. A medida que la reacción eufórica desaparece, aparece una sensación de disforia y decaimiento, más pronunciada cuanto más rápidos e intensos han sido los efectos.

A nivel central, puede también producir nerviosismo, agitación, temblor, fiebre, insomnio, confusión y, en algunos casos, estados de delirio y de pánico, no siendo infrecuente la ideación paranoide. A nivel periférico los psicoestimulantes ejercen efectos adrenérgicos de carácter α y β, produciendo taquicardia, hipertensión sistólica y diastólica, vasoconstricción, midriasis, aumento de la glucemia y de la temperatura, constricción de esfínteres y enlentecimiento de la función digestiva.

La cocaína inhibe la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina debido a que actúa específicamente sobre sus recaptadores; de hecho, lo que a veces se denomina «receptor de la cocaína» es el recaptador de dopamina (v. cap. 16, apartado I, 4.2). La cocaína y otros psicoestimulantes producen su euforia característica mediante un aumento de la actividad de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Se cree que estos efectos son el resultado de la interacción simultánea de las vías serotonérgicas y catecolaminérgicas. El consumo crónico de cocaína y otros psicoestimulantes ocasiona una supersensibilidad de los receptores D_2 postsinápticos y otras disfunciones neurofisiológicas que justificarían la anhedonia y la sintomatología depresiva que se puede observar tras la cesación. Este proceso neuroadaptativo afecta principalmente a vías dopaminérgicas de estructuras límbicas y olfatorias y, de forma secundaria, a vías relacionadas con estas.

Se hidroliza en el plasma; también sufre transformaciones metabólicas en el hígado. Aunque su semivida de eliminación es de 1 h, la duración de sus efectos guarda mejor relación con la semivida de distribución, que es más corta.

4.2. Características de la dependencia

Las diferencias que se observan en los patrones de autoadministración derivan fundamentalmente de las características farmacocinéticas de los diversos preparados de cocaína. Al igual que con el resto de las sustancias adictivas, su adictividad viene limitada por el patrón de consumo: consumos episódicos, circunstanciales o recreativos son menos adictivos y se acompañan frecuentemente de una percepción de control sobre el consumo.

Algunos consumidores pierden el control sobre su consumo y desarrollan graves problemas. Entre los factores que predisponen al consumo problemático destacan las pautas de consumo, su disponibilidad y la vía de administración. Aunque se puede ser dependiente utilizando solamente cocaína esnifada, el cambiar de vía pasando al consumo por vía inhalatoria o intravenosa frecuentemente manifiesta o condiciona la aparición de una dependencia grave.

Al igual que en el etanol, donde no es posible establecer una línea nítida entre bebedores de riesgo y dependientes, en cocaína la distinción entre consumo regular y dependencia no siempre es clara, lo que facilita percepciones distorsionadas de control. El paradigma clínico de pérdida de control son unos episodios de consumo exagerado o atracones *(binges)* de carácter cíclico, denominados crisis toxicoletárgicas. En estos ciclos, tras los episodios de con-

Tabla 33-2 Características de los diversos preparados de cocaína

Vía de administración	Modalidad y preparado	Inicio de acción (s)	Duración del efecto (min)	Desarrollo de dependencia
Oral	Mascar hoja de coca	300-600	45-90	Muy improbable
Intranasal	Esnifar cocaína (ClH)	120-180	30-45	Posible, a medio-largo plazo
Intravenosa	Cocaína (hidrocloruro)	30-45	10-20	Muy probable, a corto plazo
Fumada	Pasta de coca (sulfato)	8-10	5-10	Muy probable, a corto plazo
Intrapulmonar	Base libre, crack			

sumo sin control, viene una etapa caracterizada por una quiebra o derrumbe psicofisiológico *(crash)*, que se acompaña de disforia aguda y crisis de hiperfagia e hipersomnolencia. A esta etapa sigue otra de disfunción emocional, en ocasiones descrita como síndrome de abstinencia, en la que se observa disforia y anhedonia y que remeda —quizá lo sea— a un cuadro depresivo.

El tratamiento de las personas dependientes de psicoestimulantes es, en líneas generales, similar al de otras dependencias, centrándose en abordajes terapéuticos de tipo psicosocial. Los tratamientos farmacológicos disponibles apenas aumentan las tasas de cesación a medio o largo plazo. Ninguna medicación ha mostrado eficacia inequívoca: los agonistas dopaminérgicos no la han mostrado; el baclofeno podría tener alguna; también aquí se han probado los eutimizantes; hay estudios aún no concluyentes con fármacos empleados en otras adicciones (como disulfiram o vareniclina); y el desarrollo de anticuerpos (la vacuna cocaínica) sigue en fase experimental.

El consumo regular de psicoestimulantes se encuentra frecuentemente acompañado de patología psiquiátrica asociada, sobre todo de carácter depresivo o bipolar, que debe ser tratada de forma adecuada. Junto a los trastornos directamente ocasionados por la sustancia, a menudo existen problemas familiares, económicos, legales y sociales, que también requieren asistencia. Una minoría puede sufrir accidentes estando intoxicado o realizar intentos de suicidio.

4.3. Toxicidad

Dosis altas de cocaína y otros psicoestimulantes ocasionan hiperestimulación simpática: sequedad de boca, sudación, midriasis, tensión muscular e hiperreflexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, hipertensión, cefalea, dolor torácico, ataxia y movimientos mandibulares anormales (bruxismo). Se producen estados extremos de excitación y activación psicomotora en los que se observa lenguaje prolijo o confuso, ansiedad y comportamientos estereotipados y repetitivos; pueden presentarse ideaciones delirantes pasajeras. Los cambios durante la intoxicación remedan cuadros de manía o hipomanía, con impulsividad, grandiosidad, generosidad atípica o crisis de hipersexualidad. Durante la intoxicación pueden emprenderse irreflexivamente acciones con posteriores consecuencias económicas y psicosociales adversas.

Conforme la dosis y la duración de su administración aumentan, la euforia puede convertirse en disforia; pueden desencadenarse crisis de ansiedad (tipo ataque de pánico) y, en intoxicaciones graves, aparecer cuadros de psicosis tóxicas, episodios de carácter delirante con alucinaciones de predominio táctil que remedan los brotes agudos de la esquizofrenia paranoide. En casos extremos, particularmente en consumidores de crack, puede generarse violencia por comportamiento agresivo; estos casos suelen remitir con haloperidol.

La toxicidad más común es la cardiovascular; la aparición de formas fumables de psicoestimulantes ha aumentado el riesgo de complicaciones más graves, como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muerte súbita por parada cardiorrespiratoria. Esnifar cocaína se asocia con una mayor frecuencia de sinusitis, irritación y hemorragia de la mucosa nasal. El empleo de la vía parenteral conlleva un riesgo elevado de contraer enfermedades infecciosas, sobre todo hepatitis y sida. Por otra parte, el consumo de cocaína por las embarazadas se asocia a irregularidades placentarias, placenta previa y nacimiento de niños con bajo peso.

5. Otros psicoestimulantes

5.1. Anfetaminas

La anfetamina y la metanfetamina se introdujeron entre 1930 y 1950 como una alternativa terapéutica y comercial a la efedrina (principio activo de la planta efedra, en chino *ma huang*) para el tratamiento del asma y la narcolepsia. Hasta hace unos 40 años, diversos preparados farmacéuticos que contenían anfetaminas fueron ampliamente consumidos para combatir la fatiga (sobre todo por estudiantes, conductores profesionales y deportistas) o controlar el peso, habitualmente al margen de la prescripción médica. Debido a las restricciones en su disponibilidad, en la actualidad este uso es limitado. Sin embargo, se ha extendido su consumo recreativo; obtenidas generalmente por síntesis en laboratorios clandestinos, suelen ser empleadas por quienes también consumen otras sustancias psicoactivas.

Los efectos farmacológicos, la toxicidad crónica y los tipos de dependencia que generan las anfetaminas son similares a los de la cocaína. La **anfetamina** pertenece a la familia de los fármacos adrenérgicos (fig. 33-6) (v. cap. 16, apartado III, D, 2). A nivel central es más potente el isómero *d*. Se absorbe bien en el tubo digestivo y por vía oral sus efectos aparecen a los 30-60 min. Atraviesa con rapidez la BHE. Diversos análogos de la anfetamina presentan potencial

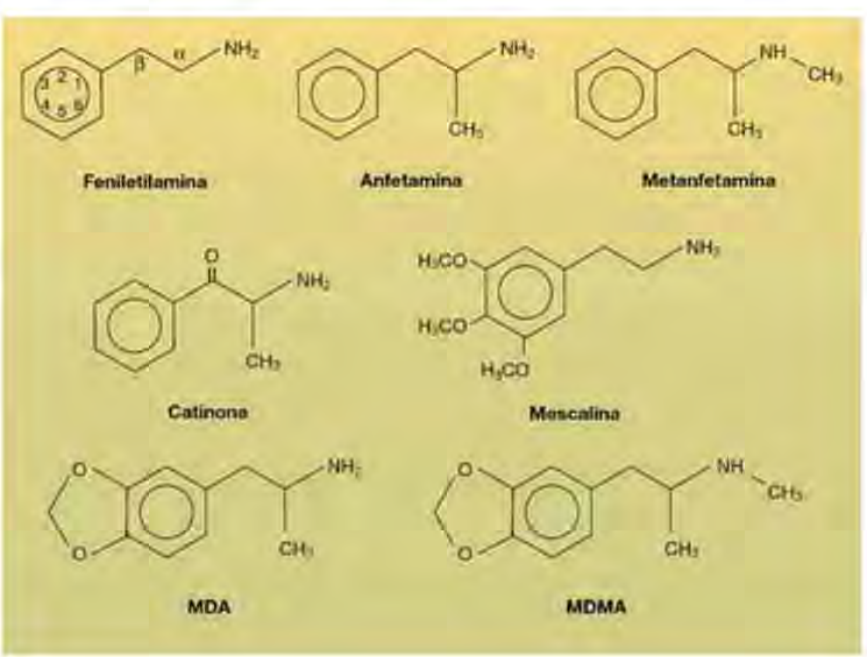


Figura 33-6 Estructura química de diversos compuestos relacionados con la feniletilamina.

de abuso; entre ellos destaca, sobre todo, la **metanfetamina,** que penetra con mayor rapidez en el cerebro; su semivida es de unas 5 h. Una forma fumable de metanfetamina *(ice)* presenta un potencial de abuso comparable al de la cocaína base.

Además de bloquear la recaptación de los neurotransmisores como la cocaína, las anfetaminas pueden penetrar en la terminación y provocar la liberación de dopamina y noradrenalina. También pueden activar directamente receptores adrenérgicos pre y postsinápticos.

La anfetamina es hidrolizada y desmetilada en el hígado, y se elimina en la orina como p-hidroxiefedrina y norefedrina y, en parte, sin metabolizar; su semivida es de unas 10 h. La metanfetamina se metaboliza menos (50-65%), siendo sus principales metabolitos la anfetamina y la 4-hidroximetanfetamina. La excreción urinaria de ambas aumenta al acidificar la orina.

Entre las indicaciones terapéuticas de la anfetamina y sus derivados se encuentran la narcolepsia (v. cap. 27), los síndromes de déficit de atención en la infancia (v. cap. 34), empleándose también como anticinetósico en grandes aceleraciones (v. cap. 43). No está permitido su uso como anorexiante.

5.2. Metilenodioxianfetaminas

A algunas variantes de la anfetamina sintetizadas a principios del siglo XX se les ha aplicado —con intención en parte promocional— el nombre de **drogas de síntesis** o **de diseño.** Se trata de compuestos cuyos efectos predominantes son de tipo anfetamínico, pero que también presentan efectos sobre la percepción, es decir, su perfil está a medio camino entre un psicoestimulante y un alucinógeno.

En general, las sustancias de este grupo son relativamente similares entre sí. Prototipo del grupo y la más consumida es la metilenodioxianfetamina **(MDMA),** también conocida como éxtasis. Su forma de presentación habitual es como pastillas, que reciben gran variedad de nombres (XTC, Adán, M&M, etc.); la MDMA en polvo suele denominarse cristal. Otras moléculas de este grupo son la **MDA** o «píldora del amor», la **MDEA** o «Eva» y la **MBDB** o «Edén».

El patrón de consumo más frecuente es el experimental o recreativo. Se administran por vía oral en una gran variedad de presentaciones; en las pastillas circulantes se han encontrado también anfetaminas, cafeína y efedrina. Su consumo suele asociarse al de alcohol y otras sustancias. Su poder reforzador es cuantitativamente similar al de productos como el alcohol o el cannabis (v. apartado I, 2.2); se considera que solo da lugar a un trastorno adictivo en un pequeño porcentaje de los consumidores regulares.

La MDMA y las otras sustancias de este grupo producen percepción alterada del tiempo, alucinaciones visuales a dosis altas y mayor conciencia de las emociones, existiendo euforia, locuacidad y sensación de tranquilidad.

Tras su ingestión producen frecuentemente taquicardia, aumento de la presión arterial, sequedad de boca, disminución del apetito y dolores musculares; a dosis mayores pueden ocasionar visión borrosa, agitación e hipertermia. Los síntomas de la sobredosis son los de una hiperestimulación adrenérgica central y periférica.

Los efectos adversos son los propios de las anfetaminas. La mayoría de los usuarios no presentan complicaciones agudas; no obstante, como con otras sustancias, existe un solapamiento entre las dosis recreativas y las dosis tóxicas. En la esfera psiquiátrica las reacciones adversas incluyen trastornos del tipo psicosis tóxicas, crisis de ansiedad (ataques de pánico) y depresión. A nivel cardiovascular las principales complicaciones se derivan de la hipertermia.

La hipertermia constituye una adversidad en los ambientes en los que habitualmente se consumen pastillas de variantes anfetamínicas: el ambiente caldeado, la hiperactividad y la inadecuada reposición de líquidos y electrólitos pueden dar lugar a un síndrome del tipo «golpe de calor» que, a veces, requiere la asistencia médica urgente del afectado. En casos graves el cuadro clínico se complica por la aparición de hipertermia maligna, convulsiones y un cuadro evolutivo de rabdomiólisis, coagulopatía e insuficiencia renal que puede tener un desenlace mortal. En casi todas las muertes atribuidas a estas sustancias se ha observado hiperpirexia, colapso cardiocirculatorio y convulsiones, lo que concuerda con una sobredosis anfetamínica.

Algunas personas que consumen MDMA describen una resaca el día posterior al consumo que se caracteriza por insomnio, fatiga, somnolencia, dolor mandibular al apretar los dientes, pérdida de equilibrio y cefaleas.

La mayor preocupación que existe sobre su toxicidad es que la MDMA, tanto en roedores como en primates (y a dosis no muy superiores a las consumidas habitualmente por los humanos), produce degeneración de las neuronas serotonérgicas. De hecho, está comercializada con fines experimentales como toxina cerebral serotonérgica. Dada la participación de la serotonina en múltiples funciones cerebrales como el estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, el apetito y el control de impulsos, se sospecha que la afectación crónica y subclínica del sistema serotonérgico podría ser responsable de una sintomatología inespecífica en estas esferas.

Entre los efectos subjetivos descritos tras su consumo se encuentran una capacidad mayor de interactuar con otras personas y un menor sentimiento de separación o de alienación de los otros. Por ello, en el pasado este grupo recibió el nombre de *entactógenos,* proponiéndose que, al favorecer la comunicabilidad, podrían ser útiles en la entrevista psiquiátrica.

5.3. Catinona

La catinona es el alcaloide principal del khat *(Catha edulis),* arbusto que se cultiva en la península arábiga y en el cuerno de África. El khat se mastica, se fuma o se ingiere en forma de infusiones o bebidas refrescantes. Desde siglos, el khat se ha utilizado como remedio antifatiga y para mitigar el hambre. Aunque hoy en día aún persiste su consumo para aumentar el rendimiento laboral, lo más frecuente es consumirlo en un contexto social en el que actúa como factor de integración y de interacción; cada persona mastica 100-200 g de tallos de khat, lo que requiere la ingestión conjunta de abundantes líquidos. Estos consumos institucionalizados pueden generar dependencia, existiendo consumidores que desatienden sus obligaciones familiares y profesionales, derivando gran parte del presupuesto familiar a la adquisición de khat.

La catinona es un simpaticomimético indirecto con propiedades farmacológicas semejantes a las de la anfetamina. El consumo de khat da lugar a estimulación general, comparable aunque inferior a la de las anfetaminas: produce euforia, insomnio, hipertermia, midriasis y anorexia; también produce una estimulación simpática cardiovascular. Muchos de sus consumidores presentan estreñimiento crónico debido al elevado contenido en taninos de las hojas; se han descrito casos de psicosis tóxicas por khat. Parte de sus efectos perjudiciales vienen limitados por el volumen de material a masticar y por la necesidad de que este sea fresco, ya que la catinona es una sustancia lábil.

5.4. Cafeína

La cafeína es un psicoestimulante muy poco adictivo; la mayoría de los consumidores de cafeína pueden reducir o interrumpir su consumo sin especiales dificultades. Su consumo está muy extendido por todo el mundo. Es el principal ingrediente psicoactivo del café, el té y las bebidas de cola; también se encuentra en el cacao y en el chocolate (tabla 33-3).

Tabla 33-3 Contenido aproximado de cafeína de diversos preparados

Producto	Contenido de cafeína (mg)
Café (150 mL)	60-120
Café descafeinado	2-4
Té (150 mL)	30-70
Bebidas de cola (330 mL)	40-50
Chocolate líquido (200 mL)	4-5
Tableta de chocolate (40-50 g)	25-35
Bebidas energizantes (300 mL)	100

En general, disminuye la sensación de cansancio y fatiga, aumenta la capacidad de realización de determinadas tareas. Dosis altas pueden producir inquietud, nerviosismo, excitación, insomnio, rubefacción facial, taquicardia, diuresis y problemas digestivos. En la intoxicación —muy parecida a la anfetamínica— se observan contracciones musculares, logorrea y pensamiento acelerado, arritmias cardíacas y agitación psicomotora. Existen notables diferencias en la sensibilidad individual a la cafeína; esta puede aumentar a lo largo de la vida.

Químicamente, la cafeína es 1,3,7-trimetilxantina. Su mecanismo de acción es el de las xantinas (v. cap. 41), presentando sus mismas acciones diuréticas, inotropas y cronotropas, broncodilatadoras y aumento de la secreción ácida gástrica. La molécula denominada en ocasiones *teína* es, en realidad, la cafeína. Se absorbe bien por vía oral; la concentración máxima se alcanza a los 30-45 min de la ingestión. Su semivida es de 3 h y es metabolizada en un 90%.

Al cesar el consumo de cafeína puede aparecer un síndrome de abstinencia caracterizado por cefalea, sensación de fatiga y letargia con bostezos, irritabilidad, náuseas y sintomatología depresiva. No es infrecuente en personas hospitalizadas.

6. Hipnoticosedantes

Actualmente tienen especial relevancia las **benzodiazepinas** (v. cap. 27) y el **gamma-hidroxibutirato (GHB).** El uso de **barbitúricos** (butalbital, secobarbital y amobarbital) y otros compuestos (meprobamato, hidrato de cloral o glutetimida) ha decaído notablemente.

6.1. Benzodiazepinas

En nuestro medio se distinguen dos patrones de consumo de benzodiazepinas:

a) Algunas personas (pocas, dado el gran uso de estos compuestos), las consumen de forma crónica sin una clara indicación terapéutica (aunque, frecuentemente, hubo una prescripción médica inicial). Este tipo de automedicación se ha extendido entre la población adulta de mediana edad; gran parte de estos consumidores tienen dificultades para abandonarlas, sin ser a menudo conscientes de ello. La cesación del consumo suele ir acompañada de mezcla de signos y síntomas de abstinencia, de un efecto rebote y de otras alteraciones, difícilmente distinguibles de lo que sería la reaparición del trastorno preexistente que dio lugar a su utilización (irritabilidad, insomnio, ansiedad, depresión).

b) Algunos consumidores de otras sustancias, como heroína y cocaína, las consumen de forma más intensa, bien para paliar efectos secundarios o la sintomatología de abstinencia, o para buscar sus efectos euforizantes. Por razones no bien conocidas, el **alprazolam** es la benzodiazepina más consumida por este grupo. En estos pacientes las benzodiazepinas no suelen ser la sustancia problema, aunque pueden requerir una desintoxicación controlada.

Benzodiazepinas, barbitúricos, etanol y otros compuestos dan lugar a un síndrome de abstinencia común, que puede ser paliado cruzadamente. Debe ser tratado por su potencial mortalidad. Su rapidez de aparición e intensidad dependen de la semivida del producto: con los compuestos de semivida corta los síntomas empiezan a observarse a las 12-16 h; con los de semivida más larga a los 2-3 días, alcanzando el máximo al cabo de 1 semana. La sintomatología puede aparecer aun tras el uso de dosis terapéuticas, cuando estas se han tomado de manera continuada durante varios meses. La aparición de insomnio de rebote y algo de ansiedad pueden ser los únicos síntomas, pero con dosis más altas se observan movimientos musculares involuntarios, *tinnitus* persistente y trastornos sensoriales (parestesias, hiperacusia, fotofobia y gusto metálico). En casos graves —más con los compuestos de semivida corta— pueden aparecer convulsiones tonicoclónicas y delirium tremens. En su tratamiento se utilizan preferentemente benzodiazepinas de semivida prolongada, como el diazepam, realizándose una reducción gradual de la dosis durante 4-6 semanas. En ocasiones se utiliza el fenobarbital o algunos antiepilépticos.

6.2. Gamma-hidroxibutirato

Es un derivado del GABA más conocido como GHB o éxtasis líquido. Su presentación más habitual es líquida disuelta en agua, incolora (a veces lleva colorante) e inodora en unos frascos de cristal. Su consumo ha aumentado notablemente en los últimos años en los países occidentales, especialmente en ambientes juveniles. Su potencial adictivo parece ser similar al del alcohol.

El GHB es un neurotransmisor endógeno que actúa como agonista sobre sus propios receptores, denominados GHB, de carácter inhibidor (v. cap. 24, apartado III, 2, y cap. 27, apartado II, B, 2.3). A las dosis empleadas como recreativas sus efectos parecen derivarse de su interacción como agonista en el receptor $GABA_B$, también inhibidor. Presenta una cinética dependiente de la dosis que hace que la posibilidad de sobredosificación sea más imprevisible, ya que los efectos no son lineales.

A dosis recreativas produce euforia, una mayor capacidad de interacción y una sensación de borrachera (pero sin resaca según los usuarios). A dosis mayores produce depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión, movimientos inusuales, hipotonía, vómitos, confusión, amnesia y coma. El tratamiento requiere apoyo respiratorio y cardíaco; la mayoría de los efectos son transitorios. La recuperación de la somnolencia, incluso del coma, puede ser instantánea (efecto rebote). Sus efectos son potenciados por el alcohol y otros hipnosedantes, que es su interacción más relevante o más peligrosa; en prácticamente todas las muertes atribuidas al GHB se hallaban estos compuestos también.

Tras el consumo crónico, la sintomatología de abstinencia es similar a la del alcohol y otros hipnoticosedantes. Se caracteriza por ansiedad, insomnio y temblor, que puede originar un delirium tremens, con alucinaciones visuales y auditivas, que en los casos graves —tras inestabilidad autonómica— puede desembocar en la muerte.

7. Inhalables

El abuso de inhalables, o inhalantes, consiste en la aspiración de disolventes orgánicos volátiles o de gases anestésicos con fines intoxicantes. Es un grupo heterogéneo de sustancias (tabla 33-4) que se encuentra en multitud de productos comerciales: gasolina, aerosoles, pinturas, barnices, lacas, pegamentos y adhesivos, líquidos correctores, limpiacristales y anticongelantes, etc. Se consumen metiendo la cabeza en una bolsa de plástico con la sustancia, aplicando un trapo empapado a la cara o pulverizándolos directamente en boca o nariz. Además de los solventes volátiles, a los que se refiere el presente apartado, suelen incluirse en este grupo por su similar mecanismo de aplicación, diversos gases anestésicos (óxido nitroso, éter) o vasodilatadores de acción corta (nitrito de amilo o de butilo), aunque sus pautas de consumo son distintas y los mecanismos de acción también.

El efecto buscado fundamentalmente por los inhaladores es una especie de borrachera rápida; para ello, aunque suele haber preferencias o modas, se inhala indistintamente unas sustancias u otras y, en ocasiones, mezclas de varios productos. Pese a la existencia de diferencias en sus efectos orgánicos y psicoactivos, sus efectos diferenciales no son lo suficientemente conocidos como para distinguirlos.

El inicio del consumo ocurre durante la adolescencia temprana. Muchos consumos son transitorios o fruto de modas, pero algunas personas se vuelven inhaladoras crónicas. En su mayoría, los niños inhaladores provienen de grupos socioeconómicamente bajos, viven en barriadas con carencias básicas, pertenecen a familias desestructuradas y presentan un bajo rendimiento escolar. Su gran accesibilidad, bajo coste y fácil administración determinan que estas sustancias sean las drogas de la pobreza. La prevalencia de consumo es mayor en los países en vías de desarrollo. Aunque, en

Tabla 33-4 Inhalables más frecuentemente consumidos

Inhalable	Principales productos que lo contienen
Acetato de etilo	Pegamentos
Acetona	Pegamentos, quitaesmaltes de uñas y disolvente general
Bromoclorodifluorometano (BCF)	Extintores
Butano	Gas combustible embotellado (bombonas, mecheros, etc.)
Butanona (metiletilcetona)	Pegamentos y disolvente general
Cloroformo	Disolvente de laboratorio
Criofluorano (CFC-114)	Aerosoles (lacas, desodorantes, ambientadores, etc.)
Diclorodifluorometano (CFC-12)	Aerosoles y refrigerante
Diclorometano	Disolvente de pinturas
Éter (dietiléter)	Disolvente de laboratorio
Halotano, enflurano, etc.	Anestésicos
n-hexano	Disolvente general
Hidrocarburos alifáticos	Gasolina
Metilisobutilcetona (isopropilacetona)	Disolvente general
Óxido nitroso	Anestésicos y algunas cremas batidas
Propano	Gas combustible embotellado
Tetracloroetileno (percloroetileno)	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Tolueno	Pegamentos, pinturas acrílicas y disolvente de pinturas
1,1,1-tricloroetano (metilcloroformo)	Líquido corrector de mecanografía
Tricloroetileno	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Triclorofluorometano (CFC-11)	Aerosoles y refrigerante
Xileno	Pegamentos de carpintería

nuestro medio, las dimensiones epidemiológicas del problema sean reducidas, su gravedad reside en la toxicidad que ocasionan, en la dificultad que existe para tratar a las personas consumidoras de estos productos y en que el abuso de inhalables es factor de riesgo de consumo posterior de otras sustancias adictivas.

Las concentraciones plasmáticas de los inhalables alcanzan su máximo pocos minutos tras la inhalación, concentrándose en los lípidos del organismo posteriormente. Aunque cada compuesto es diferente y los mecanismos de acción no están del todo dilucidados, su acción fundamental parece ser potenciar la acción hiperpolarizante del GABA a través de receptores $GABA_A$.

Los inhalables son depresores centrales. Poco tiempo después de su inhalación, producen una euforia por desinhibición, similar a la alcohólica, que se acompaña de mareos, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía, nistagmo), incoordinación y marcha inestable, lenguaje farfullante y temblores. La intoxicación por inhalables puede originar conductas agresivas. A dosis altas puede aparecer confusión, apatía, letargia, debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos, estupor y coma. En ocasiones puede aparecer distorsión perceptual y alucinaciones. Con el consumo crónico puede aparecer pérdida de peso, debilidad muscular, desorientación y falta de atención y de coordinación.

Se han descrito casos de muerte súbita tras el consumo de inhalables por anoxia, aspiración del vómito, síncope vagal, arritmias cardíacas o traumatismo. Las prácticas inhalatorias ocasionan eccema perioral e inflamación crónica de las vías respiratorias altas. La toxicidad de estas sustancias varía notablemente de una a otra; en general, son bastante tóxicas, pudiendo originar patología orgánica irreversible. La toxicidad descrita más frecuentemente es la neurológica: los síndromes más comunes son neuropatía periférica y encefalopatía; más raramente se observa disfunción cerebelosa o parkinsonismo. Con relativa frecuencia, estos compuestos producen también lesiones a nivel renal y hepático.

Aunque algunos de los inhalables producen una cierta resaca (son características las cefaleas), su uso crónico no parece ocasionar un síndrome de abstinencia específico. El tratamiento de las personas inhaladoras crónicas es complicado, ya que los esfuerzos suelen ser inútiles si no se consigue modificar sustancialmente sus condiciones socioeconómicas.

8. Alucinógenos

Bajo este epígrafe se incluye a un grupo heterogéneo de sustancias capaces de inducir alteraciones sobre los mecanismos cerebrales responsables de percibir, valorar e interpretar la información sensorial recibida. Su prototipo es la dietilamida del ácido lisérgico (o LSD). Los términos alucinógeno o psicomimético, utilizados en farmacología, no resumen satisfactoriamente todas sus propiedades; en ocasiones se les denomina sustancias psicodélicas, psicodislépticas o enteógenas. Estas sustancias han formado parte —aún lo hacen hoy— de rituales de variadas culturas. Aunque no se caracterizan por su capacidad para generar dependencia, su uso en el mundo occidental casi siempre está asociado al consumo de otras sustancias adictivas.

8.1. LSD (dietilamida del ácido lisérgico)

Es una molécula sintética. Su consumo accidental por Hoffman, en 1943, vino acompañado de grandes expectativas acerca del conocimiento y manejo de determinados trastornos mentales que no se cumplieron. En la actualidad, su consumo es fundamentalmente recreativo —son los *trippies*— y su forma más habitual de presentación es en papel secante, con forma de sello y dibujos variados, y que se coloca bajo el paladar; también existen otras presentaciones, como en pastillas o polvo.

Por su peculiar estructura —relacionada con el ácido lisérgico, núcleo de los alcaloides del cornezuelo de centeno— (fig. 33-7), puede interactuar con receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y con la mayor parte de los serotonérgicos. Sus efectos psicotrópicos se atribuyen a su acción agonista parcial en los receptores $5\text{-}HT_{2A}$, aunque a dosis recreativas también muestra afinidad por los receptores $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{2C}$, $5\text{-}HT_{5A}$, $5\text{-}HT_{5B}$ y $5\text{-}HT_{6}$.

Se absorbe bien en el tubo digestivo; sufre hidroxilación y conjugación hepática. Su semivida es de unas 3 h, pero sus efectos son más prolongados: tras la ingesta de una dosis única de 20-100 µg aparecen al cabo de unos 30-90 min, tienen su máximo unas 3-5 h después de la ingesta y posteriormente van declinando, pudiendo durar de 8 a 12 h.

Produce alteraciones en varias funciones psicológicas: *a)* en la percepción (sinestesias), sobre todo en la esfera de lo visual y en la concepción subjetiva del tiempo; se trata de un estado de hipersensibilidad en el que se desarrollan ilusiones e incluso seudoalucinaciones; *b)* en el umbral emocional frente a los estímulos externos, aumentando, por ejemplo, la capacidad de sugestión, de manera que cualquier asunto de carácter ordinario puede percibirse con un simbolismo extraordinario, y *c)* en la organización del pensamiento.

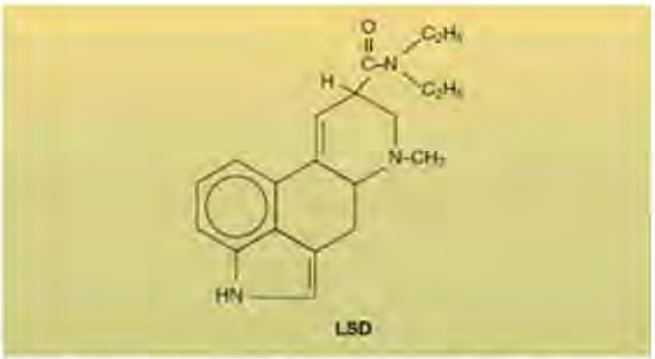


Figura 33-7 Estructura química de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

Los efectos dependen parcialmente del estado emocional previo de la persona y del entorno en el que se produce la experiencia.

Fruto de estos efectos, los objetos del entorno cobran un interés inusitado, aumenta exageradamente la sensibilidad acerca de nimios detalles, pueden aparecer distorsiones en las formas y en los contornos de los objetos que se visualizan («se oye el color y se ve el sonido») y puede existir una profusión de ideas que el sujeto se ve incapaz de verbalizar ordenadamente y que en ocasiones son referidas como una percepción trascendental de la experiencia. La labilidad emocional inducida por la LSD puede ocasionar que algunos consumidores pasen fácilmente de un estado depresivo a un estado hipomaníaco; de ahí la importancia de un «conductor» experimentado, que ayude también en caso de que se produzcan reacciones de pánico.

La LSD ejerce acciones de carácter simpático y anticolinérgico, como midriasis (principal signo de intoxicación), taquicardia, piloerección, temblores, hiperreflexia, así como aumento de la tensión muscular, ligera pirexia, incoordinación y ataxia.

Los cambios en la organización del pensamiento inducidos por la LSD pueden derivar hacia verdaderas crisis de despersonalización, durante las cuales los sujetos pueden experimentar trastornos agudos de ansiedad y requerir una asistencia psiquiátrica de urgencias. En general, estas crisis son autolimitadas y responden a la tranquilización verbal y al uso de benzodiazepinas. Además de estas reacciones de pánico (*bad trips* o «malos viajes»), el consumo crónico puede conllevar la aparición de problemas psiquiátricos de carácter permanente; se han descrito psicosis esquizoafectivas prolongadas, habitualmente en personas especialmente vulnerables o con antecedentes psicóticos previos. Por otra parte, puede aparecer un trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD), conocido más comúnmente como *flashbacks*, consistente en recidivas espontáneas de las imágenes visuales o auditivas y de algunos aspectos de la experiencia, sin la presencia de la sustancia.

El consumo continuado de LSD provoca una gran tolerancia a sus efectos alucinatorios, tolerancia que es cruzada con otros alucinógenos, pero no con las anfetaminas o los cannabinoides. Los alucinógenos tipo LSD parecen carecer de acciones reforzadoras en otras especies. En la especie humana, en general, no ocasionan patrones de uso continuado durante períodos prolongados; la más común consiste en consumos esporádicos, separados por intervalos de semanas o meses, en los que se fuma cannabis con relativa frecuencia. El cese del consumo de alucinógenos no produce sintomatología de abstinencia.

8.2. Otros alucinógenos

El estudio de los alucinógenos no siempre es sencillo; frecuentemente, se trata de brebajes o extractos obtenidos de plantas u hongos, cuya ingesta comporta el análisis simultáneo de varios principios farmacológicos con acciones distintas entre sí.

Los *alucinógenos clásicos* son los que poseen acciones similares a las descritas para el LSD; se caracterizan porque se fijan a los receptores 5HT2 y son identificados por los animales entrenados a discriminar la **DOM** (dimetoximetanfetamina o STP). Entre estos destacan: la **mescalina,** alcaloide principal del cactus peyote; diversos derivados anfetamínicos (como la **PMA,** los isómeros de la **DMA** y la propia **DOM**); la **psilocibina** y la **psilocina,** principios activos de diversos hongos del género *Psylocibe, Stropharia* y *Paneolus;* la **bufotenina,** que se obtiene de la piel del sapo; derivados de la triptamina (como la **DMT** y la **DET**); los alcaloides de la *Peganum harmala,* que por su acción IMAOA potencian a la DMT presente en las bebidas sudamericanas llamadas ayahuasca; y la ibogaína, postulada como útil para tratar diversos trastornos adictivos. Las metilenodioxianfetaminas (v. apartado II, 5.2) y los derivados del cannabis (v. apartado II, 9) tienen acciones en gran parte similares a las descritas.

Los *alucinógenos delirantes* poseen propiedades antimuscarínicas son capaces de producir estados delirantes, caracterizados por gran confusión y la incapacidad de controlar las propias acciones. Además de la **atropina** y la **escopolamina,** estos estados son producidos por antihistamínicos (como difenhidramina y dimenhidrinato), la nicotina a dosis altas (como la que se encuentra en el tabaco no curado) y los extractos de diversas plantas utilizadas por las brujas europeas (como *Atropa belladona, Datura stramonium, Hyoscyamus niger*), así como la mandrágora y la nuez moscada.

Los *alucinógenos disociativos* corresponden a dos moléculas, relacionadas estructuralmente, destacan en este grupo: ketamina y fenciclidina.

La **ketamina** (K, Special K) fue diseñada para anestesia humana (v. cap. 28), y se ha iniciado su empleo en ciertos casos de depresión (v. cap. 32, apartado IV). Pertenece a los anestésicos disociativos, que separan sensación de percepción. La presentación habitual es en líquido, que se traga o se inyecta por vía intramuscular, aunque también existe en polvo, que suele ser esnifado, o pastillas. Actúa primariamente como antagonista no competitivo del receptor NMDA; inhibe también la NO-sintasa; a dosis muy altas se fija a los receptores opioides μ y κ. A dosis recreativas produce sensación de soñar, que se acompaña de adormecimiento de las extremidades. Dosis más altas, además de hipertensión reversible, producen efectos alucinógenos y pueden llevar al usuario a sentirse muy lejos de su cuerpo; esta experiencia de disociación, que se acompaña de inmovilidad, no siempre es vivida como positiva y suele denominarse «entrar en un agujero K». Presenta un relativo amplio margen de seguridad. A dosis altas deprime la conciencia y la respiración, pudiendo causar náuseas y vómitos. Por la acción analgésica que posee pueden producirse lesiones involuntarias durante su consumo. Su uso crónico puede precipitar trastornos psiquiátricos. Da lugar a patrones compulsivos de autoadministración.

La **fenciclidina** (PCP, polvo de ángel) se inyecta por vía intravenosa, se fuma o se ingiere por vía oral. Se usa irregularmente, aunque existe un pequeño porcentaje de consumidores diarios. La PCP se fija con alta afinidad a unos lugares situados en el canal del receptor tipo NMDA, bloqueándolos (v. caps. 3 y 25); también presenta la misma acción en receptores nicotínicos. A dosis bajas produce euforia, locuacidad y farfulleo, ataxia, náuseas, vértigo, nistagmo, debilidad y movimientos estereotipados. Es frecuente la aparición de episodios confusionales y agresivos transitorios (con agitación psicomotora, beligerancia e impulsividad). Mayores dosis provocan cambios en la percepción, desorganización del pensamiento y sensaciones de irrealidad. Dosis aún más altas producen analgesia, amnesia y coma. La intoxicación grave es potencialmente mortal, y en ella puede observarse hiperpirexia, rigidez muscular, convulsiones, hipertensión muy grave, hemorragia intracerebral y depresión respiratoria; se trata sintomáticamente. Al igual que los alucinógenos, puede producir psicosis tóxicas, siendo las reacciones adversas psiquiátricas más frecuentes en individuos con trastornos mentales previos.

9. Cannabis

El uso de derivados de la planta del cáñamo (*Cannabis sativa* en sus variedades india y americana) como sustancias embriagantes se remonta a la antigüedad. Su consumo recreativo ha aumentado en los últimos años. Habitualmente, los derivados del cannabis se fuman, pero pueden ser consumidos por vía oral, mezclados con té, sopas, pasteles u otras comidas. La preparación cannábica más popular es el *hachís,* exudado resinoso de la planta presentado en pastillas de consistencia pétrea, que se consume deshecho al calor y mezclado con tabaco rubio (porro). La *marihuana* es una

preparación triturada y seca de las flores, hojas y pequeños tallos de la planta, que se fuma directamente en forma de cigarrillos.

9.1. Características farmacológicas

La planta sintetiza gran cantidad de productos químicos, de los que más de 60 son cannabinoides. El **Δ^9-tetrahidrocannabinol** (Δ^9-THC) es responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos (fig. 33-8). Los efectos y propiedades de los derivados del cannabis dependen de la distinta proporción de cannabinoides en las preparaciones, siendo generalmente más concentrado el hachís que la marihuana. Tras inhalar el humo de un cigarrillo de hachís o de marihuana, los efectos son inmediatos, su máximo es a los 20-30 min y pueden durar 2-3 h. Por vía oral, los efectos son más diferidos, más prolongados y menos intensos (en parte por un fenómeno de primer paso), siendo cualitativamente distintos.

El consumo de cannabis produce un estado de relajación y bienestar eufórico. Al igual que ocurre con el alcohol y los hipnosedantes, cuando se consume en solitario predominan los efectos depresores, como la apatía y la somnolencia; pero, en un ambiente social apropiado, el efecto eufórico puede manifestarse como logorrea, gregarismo y aparente hilaridad. Se producen cambios en la percepción subjetiva del tiempo, que parece transcurrir lentamente, así como en la esfera de lo visual. A veces se producen alucinaciones auditivas, visuales o táctiles en las que el juicio de realidad se mantiene intacto. Se pierde la capacidad para realizar pequeñas tareas que requieran cierto número de procesos y aparecen trastornos en la capacidad de concentración y en la memoria inmediata. Los efectos agudos se diferencian de los de una borrachera alcohólica en los cambios que aparecen sobre la percepción, pero al final la intoxicación termina con sedación, letargia y somnolencia.

Los cannabinoides alteran la coordinación motora, aumentan el apetito y producen taquicardia e inyección conjuntival. Puede observarse también ptosis palpebral, cierta amimia, sequedad de boca e inhibición de la sudación.

El Δ^9-THC y los diversos cannabinoides actúan a través de receptores específicos GPCR; las acciones farmacológicas importantes de los cannabinoides, sobre todo las centrales, parecen estar mediadas exclusivamente por el receptor CB1 presente en diversas áreas cerebrales (v. cap. 25, apartado V, 4). Desaparecen con rapidez del plasma y del cerebro pero, al ser muy liposolubles, tienden a acumularse en el tejido adiposo, eliminándose lentamente del organismo. Por ello, es posible detectarlos en orina varias semanas después de su consumo. El Δ^9-THC se metaboliza principalmente en el sistema microsómico hepático, originando gran variedad de metabolitos. Entre ellos destacan el 11-hidroxi-THC, con actividad semejante a su precursor, y el 9-carboxi-THC, que se elimina en su mayor parte en la orina y se utiliza como marcador biológico del consumo de cannabinoides. La mayoría de los metabolitos se eliminan por las heces.

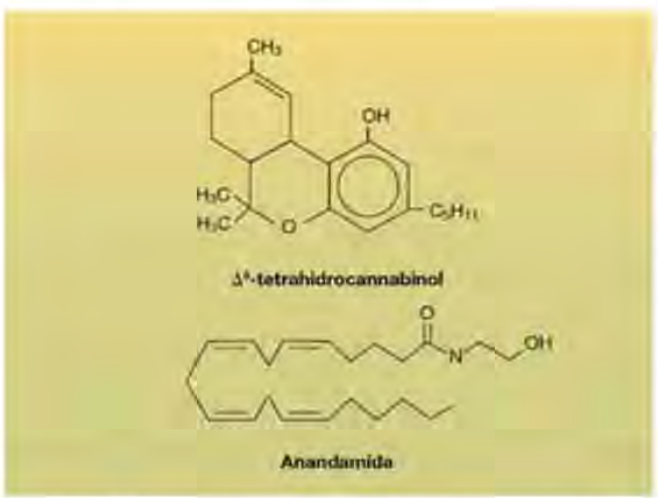


Figura 33-8 Estructura química del Δ^9-tetrahidrocannabinol y de la anandamida (ligando endógeno del receptor cannabinoide).

9.2. Dependencia

Las expectativas de tipo cognitivo contribuyen enormemente a los efectos subjetivos; por ello, un consumidor experimentado puede percibir efectos con pequeñas dosis, siendo capaz, además, de ejercer un cierto control de la intoxicación. Al igual que en el caso del alcohol, la mayoría de los consumidores regulares de derivados del cannabis no son dependientes, por lo que suelen ser capaces de abandonar el consumo; no obstante, un pequeño porcentaje de consumidores regulares (en torno al 10%, dependiendo del patrón de consumo) desarrollan un trastorno adictivo, pudiendo requerir ayuda profesional. Las demandas de tratamiento de dependencia cannábica suponen el 10-15% de todas las demandas de sustancias ilegales en España y el 75-80% de las demandas de menores de 18 años.

En general, se desarrolla tolerancia a la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides; suele ser cruzada, en parte, con el alcohol y otros depresores centrales, pero no con la LSD. La deprivación de cannabinoides rara vez produce sintomatología; cuando lo hace, es en grandes consumidores y suele ser poco intensa y relativamente inespecífica: irritabilidad, alteraciones del sueño y temblor, remedando en cierta forma a la abstinencia benzodiazepínica.

9.3. Toxicidad

El índice terapéutico de las preparaciones de cannabis es muy alto; de hecho, no se han descrito muertes atribuibles inequívocamente a sobredosis. Sin embargo, al producir incoordinación motora y sedación, su consumo puede alterar la conducción de vehículos; esto ocurre especialmente cuando se asocia con otros depresores centrales, como el alcohol, lo cual no es infrecuente, ya que así se aumenta la sensación de intoxicación de ambas sustancias.

La principal toxicidad cannábica es la psiquiátrica. Su consumo puede precipitar, aun en ausencia de psicopatología previa, ataques de pánico; un 20-25% de los usuarios refieren sintomatología ansiosa; estas reacciones son más frecuentes por vía oral y en consumidores no experimentados. Aunque no es frecuente, un único consumo, en ocasiones el primero, puede inducir una psicosis aguda tóxica transitoria, caracterizada por la presencia de alucinaciones paranoides con juicio de realidad intacto. Aunque se han descrito, es raro que los consumidores puros de cannabis presenten *flashbacks*. El riesgo de padecer un trastorno psicótico permanente es 2-3 veces mayor en quienes consumen regularmente cannabis: no está definida la causalidad de esta asociación. Existe cada vez mayor evidencia, aún no inequívoca, de que el consumo de cannabis —especialmente si es intenso y de comienzo temprano— puede dar lugar a un deterioro neuropsicológico duradero.

El consumo crónico da lugar también a toxicidad respiratoria, con una mayor frecuencia de bronquitis, asma y enfisema; a la toxicidad del humo del cannabis (las inspiraciones suelen ser prolongadas y profundas) se suma la del tabaco. El consumo de cannabis durante el embarazo aumenta el riesgo de dar a luz niños de bajo peso; quizás aumente también el riesgo de prematuridad.

9.4. Utilidad terapéutica

Existen tres indicaciones terapéuticas para los derivados cannabinoides, en ninguna de las cuales son primera elección: *1)* como antieméticos en el tratamiento combinado de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica (v. cap. 43, apartado IV, B, 5); *2)* en el síndrome caquectizante asociado al sida *(AIDS-wasting syndrome)*, por el aumento del apetito y por

la disminución de las náuseas que producen, y *3)* para el tratamiento del dolor neuropático de diverso origen, también en el de la esclerosis múltiple, en donde puede presentar la ventaja adicional de tener propiedades antiespásticas. Otras acciones con posible utilidad terapéutica serían la estimulación del apetito, la analgesia y la disminución de la presión intraocular. El mayor obstáculo al empleo terapéutico de los cannabinoides es su falta de especificidad: la aparición de vértigo, confusión, adormecimiento y euforia limita a menudo la actividad normal tras su empleo; se está intentando evitarlo mediante el desarrollo de parches de liberación retardada y mediante la síntesis de agonistas y antagonistas más selectivos.

Entre los preparados disponibles se encuentran el **dronabinol** (forma sintética del Δ^9-THC), la **nabilona** (análogo de los cannabinoides) y el **sativex**, que es un extracto de *Cannabis sativa* que contiene THC y cannabidiol (CBD): el THC activa receptores CB1 y CB2 (v. cap. 25), mientras que el CBD puede potenciar los efectos de THC y modular el receptor TRPV1 (receptor vaniloide: v. cap. 3); el sativex se emplea como *spray* sublingual y orofaríngeo. Las características farmacocinéticas de los preparados del cannabis disponibles distan de ser las idóneas. Por ello, se ha postulado que la administración de derivados del cannabis con mejor perfil farmacocinético (p. ej., fumar marihuana) podría aportar mejoras terapéuticas. Es una hipótesis coherente, pero no ha podido ser comprobada mediante ensayos controlados.

BIBLIOGRAFÍA

Amato L, Davoli M, Vecchi S, Ali R, Farrell M, Faggiano F, et al. Cochrane systematic reviews in the field of addiction: what's there and what should be. Drug Alcohol Depend 2011;113:96-103.

Condon TP, Jacobs P, Tai B, Pintello D, Miner L, Elcano JC. Patient relapse in the context of drug abuse treatment. J Addict Med 2011;5:157-62.

Edens E, Massa A, Petrakis I. Novel pharmacological approaches to drug abuse treatment. Curr Top Behav Neurosci 2010;3:343-86.

Fortuna JL, Smelson DA. The phenomenon of drug craving. J Psychoactive Drugs 2008;40:255-61.

Galanter M, Kleber HD. The American Pychiatric Publishing Textbook of substance abuse treatment. Washington DC: APA; 2008.

Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human Imaging. Neuropsychopharmacol Rev 2010;35:4-26.

Henningfield JE, London ED, Pogun S. Nicotine psychopharmacology. Heilderberg: Springer Verlag; 2009.

Johannessen-Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs 2008;22:27-47.

Jupp B, Lawrence AJ. New horizons for therapeutics in drug and alcohol abuse. Pharmacol Ther 2010;125:138-68.

Kampman KM. What's new in the treatment of cocaine addiction? Curr Psychiatry Rep 2010;12:441-7.

Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. CNS Drugs 2007;21:213-37.

Khokhar JY, Ferguson CS, Zhu AZ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of drug dependence: role of gene variations in susceptibility and treatment. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010;50:39-61.

Latt N, Conigrave K, Saunders JB, Marshall EJ, Nutt D. Addiction medicine. Oxford specialist handbooks, Oxford: OUP; 2009;.

Le Moal M. Drug abuse: vulnerability and transition to addiction. Pharmacopsychiatry 2009;42(S1):42-55.

Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias. Madrid: Panamericana; 2009.

Milton AL, Everitt BJ. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. Neurosci Biobehav Rev 2012;36:1119-39.

ÓBrien CP. Addiction and dependence in DSM-V. Addiction 2011;106:866-7.

Olsen CM. Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions. Neuropharmacology 2011;61:1109-22.

Panlilio LV, Goldberg SR. Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. Addiction 2007;102:1863-70.

Pérez de los Cobos JC, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G. Tratado SET de trastornos adictivos. Madrid: Panamericana; 2006.

Ruiz P, Strain E. Substance abuse: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Shen XY, Orson FM, Kosten TR. Vaccines against drug abuse. Clin Pharmacol Ther 2012;91:60-70.

Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. Clin Psychol Rev 2010;30:155-66.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2012;52:321-36.

West R. Theory of addiction. Oxford: Blackwell Press; 2006.

Wikipedia contributors. Amphetamine. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Amphetamine&oldid=516659023. Acceso: 11 de octubre, 2012.

Wikipedia contributors. Caffeine. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Caffeine&oldid=516684549. Acceso: 11 de octubre, 2012.

Wikipedia contributors. Hallucinogen. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hallucinogen&oldid=516768235. Acceso: 11 de octubre, 2012.

Wikipedia contributors. Inhalant abuse. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhalant_abuse&oldid=516832460. Accessed October 11, 2012.

Wikipedia contributors. Khat. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Khat&oldid=517043862. Acceso: 11 de octubre, 2012.

Wikipedia contributors. MDMA. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=MDMA&oldid=516916924 Acceso: 11 de octubre, 2012.

Capítulo 34

Farmacología de las demencias y las conductas anormales

J. Jordán, P. Abizanda, M.F. Galindo y J. Flórez

La demencia es un síndrome adquirido que se caracteriza por la presencia de deterioro de las funciones cerebrales superiores o cognitivas, por causas de evolución biológica o patológica. Muestra una evolución progresiva y es producida por lesiones orgánicas del cerebro que afectan a su funcionamiento de manera más bien generalizada. Entre ellas, se incluyen enfermedades degenerativas de etiología diversa donde predomina la enfermedad de Alzheimer, por su frecuencia, enfermedades vasculares, enfermedades infecciosas, etc. Por su especial importancia, el capítulo se centrará de forma preferente en la enfermedad de Alzheimer.

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta de manera exponencial a medida que la población envejece. Entre los individuos de la población de 65 a 69 años, está afectado un 3%; un 6% entre los de 70 y 74 años; un 12% entre los de 75 y 79 años; un 24% entre los de 80 y 84 años y más del 45% entre los de 85 y 89 años.

I. Farmacología de las demencias

A. Enfermedad de Alzheimer

1. Bases patogénicas y clínicas

La enfermedad de Alzheimer se manifiesta por un conjunto de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que afectan a tres áreas fundamentales: *a)* la capacidad cognitiva; *b)* los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, y *c)* las actividades de la vida diaria. Los síntomas de conducta más importantes son la apatía, la depresión, las conductas motoras sin finalidad, la alteración del sueño, la agitación, la ansiedad, la irritabilidad, la desinhibición y agresividad, el pensamiento delusorio y las alucinaciones. Junto con ello se produce una pérdida progresiva de la memoria, la atención, la capacidad comunicativa (lenguaje y habla), la orientación visoespacial y el ejercicio de funciones ejecutivas.

El único diagnóstico que nos permite asegurar que un paciente presenta definitivamente la enfermedad de Alzheimer es el diagnóstico neuropatológico *post mortem*, que evidencia la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en determinadas áreas del cerebro. Por ello, la exactitud diagnóstica requiere la evaluación anatomopatológica que demuestra: *a)* la pérdida neuronal progresiva en áreas cada vez más extensas del cerebro; *b)* la presencia de *placas seniles*, depósitos extracelulares que contienen filamentos de la proteína *β-amiloide* (Aβ), una proteína producida por la acción hidrolizante de β y γ-secretasas sobre la proteína precursora de β-amiloide o APP (fig. 34-1), y *c)* los ovillos o *acumulaciones neurofibrilares*, formados intraneuronalmente a partir de diversas proteínas, entre las que se encuentra la proteína *tau* en su forma hiperfosforilada.

En la patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer destaca el papel fundamental, aunque no único, que tiene la presencia de la proteína Aβ. En condiciones fisiológicas la APP es procesada por dos proteasas (v. fig. 34-1): primero por una α-secretasa, originando α-APP y un fragmento C-terminal asociado a membrana con 83 residuos, el C-83. Este péptido es posteriormente procesado por la γ-secretasa, dando origen a la formación de p3, el cual es soluble, por lo que recibe el nombre de vía no amiloidogénica. En condiciones patológicas como las que se observan en la enfermedad de Alzheimer, la APP es inicialmente hidrolizada por una β-secretasa (también llamada BACE2, memapsina 2 o ASP-2) en un lugar que está justo fuera de la membrana, originando β-APP y un fragmento C-terminal de 99 residuos asociado a la membrana, el C-99. Posteriormente actúa la γ-secretasa que hidroliza el residuo en medio del dominio transmembrana para originar la formación de péptidos de $A\beta_{42}$ y $A\beta_{40}$ capaces de formar agregados insolubles (vía amiloidogénica).

En la enfermedad de Alzheimer son muchos los tipos de neuronas que sufren una evolución degenerativa pero, al menos inicialmente, destaca la degeneración de neuronas colinérgicas cuya intensidad suele guardar relación con la presencia de placas y acumulaciones en el hipocampo y en la corteza cerebral. Los núcleos telencefálicos de la base (núcleo de Meynert, núcleo del septo) ricos en neuronas colinérgicas (v. cap. 25, apartado II, 1; fig. 25-1), son afectados en los estadios más tempranos de la enfermedad. La consecuencia es una reducción de la actividad colinérgica global, a la que se atribuye parte del déficit cognitivo y funcional. La función colinérgica cerebral exige la activación de receptores colinérgicos tanto muscarínicos como nicotínicos. Sin embargo, son cada vez más significativos los trabajos que muestran cómo incrementos sutiles e iniciales de formas solubles, oligoméricas e intraneuronales, de proteína Aβ alteran la transmisión sináptica y podrían constituirse en los primeros elementos responsables de la disfunción cerebral inicial, aun antes de establecerse la degeneración de neuronas colinérgicas.

2. Estrategias terapéuticas

El tratamiento farmacológico presenta cuatro objetivos: retrasar el deterioro, mantener las funciones conservadas, recuperar alguna de las funciones perdidas y mejorar la calidad de vida del paciente. Para ello se plantea una triple estrategia terapéutica: sintomática, etiopatogénica e inmunoterapéutica.

La estrategia sintomática está basada en el mantenimiento o la recuperación de los neurotransmisores deficitarios, en especial la acetilcolina, o en la modulación de neurotransmisores potencialmente excitotóxicos, como puede ser el exceso de glutamato. La etiopatogénica consiste en el bloqueo de las cadenas bioquímicas que originan los presuntos principios lesivos de las neuronas (síntesis de Aβ, proteína tau), o en la protección o prevención de los procesos degenerativos como la pérdida del número de neuronas. La estrategia inmunoterapéutica consiste en la elaboración de vacunas

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

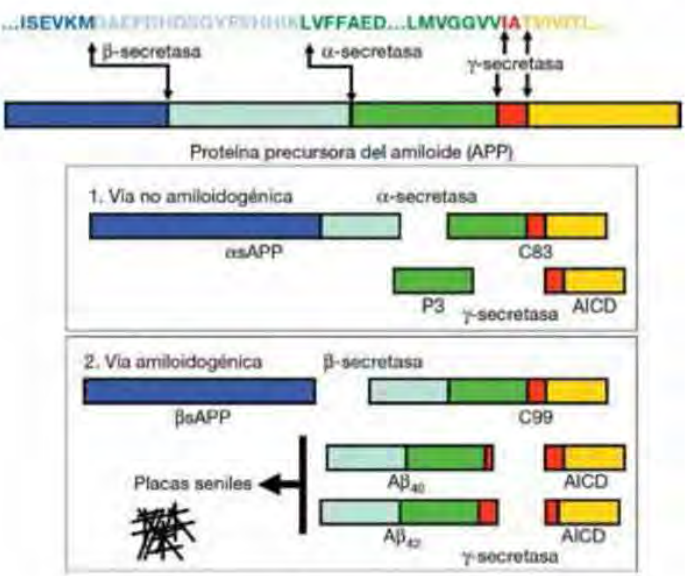


Figura 34-1 Procesamiento proteolítico de la proteína precursora de β-amiloide (APP) por las secretasas. AICD: *β-APP intracellular cytoplasmic domain*.

dirigidas contra proteínas esenciales para la iniciación y progresión de la enfermedad. De las tres estrategias, la única viable en la actualidad es la sintomática, aunque las otras dos se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos.

3. Fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)

Superada la **tacrina,** primer IACE con efectos clínicamente demostrables pero con abundante hepatotoxicidad, disponemos de: **donepezilo** (piperidina), **galantamina** (alcaloide fenantrénico) y **rivastigmina** (carbamato) (fig. 34-2).

3.1. Mecanismo general de acción y eficacia clínica

La acetilcolina es hidrolizada e inactivada por la acetilcolinesterasa (ACE) y por la butirilcolinesterasa (BuCE) en la hendidura sináptica (v. cap. 14, apartado I, 6). Ambas colinesterasas presentan diferencias entre ellas: en el cerebro, la ACE es 10 veces más abundante que la BuCE; en los tejidos periféricos es la segunda más abundante. Se diferencian en la localización: la ACE tiende a localizarse en la sinapsis colinérgica, donde hidroliza la acetilcolina recién liberada por la terminación presináptica, mientras que la BuCE se localiza extrasinápticamente, especialmente en las células gliales, el plasma y el líquido intersticial.

La actividad BuCE en el cerebro aumenta conforme progresa la gravedad de la patología de la EA, llegando a afirmarse que en estadios avanzados de la enfermedad, la BuCE sería la principal enzima hidrolizante de la acetilcolina. De hecho, existe una variante alélica de la BuCE (variante K) que se caracteriza por reducir los niveles de la enzima, por lo que, al disponer de menor actividad colinesterásica, los pacientes con la variante K tendrían una velocidad más lenta de deterioro.

La ACE contiene dos sitios de fijación para la acetilcolina: el aniónico, al que se fija el grupo amonio cuaternario de la acetilcolina, y el esterático o catalítico, que hidroliza el enlace éster y separa el radical acetilo. El donepezilo y la galantamina se fijan al sitio aniónico mediante una unión fácilmente reversible, mientras que la rivastigmina, debido a su unión seudoirreversible, actúa en el sitio esterático y se disocia lentamente. La unión de estos fármacos a la enzima la incapacita para fijar la acetilcolina e impide su inactivación por hidrólisis del neurotransmisor, aumentando localmente su concentración. La selectividad de los fármacos por ACE y BuCE es diferente. El donepezilo es más de 1.000 veces más selectivo por la ACE que por la

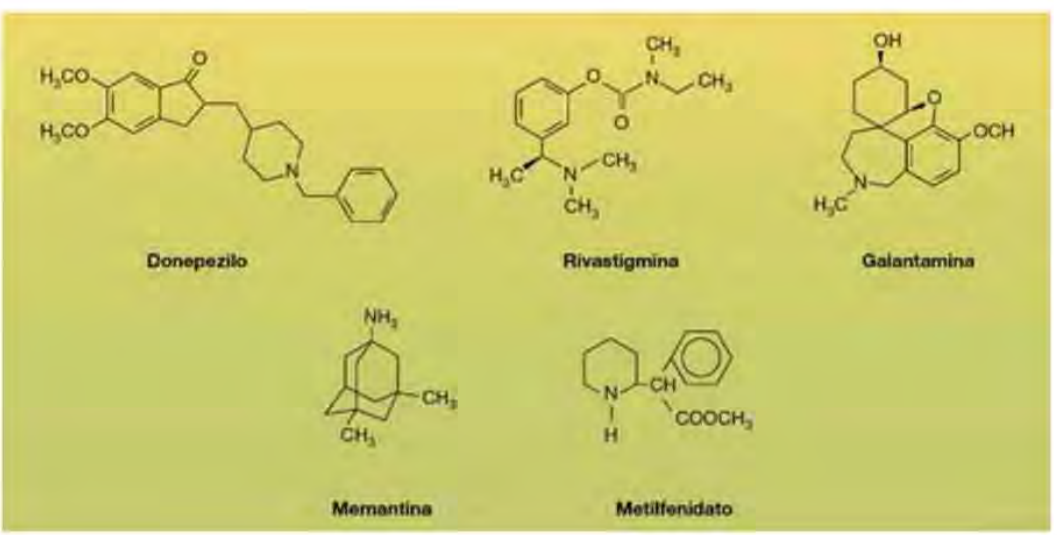


Figura 34-2 Estructura química de fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer, demencias y conductas anormales.

BuCE, la galantamina lo es 50 veces más, mientras que la rivastigmina muestra similar afinidad por ambas. Dada la abundancia de BuCE en los tejidos periféricos, es posible que su inhibición sea responsable de un mayor número de reacciones adversas colinérgicas observadas.

La galantamina, además de su acción inhibidora sobre la ACE, puede provocar cambios alostéricos en receptores nicotínicos, presinápticos y postsinápticos, potenciando de ese modo la acción de la acetilcolina. Por otro lado, los diversos inhibidores pueden incrementar el número de receptores nicotínicos, y este hecho puede guardar relación con su capacidad para incrementar la potenciación a largo plazo en las sinapsis. Este hecho abriría una posibilidad de que los IACE mejoren aspectos cognitivos en situaciones de discapacidad intelectual.

Los análisis de los ensayos doble ciego en pacientes aleatorizados y con control de placebo demuestran que los IACE mejoran la función cognitiva, las actividades de la vida diaria, la conducta y el estado clínico global en grado moderado de los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Pese a las diferencias descritas entre los diversos IACE, los estudios de metaanálisis no aprecian diferencias clínicamente relevantes entre ellos para el tratamiento inicial de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado que en determinados individuos un inhibidor puede ser más eficaz que otro, y que en algunos el fracaso de un fármaco pueda ser seguido por el beneficio de otro. Es necesario un período de estabilización de unos 3 meses para desarrollar un cierto grado de tolerabilidad y minimizar las reacciones adversas. En la actualidad, la mejoría, o no agravamiento, de la enfermedad puede durar en algunos pacientes más de 2 años. Esta mejoría de las manifestaciones conductuales puede repercutir en una reducción de la administración de psicofármacos diversos (neurolépticos, ansiolíticos) utilizados para aliviarlas.

No existen datos sobre qué pacientes van a responder y cuáles no a los fármacos IACE. El «número necesario para tratar» (NNT, v. cap. 7, II, 3) para obtener una respuesta global es 12 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9 a 16), para una mejoría cognitiva de 10 (IC del 95%, 8 a 15) y el «número para causar daño» (NNH) es 12 (IC del 95%, 10 a 18).

3.2. Características farmacocinéticas

En la tabla 34-1 se exponen los datos farmacocinéticos más importantes. Todos los IACE se absorben muy bien por vía oral. El donepezilo es ampliamente metabolizado por CYP2A6 y CYP3A4; su metabolito desmetilado (11% del total) posee similar actividad farmacológica. Por la orina se elimina en forma inalterada en un 17%. La $t_{1/2}$ es de 70 h y, tras la suspensión del fármaco, él y sus metabolitos permanecen más de 10 días. La rivastigmina se absorbe con rapidez presentando una biodisponibilidad del 36% a la dosis de 3 mg y del 60% a la de 6 mg. A pesar de presentar una $t_{1/2}$ corta, con valores plasmáticos comprendidos entre 1 y 2 h y en líquido cefalorraquídeo inferiores (0,35-2,95 h), su efecto permanece durante unas 10 h, ya que inactiva de forma irreversible a la ACE, por lo que puede ser administrada dos veces al día. Se transforma en un metabolito activo descarbamilado, el NAP 226-90; en su metabolización no intervienen citocromos.

La galantamina tiene una alta biodisponibilidad. Su $t_{1/2}$ es de 7-8 h. Es metabolizada abundantemente por CYP2D6 hasta O-desmetilgalantamina y en menor grado por CYP3A4 generando N-óxido-galantamina. El 18-22% de la galantamina administrada se excreta por orina sin modificar, por lo que su aclaramiento renal disminuye en la insuficiencia renal. Se utiliza una formulación de galantamina SR que permite administrarla una vez al día.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

Los IACE son bastante bien tolerados, pero hay casos relativamente frecuentes de abandono del tratamiento por intolerancia. La mayoría de las reacciones adversas se deben al incremento de actividad colinérgica, tanto central como periférica. Destacan las náuseas, los vómitos y la diarrea y, en menor grado, mareos, dolor abdominal, anorexia, mialgias y bradiarritmias. La incidencia e intensidad de estas reacciones son variables porque dependen, en buena parte, de la dosis, de la sensibilidad del paciente y de la intensidad o el

Tabla 34-1 Características farmacológicas de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de la memantina

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Diana farmacológica	ACE	ACE y BuCE	ACE, receptor nicotínico	Receptor NMDA
Tipo de unión	No competitivo	Seudorreversible	Competitivo	No competitivo
	Reversible		Reversible	Reversible
Biodisponibilidad (%)	100	40	88	100
$T_{máx}$ (h)	3-4	1	1	3-8
VD (L/kg)	17,1	1,8-2,7	2-3	10
Paso barrera hematoencefálica	Sí	Sí	Sí	Sí
Unión a proteínas (%)	95	40	18	45
Metabolización	CYP2D6, CYP3A4	Hidrólisis, excreción renal	CYP2D6	Hidroxilación, excreción renal
			Excreción renal	
Semivida (h)	70	1-2	7-8	60-100
Dosis (mg/día)	5-10	4-12	8-16	5-20
Dosis diarias	1	2	2	1-2

ACE: acetilcolinesterasa; BuCE: butirilcolinesterasa.

vigor con que se inicia el tratamiento. Por ello, es recomendable iniciar la dosificación poco a poco, porque puede desarrollarse lentamente la tolerancia a algunas de estas reacciones. De hecho, los efectos secundarios de los IACE suelen aparecer en la fase inicial de adaptación, y no cuando ya está establecida una dosis estable y mantenida. Debido a la acción colinomimética, se desaconseja su uso en casos de úlcera gastrointestinal activa, EPOC, asma y trastornos evidentes en la conducción cardíaca.

El donepezilo puede producir síntomas extrapiramidales si se combina con risperidona; su coadministración con inhibidores de CYP3A4 como la paroxetina, el ketoconazol y la eritromicina, podría aumentar la biodisponibilidad y elevar el riesgo de toxicidad. Paroxetina, ketoconazol y eritromicina pueden aumentar la biodisponibilidad de la galantamina por inhibir su metabolismo.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Los IACE mejoran en conjunto el cuadro de la enfermedad de Alzheimer a corto plazo, aunque no hay datos fehacientes de que alteren el desarrollo progresivo de la neurodegeneración. La eficacia se aprecia en los casos leves o moderados con repercusión positiva en el área cognitiva, en el comportamiento y en las habilidades de la vida diaria. Sin embargo, el grado de respuesta es muy versátil en cada una de estas variables, así como en la respuesta global del paciente. Los estudios a medio plazo parecen demostrar una cierta estabilidad de la eficacia. Si no es útil uno de los fármacos, puede cambiarse a otro y mejorar la respuesta. El tratamiento puede perder eficacia a largo plazo (3 o 4 años). Es posible asociar IACE con memantina (v. más adelante); puesto que actúan por mecanismos diferentes, pueden ejercer acciones sinérgicas.

Las dosis recomendadas se detallan en la tabla 34-1. Se consideran dosis equiparables las siguientes: 10 mg/día una vez al día para el donepezilo, 24 mg/día una vez al día para la galantamina y 6-12 mg/día vía oral divididas en dos dosis o 9,5 mg/día vía transdérmica para la rivastigmina. Estas dosis han sido escogidas para equilibrar los efectos beneficiosos y los adversos. Es conveniente empezar con la dosis diaria más baja de las señaladas, repartida en el número de tomas que se indica, mantenerla así durante unas 4 semanas, e incrementarla después de acuerdo con su eficacia y con la tolerancia del paciente.

Disponemos de presentaciones bucodispersables (Flas y láminas) de donepezilo, de un parche transdérmico de rivastigmina que libera 9,5 mg/24 h y de cápsulas de liberación controlada para la galantamina.

La rivastigmina puede también emplearse en demencias con parkinsonismo asociado (demencia con cuerpos de Lewy o asociada a enfermedad de Parkinson), y la galantamina en demencias mixtas (enfermedad de Alzheimer con enfermedad vasculocerebral).

4. Modulador de glutamato: memantina

4.1. Mecanismo de acción y eficacia clínica

La memantina, 1-amino-3,5-dimetil-clorhidrato de amantadina (v. fig. 34-2), se caracteriza por ejercer un bloqueo no competitivo y fácilmente reversible del receptor glutamatérgico de N-metil-D-aspartato (NMDA). Algunos datos indican que los niveles de glutamato en el SNC de los pacientes con enfermedad de Alzheimer están disminuidos, lo que contribuye a aumentar la gravedad del deterioro cognitivo y funcional. Pero por otra parte, se piensa también que el incremento de actividad de este aminoácido excitador en algunos sistemas desempeña un cierto papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, al activar cascadas de excitotoxicidad como consecuencia de la entrada excesiva de Ca^{2+} en las neuronas. Se trata, pues, de conseguir una cierta activación glutamatérgica sin que se produzca excitotoxicidad; es decir, mantener la actividad glutamatérgica imprescindible para que se mantenga una actividad cerebral normal y no suprimirla de forma completa. Ese es el papel que cumple un agonista parcial con baja afinidad por el receptor NMDA, de forma que, sin interferir las acciones fisiológicas del neurotransmisor en los procesos de memoria y aprendizaje, pueda contrarrestar la neurotoxicidad del glutamato.

La memantina se comporta como agonista parcial no competitivo con baja a moderada afinidad por los receptores NMDA (tipos NR2A, NR2B y NR2C). Su peculiaridad parece estribar en su capacidad para bloquear y desbloquear los canales del receptor NMDA una vez abiertos por el agonista, con una cinética doble-exponencial, dependiendo de su concentración en la biofase, debido a su elevada dependencia del voltaje, y una cinética *on/off* del receptor relativamente rápida sin evitar la activación fisiológica del receptor de NMDA.

La memantina no se fija al sitio de unión del glutamato en el receptor NMDA, sino que bloquea el canal cuando ya está abierto mediante unión a un lugar de fijación cercano al del Mg^{2+}, produciendo una inhibición de la entrada de Ca^{2+} de naturaleza dependiente de voltaje. Es decir, el canal debe ser activado —abierto— previamente para que el fármaco se pueda fijar, y así bloquee la corriente. Esto requiere una cierta actividad glutamatérgica para que ejerza su acción. A diferencia del Mg^{2+}, la memantina bloquea también el canal NMDA durante la hiperactivación patológica del receptor asociada a aumentos tónicos moderados (micromolares) de la concentración de glutamato. La memantina tiene una afinidad por el receptor NMDA (>500 nanomolar) que es inferior a la de otros antagonistas como el MK-801 que llegan a perturbar la plasticidad sináptica. Su rápida cinética garantiza que el 15-20% de los canales se mantengan abiertos y disponibles para la activación fisiológica. En consecuencia, se inhibe la entrada de Ca^{2+} durante la activación tónica patológica, mientras que se permite la transmisión de señales fisiológicas y el aprendizaje normal. Así es como se diferencia de los antagonistas clásicos que perturban gravemente la actividad glutamatérgica ordinaria. En diversos modelos experimentales se ha demostrado su acción neuroprotectora.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe de manera completa en el tubo digestivo (v. tabla 34-1). Presenta un $t_{máx}$ de 3-6 h y una unión a proteínas plasmáticas de un 45%, con un volumen de distribución de 10 L y una $t_{1/2}$ de 60-100 h, por lo que tarda unos 21 días en alcanzar la concentración en fase estacionaria. Atraviesa la BHE y alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que son un 20-50% menor que las plasmáticas. Se eliminan por la orina tanto la forma activa (50%) como sus metabolitos inactivos hidroxilados, por lo que no se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave. La eliminación renal puede ser aumentada por acidificación de la orina, y disminuida por fármacos que comparten el mismo sistema de transporte catiónico renal (cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina y nicotina).

4.3. Reacciones adversas e interacciones

Son difícilmente valorables debido a que pueden confundirse con las del proceso patológico y no diferenciarse de las producidas por el placebo: alucinaciones, confusión, vértigo y fatiga. Puede producir mareo, estreñimiento y somnolencia. La memantina administrada por vía oral, en monoterapia o añadida a una dosis estable de un IACE, es bien tolerada durante un período de hasta 52 semanas. Por su mecanismo de acción, la memantina puede incrementar los efectos de otros fármacos como la L-dopa, algunos agonistas dopaminérgicos y de los anticolinérgicos. Además, la memantina puede reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Aunque el uso de la memantina fue aprobado para pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (MMSE < 20 puntos), es también útil en los casos leves-moderados en los que no se toleren los IACE. La memantina modifica generalmente el deterioro

sintomático progresivo del estado global, la capacidad cognitiva, la funcionalidad y la conducta de pacientes tratados durante 12 a 28 semanas. En los pacientes con enfermedad de leve a moderada, los datos son equívocos, aunque los metaanálisis indican un efecto beneficioso sobre el estado global y la capacidad cognitiva.

Se inicia la dosificación con 5 mg/día y se aumenta en 5 mg/día cada semana hasta un máximo de 20 mg/día. La terapia combinada de memantina y un IACE es bien tolerada y puede ser superior al tratamiento en monoterapia, aunque el ensayo clínico DOMINO encontró beneficio por separado de ambos grupos en pacientes con EA moderada a grave, pero no de la terapia combinada.

5. Síntomas conductuales no cognitivos de las demencias

Los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes con demencia son los trastornos afectivos (depresión, ansiedad), psicóticos (delirios, alucinaciones, irritabilidad, agresividad, agitación, conductas motoras sin finalidad), del sueño (alteraciones del sueño REM, insomnio, despertares precoces), de la esfera sexual (celotipias), maniformes (agitación, desinhibición, euforia), apatía y trastornos de la conducta alimentaria (bulimia).

Los síntomas psicóticos se tratan con fármacos neurolépticos, aunque a veces su eficacia es más que dudosa. Así, resulta mejor evitarlos en lo posible en casos leves/moderados, debido al perfil de efectos secundarios y a un aumento leve en el riesgo de ictus y muerte, aunque en casos moderados y graves está indicado su uso evaluando siempre el riesgo-beneficio. En la actualidad se recomienda que se utilicen los neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) por haberse objetivado un pequeño beneficio comparado con placebo, siendo el beneficio similar al de los convencionales o típicos (haloperidol), pero con un perfil de efectos secundarios menor. Las dosis recomendadas en pacientes con demencia son: risperidona (0,25-1 mg/día en toma nocturna o fraccionada cada 12 h), olanzapina (5-10 mg/día) y quetiapina (50-300 mg/día). El haloperidol de reserva para los episodios de delirium agudo, especialmente en medio hospitalario.

Los antidepresivos más indicados por su eficacia clínica y perfil de seguridad son los ISRS (escitalopram, citalopram o sertralina), la venlafaxina y mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos no son recomendables por su importante perfil anticolinérgico que puede agravar el déficit funcional.

Las benzodiazepinas son de elección en los trastornos por ansiedad, aunque deben ser usadas con prudencia por la sedación, reducción del rendimiento cognitivo y confusión. Se emplean solo fármacos de $t_{1/2}$ corta, como lorazepam u oxazepam, en casos de gran ansiedad. En casos de trastornos del sueño el fármaco de primera elección debe ser la trazodona, seguida de los inductores no benzodiazepínicos del sueño, como zolpidem y zopiclona.

En el caso de los síntomas maniformes se han empleado con éxito los fármacos anticonvulsivantes en pequeñas series de pacientes con demencia y agitación, desinhibición o euforia, si bien no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso. Los fármacos más empleados son el ácido valproico, la carbamazepina y la gabapentina.

Los trastornos de la esfera sexual (desinhibición, celotipia, agresiones sexuales) pueden controlarse con antiandrógenos (acetato de ciproterona) o con neurolépticos.

6. Otras estrategias

Los fármacos de los que se dispone actualmente para tratar la enfermedad de Alzheimer son meramente sintomáticos al modular la actividad de neurotransmisores, pero no previenen, modifican o revierten la progresión de la enfermedad, al no tener una base patogénica. La farmacología tiene abiertas dos grandes estrategias: la *neuroprotectora* y la *neurorreparadora*. La primera trata de proteger a la neurona frente a la muerte apoptósica, reduciendo la progresión de la lesión y con ello la pérdida neuronal y de las funciones relacionadas. La neurorreparadora trata de reemplazar a las poblaciones neuronales dañadas o degeneradas mediante diversas técnicas como son el trasplante de neuronas, glía u otro tipo celular; la activación de poblaciones de células precursoras endógenas o de células madre en el SNC adulto mediante el tratamiento con factores de crecimiento que activen rutas de señalización adecuadas que conduzcan a la diferenciación celular.

6.1. Control de la patogenia

El desarrollo de fármacos neuroprotectores se basa en el control de la patogenia molecular de la enfermedad de Alzheimer, especialmente los procesos que regulan los niveles de fosforilación de la proteína tau y la formación de la proteína Aβ. Las terapias emergentes para esta enfermedad están dirigidas a cinco dianas: *a)* la patología amiloide; *b)* la patología tau; *c)* la vía neuroinflamatoria; *d)* la vía de la disfunción mitocondrial, y *e)* otras dianas.

La *estrategia antiamiloide* tiene actualmente tres líneas abiertas: la reducción de la producción de la proteína Aβ, la reducción de la agregación de esta proteína y la facilitación de su aclaramiento. La reducción de la producción de Aβ puede conseguirse mediante la activación de la α-secretasa o la inhibición de β y γ-secretasa. Tras el fracaso del ensayo clínico en fase III del inhibidor de γ-secretasa semagacestat por falta de eficacia y toxicidad cutánea, están en fase precoz de investigación nuevos inhibidores de γ-secretasas de segunda generación que respeten Notch y muestren mayor equilibrio a nivel de SNC.

Sin embargo, la principal línea actual de investigación en este campo es la facilitación del aclaramiento de Aβ mediante la inmunización en sus dos vertientes: la activa con Aβ y la pasiva con anticuerpos. Tras el fracaso de la primera vacuna activa por producir meningoencefalitis, está actualmente en fase I la vacuna CAD106, diseñada para inducir anticuerpos específicos contra la fracción N-terminal de Aβ sin respuesta específica de células T contra Aβ. Otros intentos se han centrado en la administración de copias de ADN que codifican para el Aβ y otros como epítopos de linfocitos T o citocinas que permitan una mejor modulación del sistema inmunitario. La inmunización pasiva resulta más segura al no requerir la respuesta T. Se utilizan anticuerpos fundamentalmente dirigidos contra los epítopos más específicos. Actualmente están en diferentes fases de ensayos clínicos bapineuzumab y solanezumab (fase III), crenezumab y gantenerumab (fase II), habiéndose descartado el ponezumab.

Bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal selectivo para la fracción N-terminal de Aβ que contiene el epítopo de células B, y que en determinadas concentraciones ha producido edema vasogénico y microhemorragias cerebrales, estando en estudio su aplicabilidad clínica. **Solanezumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la región media de Aβ y que se fija a las formas solubles de Aβ neutralizándolas. **Crenezumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se liga a formas monoméricas y oligoméricas de Aβ1-40 y Aβ1-42, inhibiendo su agregación y promoviendo su desagregación. Al ser un anticuerpo humano IgG4, tiene una afinidad reducida por el receptor Fcγ comparado con las IgG1, predictivo de una menor respuesta efectora inmunitaria. **Gantenerumab** es un anticuerpo humano anti-Aβ que reconoce las porciones central y N-terminales de Aβ. Este anticuerpo induce fagocitosis celular de los depósitos de β-amiloide.

En el marco de la *estrategia anti-tau* se están experimentando inhibidores de GSK-3 como **litio, valproato, tiadiazolidina, tideglusib** y **kenpaullona.** El inhibidor competitivo tiadiazolindina, en animales de experimentación disminuye significativamente la fosforilación de tau e induce una caída de la carga de las placas de Aβ. El cloruro de metiltioninio (azul de metileno) puede disolver los filamentos de tau in vitro, además de actuar sobre los neurotransmisores, oxidación y función mitocondrial. Un ensayo en fase II ha demostrado beneficios en cognición, y está en preparación un ensayo en fase III con un antiagregante de tau de segunda generación denominado **cloruro de leuco-metiltioninio.**

La *vía neuroinflamatoria* se basa en la presencia de microglía activada y de sustancias inflamatorias como citocinas y enzimas de la ciclooxigenasa 2, las cuales se han asociado con la presencia de placas y ovillos en la enfermedad de Alzheimer. Por ello se ha propuesto a la vía inflamatoria como diana terapéutica en esta enfermedad, aunque hasta ahora los ensayos con indometacina, ibuprofeno, sulindac, flurbiprofeno o tarenflurbil no han demostrado mejorías clínicas. Están en fase II nuevos inhibidores de la monoaminooxidasa B que tendrían efecto antiinflamatorio al actuar sobre la glía.

Puede haber *disfunción mitocondrial* al principio de la enfermedad de Alzheimer, responsable de apoptosis y daño en las estructuras sinápticas. Fármacos que actuarían en esta vía como la **latrepirdina** (dimebón), fármacos antagonistas del Ca^{2+} y antioxidantes (la vitamina E o la selegilina) o el Gingko biloba no han mostrado eficacia preventiva alguna.

Por último, han surgido *otros métodos de tratamiento* a partir de la observación de bajas incidencias de la enfermedad en personas que consumían determinadas sustancias como ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o fármacos hipolipemiantes. Entre los primeros, se han probado el **ácido docosahexaenoico** y el **ácido eicosapentanoico** en ensayos fase III, y aunque los resultados no han sido beneficiosos de manera global, se han visto mejorías en cognición en pacientes en fase leve y en aquellos negativos para el alelo APOE-ε-4. Las **estatinas** (v. cap. 55) también se han propuesto como posibles fármacos protectores, si bien los datos son variados y dispersos. En algunos estudios, personas mayores que toman estatinas durante un tiempo largo por presentar enfermedad cardiovascular, muestran mejor capacidad cognitiva. Las estatinas son capaces de: disminuir la unión de APP con BACE, aumentar la actividad de α-secretasa, reducir la actividad de β y γ-secretasas y la producción de $A\beta_{42}$, bloquear la capacidad del interferón γ de activar linfocitos T y reducir el componente inflamatorio que existe en la enfermedad de Alzheimer, abolir la vasoconstricción que el péptido Aβ puede inducir mediante la activación de una vía proinflamatoria. Pese a ello, los estudios prospectivos distan de ser concluyentes.

6.2. Desarrollo de nuevos fármacos

Para que un fármaco sea aprobado para su empleo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, debe demostrar ser superior al placebo en al menos dos de las tres variables de resultados que se consideran significativas: la cognición (se emplean escalas como el MMSE o la ADAS-cog), la realización de las actividades de la vida diaria (se emplean escalas como la ADCS-ADL, CIBIC-plus o CDR suma de cajas) y la mejoría en biomarcadores: aumento de Aβ o reducción de tau y fosfotau en líquido cefalorraquídeo, reducción de la atrofia temporomedial o de hipocampo mediante volumetría en resonancia magnética, mayor metabolismo neuronal medido mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F-2-fluoro-2-deoxi-d-glucosa (FDG) o reducción de depósito de Aβ cerebral medido mediante PET con radioligandos específicos como ^{11}C-PiB (*^{11}C-labelled Pittsburgh Compound B*) o florbetapir.

Todos los fármacos modificadores de la enfermedad probados hasta hoy en ensayos clínicos en fases II y III en humanos han resultado descorazonadores, probablemente debido a la etiología multifactorial de esta enfermedad, a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, y a que los fármacos han sido ensayados en fases «clínicas», cuando el daño neuronal ya está establecido, y no en fases «preclínicas» o «presintomáticas», cuando todavía es posible evitar la cascada de daño celular. Por ello cada vez se hace más necesaria la selección de sujetos presintomáticos para ser incluidos en ensayos clínicos. Esto se puede conseguir seleccionando familiares asintomáticos portadores de mutaciones que originan enfermedad de Alzheimer (APP, presenilina 1 o 2) o sujetos homocigotos o heterocigotos para el alelo APO-ε-4. El estudio genético no solo es importante para seleccionar participantes, sino también para analizar la respuesta terapéutica en los diferentes subgrupos de pacientes. Es importante también promover la adscripción a los ensayos no solo de pacientes sino de cuidadores, ya que las nuevas terapias deben ser evaluadas mediante el empleo de biomarcadores, lo que hace necesaria la realización de numerosas pruebas (punciones lumbares, resonancias, PET, valoraciones neuropsicológicas) y visitas clínicas durante el ensayo, con las consiguientes incomodidades a pacientes y familiares.

B. Otras demencias específicas

Se conocen como α-sinucleinopatías a un grupo de enfermedades entre las que destacan la *demencia con cuerpos de Lewy* y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson, cuya proteína de depósito es la α-sinucleína, y que comparten unas características fenotípicas comunes entre las que destaca la asociación de demencia, parkinsonismo, fluctuaciones y síntomas psicóticos. El único fármaco aprobado para el tratamiento de la *demencia con cuerpos de Lewy* es la **rivastigmina,** a las mismas dosis que en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Son pacientes que habitualmente presentan los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, si bien se muestran abigarrados y de difícil manejo, y suelen presentar con frecuencia (es un criterio diagnóstico) reacciones paradójicas (acatisia, agitación, irritabilidad, insomnio, confusión) con el uso de neurolépticos. Para el manejo de estos síntomas, el neuroléptico con mejor perfil de tolerancia y con menores efectos extrapiramidales es la **quetiapina.**

Aunque no hay ningún medicamento especialmente indicado para la *demencia frontotemporal,* se han descrito resultados sintomáticos utilizando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a dosis altas o **trazodona** para los trastornos del sueño.

Tampoco se dispone en la actualidad de ningún fármaco aprobado para la *demencia vascular.* Sin embargo, es de vital importancia para prevenir la progresión de las lesiones vasculares, el control de los factores de riesgo cardiovascular: tratamiento hipotensor, hipoglucemiantes, estatinas y antiagregantes (aspirina) o anticoagulante (warfarina), según la enfermedad de base. En casos de hiperhomocisteinemia se ha propuesto tratamiento con ácido fólico. La pérdida de peso en casos de obesidad, la realización de ejercicio y una dieta equilibrada baja en sodio y grasas saturadas pueden ayudar a un buen control metabólico.

Las *demencias de etiología carencial,* secundarias a déficits vitamínicos y nutricionales, suponen un 5% del total de demencias. La relación entre cuadro carencial y demencia debe contemplarse en un sentido bidireccional, ya que el déficit de determinados nutrientes puede ser un factor etiológico, pero no debemos olvidar que la demencia es a su vez causa de alteraciones nutricionales que pueden modificar su evolución. El tratamiento farmacológico va a ser sustitutivo y vendrá marcado por el déficit. Así, se utiliza la hormona tiroidea en casos de hipotiroidismo; la vitamina B_{12} (administrada por vía intramuscular de 1 mg/día durante 1 semana); el ácido fólico (10-20 mg/día durante 1 semana y 2,5-10 mg de mantenimiento); la niacina (50 mg/8 h; en casos agudos se puede alcanzar los 300-500 mg/día).

En las *vasculitis del SNC,* incluyendo la arteritis de células gigantes, así como en la encefalopatía de Hashimoto, enfermedad autoinmunitaria asociada a títulos elevados de anticuerpos antitiroideos, están indicados los corticoides inicialmente a dosis altas (1 mg/kg/día), con posterior reducción progresiva.

Desde el comienzo de la descripción del sida se observó que algunos pacientes desarrollaban una tríada sintomática compuesta por enlentecimiento motor y mental y la presencia de apatía. Esta tríada se denominó complejo sida-demencia. Posteriormente se estableció la existencia de dos tipos de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la demencia-asociada al VIH y la presencia de deterioro cognitivo mínimo. Se ha estimado una prevalencia de demencia de entre el 6 y el 30% de los adultos con sida. Si bien disponemos de tratamientos para el tratamiento de la demencia asociada al VIH, casi todos ellos se encuentran en fase experimental. Así, existen fármacos orientados a obtener un efecto neuroprotector y no antivírico. Entre ellos destacan los bloqueantes de citocinas (**pentoxifilina**), antagonistas del calcio (**nimodipino**), **memantina**, entre otros.

El tratamiento de la *xantomatosis cerebrotendinosa* consiste en la administración de 750 mg/día de **ácido quenodesoxicólico** que reduce la concentración plasmática de colestanol y mejora la velocidad de conducción nerviosa.

II. Farmacología de las conductas anormales

1. Consideraciones previas

Bajo el término de conductas anormales se agrupa al conjunto de conductas que se desvían de forma patente de la norma aceptada por la sociedad, y que entraña un perjuicio para la propia persona que la ejecuta o para su entorno próximo. Este perjuicio no tiene por qué ser físico (p. ej., una lesión), sino también limitante del propio desarrollo psicológico o cognitivo (p. ej., hiperactividad, estereotipias). La conducta anormal puede ser desarrollada: *a)* por individuos que poseen una capacidad cognitiva normal, y *b)* por personas que la tienen disminuida, casi siempre asociada a lo que se denomina discapacidad intelectual, retraso mental, discapacidad del desarrollo, deficiencia mental, etc. En el primer caso, la desviación de la conducta puede acompañar a una alteración cerebral o mental diagnosticable (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal, trastornos compulsivos, de la personalidad, psicosis, etc.), o puede no tener ninguna afectación cerebral diagnosticable con los métodos de exploración de que se dispone en el momento actual, aunque pueda serlo en el futuro (p. ej., un trastorno debido a una mutación génica). En el segundo caso, se piensa que la propia deficiencia mental es causa primaria o secundaria del trastorno de la conducta; es primaria si la propia alteración cerebral que condiciona la reducción de la capacidad cognitiva condiciona también el desarrollo de la conducta anormal; es secundaria si la alteración conductual aparece más bien como consecuencia de la incapacidad del individuo para reaccionar, afrontar o asimilar una determinada circunstancia que considera adversa o amenazadora: se trata de una reacción desviada.

Las personas con discapacidad intelectual conforman el grupo que recibe el mayor número de psicofármacos, no tanto con la intención de mejorar sus condiciones cognitivas como con la intención de controlar sus problemas de conducta, en particular las conductas auto- y heteroagresivas y las estereotipias. Desgraciadamente, en una mayoría de ocasiones los fármacos que se emplean carecen de base conceptual para controlar dichas conductas, y se limitan a aplacar o sedar a las personas, lo que puede significar un alivio para los cuidadores en detrimento de la capacidad de mejoría del nivel intelectual y conductual de la persona afectada.

Desde un punto de vista conceptual, el dilema se establece entre dos puntos de vista. Ante una conducta anómala, como por ejemplo la autoagresiva, cuánto hay de: *a)* anomalía biológica cerebral que constituya el sustrato morfológico-neuroquímico-funcional para que tal conducta se exprese; y *b)* reacción psicológica condicionada por una carencia propia de la persona con discapacidad (p. ej., capacidad comunicativa que solo encuentra forma de expresarse a través de la explosión fenomenológica de esa conducta), o por las limitaciones del ambiente en que se encuentra. Si la causa es la primera, tendría lógica manipular la neuroquímica/funcionalidad del sustrato cerebral mediante fármacos para normalizarla. Si la causa es la segunda, el remedio estará en modificar las circunstancias o ambiente en que aparece dicha conducta para controlarla.

Hay razones en favor de ambas hipótesis. Por ejemplo, en favor de la primera: *a)* existen modelos animales creados experimentales en los que aparecen aumentos de conductas anómalas (hiperactividad, autoagresión, estereotipias); *b)* distintas formas de discapacidad que obedecen a cuadros genéticos distintos originan grados o frecuencias diversas de tales conductas, y *c)* diferentes formas de factores estresantes desencadenan la vulnerabilidad cerebral. En favor de la segunda, es evidente la eficacia con que el análisis contextual y la consiguiente aplicación de métodos conductuales para modificar el ambiente, limitan o eliminan la aparición de tales conductas. De hecho, hay un amplio consenso en que las primeras medidas a tomar, y con frecuencia las más eficaces a la larga, son las estrategias de carácter conductual. El problema es que su eficacia puede ser lenta en aparecer y exige un análisis concienzudo de la situación.

Si desconocemos las bases neurobiológicas de las alteraciones de conducta, es imposible aplicar una terapéutica farmacológica auténticamente etiológica; será más bien sintomática y empírica. En consecuencia, habremos de recurrir a: *1)* agotar las posibilidades que nos ofrecen el análisis de conducta y las actuaciones educativas y conductuales, que han demostrado extraordinaria utilidad y eficacia en múltiples circunstancias de muy diversas formas de discapacidad intelectual, cuando están profesionalmente dirigidas; es el terreno de las especialidades psicoterapéuticas en sus diversas vertientes; y *2)* utilizar los fármacos cuya eficacia ha sido demostrada empíricamente, aun sin conocer la relación acción-eficacia. Esta utilización deberá seguir las siguientes recomendaciones:

a) Se usará medicación solo en el mejor interés del paciente.
b) Se tendrá presente la experiencia obtenida con medicaciones anteriores.
c) Se valorará el costo (deterioro cognitivo y conductual de la persona) frente al beneficio (paliación de la conducta anómala).
d) Se hará un seguimiento después de haber concretado los efectos beneficiosos a conseguir, que certifiquen si la medicación obtiene lo que se desea.
e) Iniciar con una dosis más baja de lo habitual, e ir elevándola paulatinamente en función de los efectos observados.

2. Control farmacológico de la conducta agresiva

2.1. Planteamiento básico e hipótesis patogénicas

Se consideran las conductas de carácter destructivo que se caracterizan por realizar actos agresivos contra otras personas, de manera repetida, incoercible, en forma de brotes de ira, dentro de un ambiente, por lo demás, pacífico. Desde una concepción analítica, la agresión se considera con frecuencia como la única reacción posible frente a lo que el agresor considera como una invasión peligrosa de su mundo interior; es la última defensa que cabe en personas que carecen, por otra parte, de recursos de reacción y adaptación. El remedio, por consiguiente, estaría en detectar cuáles son estos estímulos ofensivos, tratar de eliminarlos y elevar la capacidad de adaptación y comprensión del individuo. Sin negar que la primera terapia de una conducta agresiva deba basarse en técnicas conductuales que incidan plenamente sobre la situación conflictiva, existen situaciones inabordables a estas formas de terapia y que, en beneficio de quien ejecuta la agresión y de quienes la pueden sufrir, son o pueden ser susceptibles de tratamiento farmacológico.

La agresión puede desarrollarse como expresión de una conducta psicótica (demencia, esquizofrenia, manía) o aparecer en individuos que no presentan caracteres psicóticos. Finalmente, es una conducta que se manifiesta frecuentemente en las personas con deficiencia mental profunda, o en otras en las que, aun teniéndola de carácter moderado, surge como expresión de un conflicto que no son capaces de resolver de otro modo (p. ej., inicio de una depresión).

Existe una base anatomofisiológica de la conducta agresiva, organizada dentro de los circuitos neurales relacionados con la regulación de la emoción. En ocasiones esta conducta expresa anomalías circunscritas a áreas o núcleos cerebrales concretos: lesiones de hipotálamo medial o del área septal de

origen tumoral o quirúrgico, crisis epilépticas cuyo foco se encuentra en el lóbulo temporal o en el área amigdalina. Se sabe también que la termocoagulación de la cápsula de irradiación óptica y la tractotomía de la estría terminal atenúan profundamente manifestaciones de agresividad extrema, inabordable o resistente a otras terapias. Existe, pues, un sustrato neural de la expresión agresiva que en condiciones normales está sometido a un vigoroso control, pero cuando está patológicamente estimulado, o cuando se ve privado de la influencia moderadora de otros núcleos y estructuras cerebrales, su actividad se incrementa y origina la conducta explosiva.

2.2. Fármacos utilizados

En la actualidad, los grupos farmacológicos más recomendados son:

a) *Fármacos neurolépticos atípicos,* especialmente **risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol;** de ellas, la más experimentada es la risperidona. En situaciones particularmente resistentes se puede recurrir a la **clozapina.** En su actividad puede participar tanto la acción anti-D_2 como la relacionada con la 5-HT. En el capítulo 31 se especifican las características, propiedades y problemas de estos fármacos.

b) *Anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo.* Entre los antiepilépticos están el **valproato sódico** y la **carbamazepina,** si bien se comienza a recurrir a nuevos antiepilépticos como la **lamotrigina** (v. cap. 29). El **litio** posee una acción estabilizadora de los trastornos maníacos (v. cap. 32), por lo que podría servir también para aplacar los ataques de ira y agresión.

c) Como tercera línea de tratamiento se recurre a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo **citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina,** a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., **duloxetina**), o a los β-bloqueantes **propranolol, nadolol.**

La eficacia de los fármacos es muy variable.

3. Control farmacológico de la conducta autolesiva

La conducta autolesiva consiste en la repetición de actos que ocasionan lesiones a la propia persona que los realiza: mordisqueo, arañazos, golpes en la cabeza, bofetadas, etc. Es una forma de conducta que puede surgir como brote de una reacción psicótica, aunque se realiza mayoritariamente por personas con profunda afectación de su capacidad mental, y especialmente en la población con autismo. Quizás el aspecto más preocupante del tratamiento de la conducta autolesiva es su extrema dificultad para predecir qué personas responderán mejor a los tratamientos específicos.

Se ha tratado de establecer un sistema de diagnóstico que combina los aspectos biológicos con los conductuales, realizando con ello un análisis funcional que va dirigido a determinar la posible función social de la conducta autolesiva. Utilizan esta información para desarrollar una taxonomía de la autolesión en la que se establecen cinco tipologías: *a)* llamar la atención; *b)* tener acceso a instrumentos tangibles; *c)* utilización como escape y evitación; *d)* consecuencias de carácter sensorial, y *e)* consecuencias múltiples. Por otra parte, hay formas de conducta autolesiva en las que no se aprecian contingencias de carácter operante y, en cambio, predomina el componente biológico; también en ellas se pueden establecer diversos subtipos. A partir de los datos obtenidos de estos análisis funcionales se establecen algoritmos diagnósticos que, a su vez, inducen a tomar decisiones terapéuticas en forma de intervenciones sociales, farmacológicas o mixtas.

La estrategia farmacológica y la secuencia de elección son similares a las descritas en las conductas de agresión: **neurolépticos atípicos, ISRS, anticonvulsivantes, litio, propranolol.** El recurso al antagonista opioide, la **naltrexona,** basándose en la hipótesis endorfínica del autismo o de síndromes graves de conducta autolesiva, perdió predicamento por su frecuente ineficacia.

Como pauta de tratamiento, y en el intento de relacionar el subtipo clínico de una conducta autolesiva que muestre una base biológica con tipos de fármacos que se deben ensayar, se ha propuesto que en conductas que infligen graves lesiones se empiece con antagonistas opioides; si predominan las estereotipias repetidas, están indicados los neurolépticos; si la conducta es muy frecuente con tendencia compulsiva, se utilizarán antidepresivos del tipo de la fluoxetina; si predomina la agitación puede ser válido el propranolol o el carbonato de litio si aquel no es tolerado. En realidad se trata de ajustar lo más posible el fármaco elegido al síntoma que predomina.

4. Control farmacológico de las conductas estereotipadas

Se entiende por conducta con estereotipias un conjunto de actos motores que carecen de objetivos. Se observan en ocasiones en personas con alteraciones psicóticas y otras veces en individuos con deficiencia mental. El tipo de movimiento es muy variado: balanceo del cuerpo, agitación de manos y pies, giros de cabeza, manipulación continuada de objetos con movimientos siempre iguales, etc.

Experimentalmente es sencillo inducir movimientos estereotipados, tanto en diversas especies animales como en la humana, mediante la activación de receptores dopaminérgicos centrales con fármacos que activan este sistema (apomorfina, anfetamina, ergóticos, etc.). Y de la misma manera estos movimientos son controlados con relativa facilidad por los fármacos que bloquean tales receptores (los neurolépticos). Por eso, la actividad estereotipada está íntimamente asociada a la activación de vías dopaminérgicas centrales, en particular las que proyectan desde el mesencéfalo al núcleo *accumbens* y al neoestriado. Debe recordarse, en este sentido, que la acción tóxica de la anfetamina y la cocaína, así como la hipersensibilidad dopaminérgica manifestada al suspender la medicación neuroléptica, se caracterizan por la aparición de movimientos estereotipados.

El control de este tipo de conducta en pacientes psicóticos y en deficientes mentales se consigue con **neurolépticos atípicos** como risperidona, olanzapina o quetiapina, pero se tendrán en cuenta los efectos secundarios que puedan afectar al funcionamiento diario de los pacientes.

5. Control farmacológico de la hiperactividad con déficit de atención

Es un síndrome que suele iniciarse en la edad infantil, caracterizado por la presencia de un gran nerviosismo motórico (azogue), que vuelve al niño incapaz de estarse quieto: cambia de ocupación constantemente, muestra una gran impulsividad y, quizá como consecuencia de lo anterior o como algo añadido, padece una grave pérdida en su capacidad para fijar la atención y, sobre todo, para mantenerla. Esta conducta crea problemas de convivencia familiar y escolar, así como problemas de aprendizaje y aprovechamiento escolar. El síndrome así descrito es característico del niño hiperactivo con cociente intelectual normal, pero puede aparecer también en los niños con retraso mental, lo que supone una dificultad añadida en el proceso de aprendizaje, con conductas negativas de oposición y desafío. Sin embargo, es importante no achacar a este cuadro situaciones que son estrictamente etapas evolutivas propias del desarrollo y que, si el desarrollo es lento, como ocurre en la deficiencia mental, pueden prolongarse más de lo habitual.

Cada vez es más frecuente apreciar este síndrome también en la población adulta, y se estima que lo presenta el 4-5% de la población, si bien, a veces, se confunde con cuadros de ansiedad, obsesión-compulsión o adicción a sustancias. Por último, el síndrome

puede cursar sin hiperactividad, lo que dificulta el diagnóstico; lo que prevalece entonces es la incapacidad para organizar una actividad, el estado de distracción y su desorganización.

La hipótesis biológica más razonable que explica este cuadro es la presencia de una deficiencia conjunta en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos centrales que proyectan a la corteza cerebral y a núcleos subcorticales, e intervienen en el mantenimiento de la atención, de la función ejecutiva y de la correcta actividad motora. La disposición horizontal de sus arborizaciones monoaminérgicas en las capas corticales, tanto de la corteza prefrontal y corteza cingulada como en áreas parietales de asociación, que son las áreas más directamente implicadas en los fenómenos de atención, permite que operen de forma moduladora sobre la actividad de los circuitos córtico-estriotálamo-corticales. Por otra parte, las áreas corticales ejercen una influencia moderadora sobre las estructuras subcorticales, por lo que, si no están convenientemente activadas por los sistemas catecolaminérgicos, no podrán ejercer su función moderadora. Estudios funcionales de neuroimagen realizados en personas con hiperactividad y déficit de atención confirman la existencia de un cierto grado de hipofunción de esas áreas corticales.

Se utilizan tres tipos de psicofármacos: *a)* los estimulantes adrenérgicos y dopaminérgicos: metilfenidato, dexanfetamina; *b)* la atomoxetina; y *c)* estimulantes de receptores α_2-adrenérgicos: clonidina, guanfacina.

Su eficacia es parcial en cuanto que hay personas que responden mejor que otras, y es visible tanto en niños como en adultos. Ahora bien, su eficacia parece ser menor, o parece ir acompañada de mayores problemas, en las personas con deficiencia mental. Ello puede deberse a que estas personas tienen una atención excesivamente concentrada y limitada que dificulta la capacidad para diferenciar estímulos y señales del entorno externo e interno, tanto más cuanto menor sea su cociente. Por otra parte, los fármacos actúan en áreas de la corteza prefrontal y frontal; al ser las más frecuentemente afectadas en personas con deficiencia mental, los fármacos carecerían del adecuado sustrato para poder ejercer su acción.

El **metilfenidato** (v. fig. 34-2) suele ser el primer fármaco a utilizar. Inhibe la recaptación de ambas catecolaminas y facilita la liberación de dopamina. Sus acciones son parecidas a las de la anfetamina, produciendo insomnio y anorexia. En los niños con hiperactividad y déficit de atención, consigue que la actividad sea menos dispersa y más eficaz e intencionada, mejorando así la capacidad de aprendizaje. En estas edades, a dosis superiores a los 20 mg/día puede retrasar el crecimiento, efecto que es reversible. No responde el 10-30% de los pacientes.

Se absorbe con rapidez por vía oral pero su biodisponibilidad es del 30% debido al intenso primer paso metabólico; por eso su $C_{máx}$ es muy variable, el $t_{máx}$ es de unas 2 h. Los metabolitos son inactivos. La $t_{1/2}$ de eliminación de la formulación ordinaria es de 2 h y la duración de acción es de 3-6 h. Por eso se han desarrollado diversas formulaciones orales que tratan de ampliar la duración de los efectos. En España existe el comprimido de liberación prolongada cuyo efecto alcanza hasta las 8-12 h, y la cápsula de liberación prolongada que contiene 50% en forma de liberación inmediata y 50% en forma de liberación prolongada.

Con la formulación ordinaria, debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas de 2,5-5 mg por la mañana y al mediodía, incrementando semanalmente a razón de 5 mg hasta alcanzar empíricamente un buen efecto terapéutico o efectos tóxicos. La dosis final oscila entre 20 y 40 mg diarios con un límite máximo de 60 mg. Con la formulación prolongada, se inicia la dosis de 18 mg/24 h, con aumentos semanales hasta llegar a los 54 mg/día. Otras formulaciones son la de liberación osmótica (OROS) y los parches transdérmicos.

Las reacciones adversas más frecuentes son nerviosismo, desasosiego e insomnio; a veces, anorexia, pérdida de peso, palpitaciones y molestias gástricas. No es recomendable utilizarlo por debajo de los 6 años. En caso de intoxicación aguda, aparecerán síntomas graves de excitación adrenérgica periférica y central. Puede provocar tolerancia, dependencia y abuso, y aumentar los síntomas de ansiedad y agitación.

La **dexanfetamina** activa también sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos, con potencia superior a la de la anfetamina racémica. En el síndrome de hiperactividad con déficit de atención, mejora y centra la actividad escolar pero a veces se aprecia una hiperactividad de rebote cuando el efecto terapéutico ha desaparecido. El tratamiento se inicia con 5 mg por la mañana y al mediodía y se va aumentando semanalmente hasta llegar a los 25 mg/día. Se absorbe con rapidez y de forma completa por vía oral, y su efecto puede durar entre 4 y 24 h. Los efectos secundarios y síntomas de intoxicación son los propios de la anfetamina.

La **atomoxetina** inhibe la recaptación de noradrenalina cerebral, pero no afecta la liberación de la dopamina por lo que no produce los síntomas de excitación, la tendencia al abuso y el aumento de ansiedad y agitación (cuando están presentes) que se observan con el metilfenidato. Tarda en actuar entre 4 y 6 semanas. Es metabolizada por CYP2D6, pero no inhibe ni induce el metabolismo de otros fármacos. Puede producir molestias digestivas de diverso carácter, anorexia, insomnio, fatiga y sudoración. Se han descrito casos aislados de lesión hepática grave aunque reversible, y episodios de tendencia al suicidio en niños. La dosis en el niño es de 1,2 mg/kg por vía oral, una vez al día; es preferible por la noche.

Los agonistas adrenérgicos α_{2A} **clonidina y guanfacina** (v. cap. 16) se emplean especialmente en situaciones de marcada hiperactividad e impulsividad, o cuando hay insomnio; incluso a veces en combinación con los estimulantes. En estudios *in vitro* se ha comprobado que estos fármacos inhiben sinapsis excitadoras en la corteza prefrontal medial. La guanfacina puede ser útil en el estrés postraumático infantil y juvenil, pero no se dispone de ella en España.

BIBLIOGRAFÍA

Abizanda P, López-Jiménez E, López-Ramos B, et al. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Rev Esp Geriatr Gerontol 2009;44:238-43.

Alberca R. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. In: Alberca R, López-Pousa S, editors. Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Panamericana: Madrid; 2010.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Cochrane database of systematic reviews 2006; Issue 1. Art. No. CD005593. DOI: 10.1003/14651858. CD 005593.

Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: An update. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:18-28.

Cosman KM, Boyle LL, Porsteinsson AP. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother 2007;8:203-14.

Cusi C, Cantisani TA, Celani MG, Incorvaia B, Righetti E, Candelise L. Cochrane neurological network. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neuroepidemiology 2007;28:116-7.

De Sousa A, Kalra G. Drug Therapy of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Current Trends. Mens Sana Monograph 2012;10:45-69.

Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, et al. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. World Psychiat 2009;8:181-6.

Expert Consensus Guidelines, Update. Treatment of psychiatric and behavioral problems in individuals with mental retardation. Englewood: Postgraduate Institute of Medicine; 2004.

Flórez J. Los inhibidores colinesterásicos y la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2007.

Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, et al. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease. A systematic review. Drugs 2011;71:2031-65.

Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012;366(10):893-903.

Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell 2012;148:1204-22.

Lagmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. Pharmac Ther 2008;117:232-43.

Lakhan SE, Kirchgessner A. Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: misuse, cognitive impact, and adverse effects. Brain Behav 2012;2:661-77.

López Jiménez E, Abizanda Soler P. Valoración conductual. In: Pedro Gil Gregorio, editor. Tratado de neuropsicogeriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2010.

Lundkvist J, Näslund J. Gamma-secretase: a complex target for Alzheimer's disease. Curr Opin Pharmacol. 2007;7:112-8.

Mangiolasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease. Clinical trials and drug development. Lancet Neurol 2010;9:702-16.

Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. Nat Rev Neurosci 2007;8:536-46.

Reiman EM, Langbaum JBS, Fleisher AS, et al. Alzheimer's prevention initiative: A plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. J Alzheimer Dis 2011;26(Suppl 3):321-9.

Schmitt F, Ryan M, Cooper G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007;3:135-41.

Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutiérrez B, Cena V, Jordán J. Pharmacological targets in neurodegenerative diseases. Rev Neurol 2003;36:1047-57.

Página deliberadamente en blanco

Sección V

Aparato circulatorio

35 Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotropos *581*

36 Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos diuréticos, vasodilatadores e inhibidores neurohumorales *595*

37 Fármacos antagonistas del calcio *606*

38 Fármacos antiarrítmicos *615*

39 Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis *633*

40 Fármacos antianginosos *651*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 35

Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotropos

J. Tamargo y E. Delpón

I. La insuficiencia cardíaca

1. Definición

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen la insuficiencia cardíaca como un síndrome en el que los pacientes presentan: *a) síntomas* de insuficiencia cardíaca (falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga y edema de tobillos), *b) signos* típicos de insuficiencia cardíaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, elevación de la presión yugular venosa, edemas periféricos, hepatomegalia), y *c) evidencia objetiva* de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer ruido, soplos cardíacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos).

Normalmente, se habla de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. Los pacientes con *insuficiencia cardíaca sistólica* presentan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, un corazón dilatado y una fracción de eyección ventricular izquierda reducida (<35-40%). La fracción de eyección se define como el volumen de sangre que expulsa el ventrículo durante la sístole, dividido por el volumen de sangre que queda en el ventrículo al final de esta. En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, la sangre que no puede ser expulsada durante la sístole cardíaca se acumula retrógradamente, originando los signos y síntomas de congestión pulmonar (disnea y edema pulmonar) y sistémica (edemas). La cardiopatía isquémica es responsable de hasta un 70% de los cuadros de insuficiencia cardíaca sistólica, aunque la hipertensión arterial y la diabetes también participan en muchos pacientes. De hecho, en pacientes con historia previa de infarto de miocardio o hipertrofia ventricular, el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca es más de 10 veces superior al de la población normal. Sin embargo, hasta en un 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, la fracción de eyección ventricular izquierda es normal, el corazón no está dilatado y presentan síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca secundarios a una alteración de la distensibilidad ventricular, que dificulta la relajación y aumenta la presión diastólica final ventricular. Es decir, presentan una *insuficiencia cardíaca diastólica o con fracción de eyección preservada.*

También se puede hablar de insuficiencia cardíaca: *a)* de *nueva aparición*, cuando es el primer episodio (p. ej., tras un infarto de miocardio extenso); *b) transitoria*, cuando aparece insuficiencia cardíaca sintomática durante un período de tiempo limitado, aunque pueda estar indicado el tratamiento a largo plazo; *c) crónica*, cuando se desarrolla a lo largo de meses o años, y *d) aguda*, caracterizada por la rápida aparición de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o por el rápido empeoramiento de una insuficiencia cardíaca crónica compensada que requieren un tratamiento urgente. El empeoramiento *(descompensación)* de la insuficiencia cardíaca crónica es responsable del 80% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es un grave problema sociosanitario. Su prevalencia es del 1-2% y aumenta de forma progresiva con la edad (el 6% entre los individuos de 65-74 años; el 10-20% en los mayores de 80 años). Su prevalencia sigue aumentando debido al envejecimiento de la población, la mayor supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y la eficacia de los programas de prevención secundaria en pacientes de alto riesgo. En España, la insuficiencia cardíaca es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años, y en 2009 fue responsable de 17.592 fallecimientos, lo que representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Además, la calidad de vida del paciente con insuficiencia cardíaca es pobre (comparable a la del paciente canceroso) y el pronóstico sombrío, ya que el 30-50% de los pacientes fallece a los 4 años, y el 40% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca fallece o reingresa durante el primer año. La alta prevalencia, las frecuentes hospitalizaciones y el encarecimiento de las pruebas diagnósticas explican el elevado coste (el 2% del gasto sanitario) que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca conlleva para el sistema sanitario.

2. Regulación de la función ventricular

La función ventricular depende de la interacción de cuatro factores que regulan el volumen de sangre que el corazón expulsa en 1 min (volumen minuto). Tres de ellos, la precarga, la poscarga y la contractilidad, determinan el volumen de sangre que expulsa el corazón con cada latido (volumen latido); el cuarto es la frecuencia cardíaca (fig. 35-1).

La *precarga* es la presión telediastólica del ventrículo izquierdo que distiende la pared ventricular al final de la diástole, justo antes de que el corazón se contraiga. Si representamos los valores de la precarga y del volumen latido, podemos construir una curva de función ventricular, en la que se observa que, dentro de ciertos límites, cuanto más se llena de sangre un ventrículo durante la diástole (precarga) mayor será el volumen de sangre expulsado durante la subsiguiente contracción sistólica (ley de Frank-Starling) (fig. 35-2 A). La precarga depende de la volemia, el retorno venoso, la distensibilidad ventricular y la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular. En la insuficiencia cardíaca aumenta la precarga, como consecuencia de la reducción del volumen sistólico, que incrementa el volumen de sangre en la cavidad ventricular al final de la sístole, y del aumento de la volemia y del tono venoso.

La *poscarga* es la fuerza contra la que se contrae el ventrículo y equivale a la tensión o fuerza que deben desarrollar los ventrículos para abrir las válvulas sigmoideas y enviar la sangre a la aorta y las arterias pulmonares. Por tanto,

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos



Figura 35-1 Factores que regulan la función ventricular.

la poscarga equivale a las resistencias vasculares periféricas, que son directamente proporcionales a la presión arterial e inversamente proporcionales al volumen minuto (resistencias = presión arterial/volumen minuto) (fig. 35-2 B). El aumento de las resistencias periféricas es la vía final común de actuación de varios mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca; este aumento tiene por objeto mantener cifras de presión arterial adecuadas para mantener la perfusión tisular, pero, al mismo tiempo, reduce el volumen minuto.

En el miocardio normal, la precarga determina los cambios del volumen minuto, de forma que pequeñas modificaciones de la precarga producen importantes variaciones del volumen minuto (v. fig. 35-2 A). Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca, la curva de función ventricular se aplana, por lo que cambios importantes de la precarga apenas si modifican el volumen minuto. En estas condiciones, las variaciones del volumen minuto dependen, fundamentalmente, de la poscarga (v. fig. 35-2 B). Ello es la base de la utilización de los fármacos vasodilatadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (v. cap. 36).

La *frecuencia cardíaca* está controlada por el tono vegetativo. En el miocardio sano, el aumento de la frecuencia cardíaca incrementa el volumen minuto (volumen minuto = volumen sistólico × frecuencia cardíaca) y la contractilidad cardíaca. En la insuficiencia cardíaca aumenta el tono simpático, produciéndose una taquicardia compensadora que intenta mantener el volumen minuto, pero que no aumenta (o incluso disminuye) la contractilidad cardíaca. La *contractilidad* es la fuerza que desarrolla el corazón al contraerse y está determinada por la concentración de calcio intracelular libre ($[Ca^{2+}]_i$) durante la sístole a nivel de las proteínas contráctiles. La contractilidad cardíaca está deprimida en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que cursa con bajo volumen minuto (p. ej., postinfarto de miocardio).

3. Control de la contractilidad cardíaca

El acoplamiento excitación-contracción cardíaca es el proceso por el que la despolarización celular activa la contracción cardíaca (fig. 35-3). Este proceso se inicia durante la fase 2 o meseta del potencial de acción cardíaco, durante la que se produce la entrada de Ca^{2+} a la célula a través de los canales tipo-L. Este Ca^{2+} activa los canales de rianodina (RyR2) localizados en la superficie del retículo sarcoplasmático e induce la liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} almacenadas en este nivel hacia el citosol. Este proceso, denominado

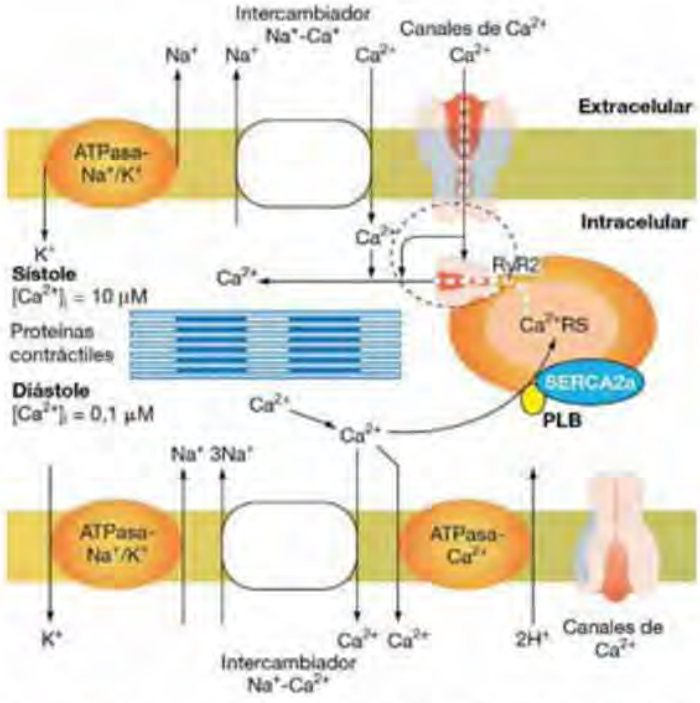


Figura 35-3 Mecanismos implicados en la regulación del acoplamiento excitación-contracción cardíaca. ATPasa-Ca^{2+}: ATPasa dependiente de Ca^{2+} del sarcolema; ATPasa-Na^+/K^+: ATPasa dependiente de Na^+-K^+; PLB: fosfolamban; RyR2: canales de rianodina; SERCA2a: ATPasa-Ca^{2+}-dependiente del retículo sarcoplasmático. En el círculo de trazo discontinuo se muestra la *liberación de Ca^{2+} provocada por el Ca^{2+}*.

liberación de Ca^{2+} provocada por el Ca^{2+}, es responsable del aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en las proteínas contráctiles. En este nivel, el Ca^{2+} se une a la troponina C (TnC), facilitando la interacción entre los filamentos finos (complejo actina-TnC-tropomiosina) y gruesos (miosina), lo que conduce a la contracción cardíaca. Durante la diástole disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ en las proteínas contráctiles, lo que conduce a la relajación cardíaca. Este proceso es el resultado de: *a)* la activación de la ATP-asa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (SERCA2a), que estimula la reincorporación del Ca^{2+} en este nivel. La actividad de la SERCA2a es inhibida por una proteína reguladora, el fosfolambano. La fosforilación del fosfolambano producida por la proteincinasa A (PKA) o la Ca^{2+}/Calmodulina proteincinasa II (CaMKII) suprime el efecto inhibidor del fosfolambano y aumenta la velocidad a la que la SERCA2a reincorpora el Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático, y *b)* la salida de Ca^{2+} al medio extracelular a través de la activación de una ATPasa dependiente de Ca^{2+} de la membrana celular y/o del intercambiador Na^+-Ca^{2+}.

En la insuficiencia cardíaca se observan importantes alteraciones en la cinética del Ca^{2+}: *a)* disminuye la captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático como consecuencia de una reducción en la actividad

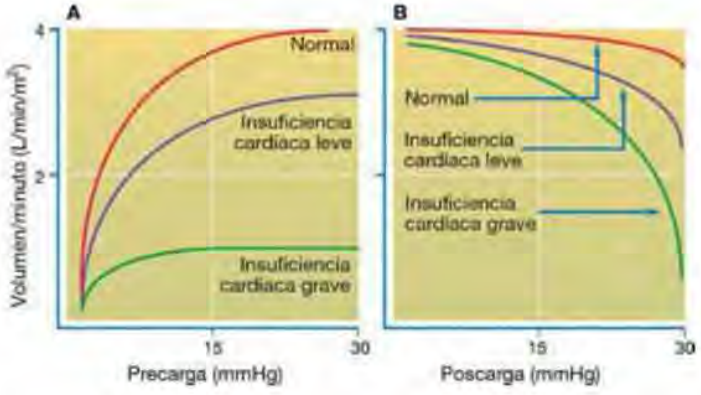


Figura 35-2 Relación entre la precarga **(A)**, la poscarga **(B)** y el volumen minuto. Para el mismo aumento de la precarga, el volumen minuto es mayor cuanto mejor es el estado contráctil del músculo. Lo contrario sucede con la poscarga, que guarda una relación inversa con el volumen minuto. La precarga determina el volumen minuto en el corazón sano, mientras que las variaciones de la poscarga son las que determinan el volumen minuto en pacientes con insuficiencia cardíaca.

y la expresión de la SERCA2a y la fosforilación del fosfolambano, y *b)* aumentan la liberación de Ca^{2+} a través de los canales RyR2 durante la diástole y la expresión del intercambiador Na^{+}-Ca^{2+}. El resultado es una disminución del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplasmático disponible para ser liberado durante la diástole, y un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole, lo que se traduce, respectivamente, en una reducción de la fuerza contráctil máxima desarrollada y una disminución de la velocidad de relajación ventricular.

4. Mecanismos compensadores en la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca pone en marcha tres mecanismos que, aunque a corto plazo son beneficiosos y ayudan a mantener la presión arterial y el volumen minuto cardíaco, a largo plazo son perjudiciales, ya que aceleran la progresión de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente.

Dilatación ventricular. En el miocardio insuficiente, la disminución del volumen sistólico produce un aumento progresivo de la presión y el volumen telediastólicos ventriculares. Este aumento de la precarga produce la dilatación de la cavidad ventricular y aumenta la longitud de los sarcómeros, lo que, de acuerdo con la ley de Frank-Starling, incrementa la fuerza contráctil y el volumen sistólico para un mismo grado de acortamiento de la célula cardíaca. Sin embargo, este mecanismo de compensación es poco importante cuando la actividad contráctil del miocardio está muy reducida, ya que la curva de función ventricular es plana y el aumento de la precarga no aumenta el volumen sistólico (v. fig. 35-2 A). Además, el aumento de la precarga tiene dos inconvenientes, ya que incrementa: *a)* la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, facilitando la aparición de signos de congestión pulmonar (disnea), y *b)* la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2, lo que puede producir o agravar la isquemia cardíaca.

Remodelado ventricular. Ante una sobrecarga hemodinámica, ya sea de presión o de volumen, o de una lesión cardíaca (p. ej., tras un infarto de miocardio), aparecen cambios en el volumen y estructura ventricular, a los que denominamos *remodelado.* El remodelado cursa con hipertrofia de los cardiomiocitos y fibrosis, que disminuye la distensibilidad ventricular y, dado que no se acompaña de un aumento paralelo de la vascularización coronaria, facilita la aparición de cuadros de isquemia (incluso en ausencia de enfermedad coronaria), necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos. Es decir, el remodelado deteriora aún más la contractilidad cardíaca, acelera la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumenta la morbimortalidad incluso en pacientes que todavía no presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Activación neurohumoral. La reducción del volumen minuto cardíaco activa diversos sistemas neurohumorales de signo opuesto, predominando los que producen vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y efectos proliferativos (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], vasopresina y endotelina-1), sobre los que presentan propiedades vasodilatadoras, diuréticas y antiproliferativas (óxido nítrico [NO], prostaglandinas PGE_2 y PGI_2, dopamina o péptidos natriuréticos auriculares). Las acciones de estos sistemas neurohumorales son descritas en los capítulos 13, 16, 21, 22 y 50.

A corto plazo, la activación neurohumoral produce una vasoconstricción arteriovenosa (fig. 35-4), que ayuda a mantener la presión arterial, redistribuye los flujos sanguíneos (aumentando a nivel cerebral y coronario, y disminuyendo a nivel renal y esplácnico), y aumenta la contractilidad y frecuencia cardíacas. Sin embargo, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa aumenta la precarga y la poscarga, y reduce aún más el volumen minuto, la retención hidrosalina facilita la aparición de edemas y signos de congestión pulmonar, el aumento de la frecuencia cardíaca facilita la aparición de taquiarritmias e incrementa las demandas miocárdicas de O_2, y los efectos proliferativos acentúan la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. Tres hallazgos confirman que la activación neurohumoral empeora la función ventricular, acelera la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumenta la morbimortalidad del paciente: *a)* los pacientes que presentan los niveles plasmáticos más elevados de renina, angiotensina II, aldosterona o noradrenalina presentan una menor supervivencia; *b)* los agonistas β-adrenérgicos aumentan la mortalidad, y *c)* los inhibidores del SRAA y los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la sintomatología y reducen la morbimortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca.

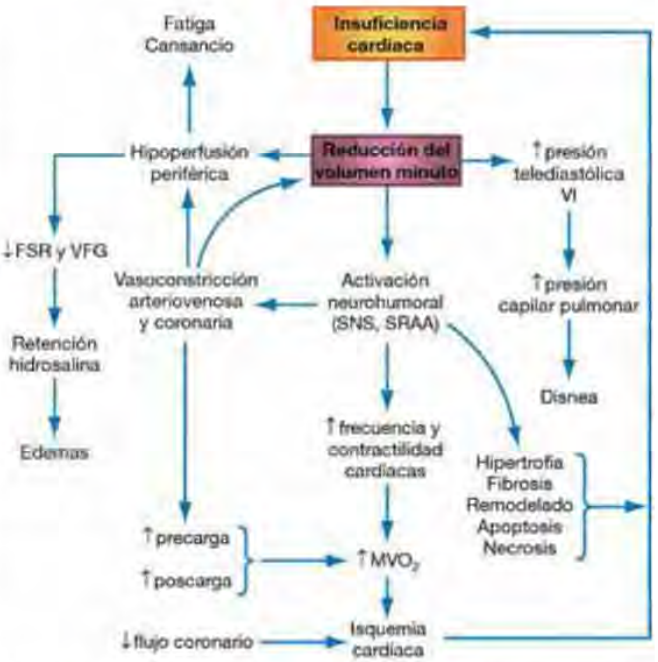


Figura 35-4 Mecanismos de compensación que se activan en respuesta a la disminución del volumen minuto cardíaco. FSR: flujo sanguíneo renal; MVO_2: demandas miocárdicas de O_2; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VFG: velocidad de filtración glomerular; VI: ventrículo izquierdo.

5. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca

La *New York Heart Association* (NYHA) clasifica la insuficiencia cardíaca según los síntomas y la capacidad de ejercicio en cuatro clases funcionales. La clase I incluye pacientes sin limitación de la actividad física; la clase II los que no presentan síntomas en reposo, pero en los que la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea; la clase III los que presentan una acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo, y la clase IV los que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca incluso en reposo, que aumentan con cualquier tipo de actividad física.

6. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca tiene como objetivo: *a)* reducir la mortalidad; *b)* reducir la morbilidad: aliviar los síntomas y los signos, mejorar la calidad de vida, corregir las alteraciones hemodinámicas, eliminar los edemas y la retención de líquidos, aumentar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones, y *c)* prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca, prevenir el desarrollo de daño miocárdico y el remodelado cardíaco.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede realizarse utilizando fármacos que: *a)* aumentan la contractilidad (inotropos positivos), y *b)* mejoran la función ventricular por reducir la precarga (diuréticos y vasodilatadores venosos), la poscarga (vasodilatadores arteriales) o ambas (vasodilatadores arteriovenosos). En este capítulo analizaremos las propiedades de los fármacos inotropos

Tabla 35-1 Fármacos inotropos positivos

1. *Fármacos que bloquean la ATPasa dependiente de Na^+-K^+:* digoxina
2. *Fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc:*
Simpaticomiméticos mixtos: dopamina
Agonistas β_1-adrenérgicos: dobutamina
Inhibidores de fosfodiesterasa III: enoximona, milrinona
3. *Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles:* levosimendán
4. *Fármacos en desarrollo:*
Bloqueantes de la ATPasa dependiente de Na^+-K^+ y activadores de la SERCA2: istaroxima
Activadores de la miosina cardíaca: omecamtiv mecarbil
Fármacos que restauran el ciclo celular del Ca^{2+}:
– Activadores de la SERCA2a: AVV1/SERCA2a, moduladores alostéricos (CDN1054) – Activadores de la SERCA2a vasodilatadores: donadores de anión nitrosilo (CXL-1020) – Estabilizadores de los canales de rianodina (RyR2): K201, ivabradina, CPU0213, S 107, S 44121 – Inhibidores de CaMKII (KN-93) – Activadores del intercambiador Na^+-H^+: apelina

positivos (tabla 35-1). Los restantes fármacos serán estudiados en el siguiente capítulo.

II. Fármacos inotropos positivos

Los *fármacos inotropos positivos* aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos actuando directamente sobre los miocitos cardíacos. Están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, que cursa con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en presencia de signos de congestión (aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión capilar pulmonar) e hipoperfusión tisular (piel fría y sudorosa, afectación renal, disfunción hepática o confusión mental) a pesar del uso de vasodilatadores y/o diuréticos para aliviar los síntomas.

A. Digoxina

1. Origen y características químicas

Es un glucósido que se obtiene de las hojas de la *Digitalis lanata*. Su estructura química presenta: *a)* una aglicona o genina, constituida por un núcleo pentanoperhidrofenantreno que presenta un –OH en posición β en el C14, al que se une en el C17 una lactona insaturada de cinco miembros y *b)* una fracción glucídica, compuesta por tres moléculas de digitoxosa unidas por enlaces glucosídicos 1-4 (fig. 35-5). La genina es la responsable de la actividad farmacológica, mientras que la fracción glucídica determina la liposolubilidad, la potencia y las características farmacocinéticas de la digoxina.

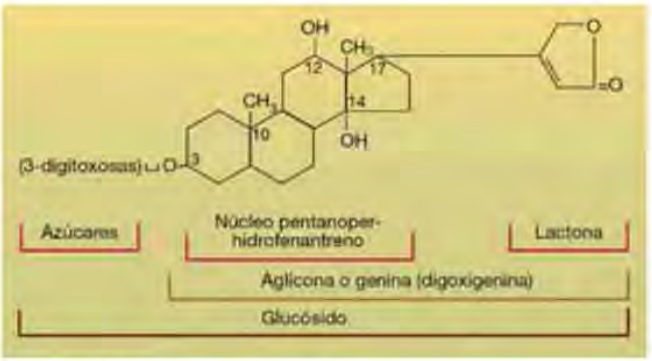


Figura 35-5 Fórmula química de la digoxina.

2. Mecanismo de acción

La digoxina se fija de manera específica y reversible a la superficie extracelular de la subunidad α de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ (bomba de Na^+), bloqueando su actividad (fig. 35-6). La hiperpotasemia disminuye la afinidad de la digoxina por la enzima, siendo esta la base de la utilización de sales de potasio en el tratamiento de la intoxicación digitálica.

La ATPasa dependiente de Na^+/K^+ intercambia la entrada de dos iones de K^+ por la salida de tres iones de Na^+ (v. cap. 3, apartado I, B, 1.1). Por tanto, el bloqueo de esta enzima produce un incremento progresivo de la concentración intracelular de Na^+, $[Na^+]_i$, y una reducción de la concentración intracelular de K^+. El aumento de la $[Na^+]_i$ activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (que intercambia la salida de tres Na^+ por la entrada de un Ca^{2+}), lo que incrementa la entrada de Ca^{2+}. El resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]$ almacenada en el retículo sarcoplasmático que se libera hacia el citosol durante la sístole e interactúa con las proteínas contráctiles, produciendo un

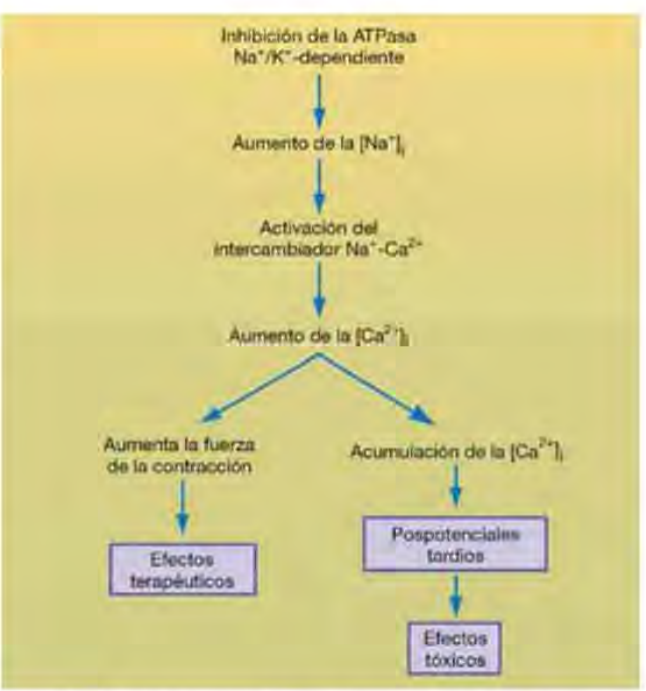


Figura 35-6 Mecanismo por el que la digoxina produce sus efectos terapéuticos (aumento de la contractilidad cardíaca) y tóxicos (pospotenciales tardíos).

Tabla 35-2 Efectos cardíacos de la digoxina

1. *Aumenta la contractilidad cardíaca*
2. *Modifica las propiedades electrofisiológicas cardíacas:*
Disminuye la frecuencia de disparo del nódulo sinoauricular
Aumenta la frecuencia de los marcapasos ectópicos cardíacos (a dosis tóxicas)
Acorta la duración del potencial de acción y del período refractario auricular y ventricular
Prolonga el período refractario del nódulo auriculoventricular
Deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca (a dosis tóxicas)
3. *Inhibe la activación neurohumoral:*
Aumenta el tono vagal
Inhibe el tono simpático (lo aumenta a dosis tóxicas)
Disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II

incremento de la contractilidad cardíaca. Sin embargo, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ también es responsable de algunos signos cardíacos de la intoxicación digitálica, como los pospotenciales tardíos o el acortamiento de la duración del potencial de acción cardíaco, a través de la activación de corrientes de salida de K^+ activadas por Ca^{2+}.

3. Efectos cardiovasculares

La digoxina actúa directamente sobre la célula muscular cardíaca, aumentando su actividad contráctil (efecto inotropo positivo) y modificando sus propiedades eléctricas (tabla 35-2). Además, inhibe la activación neurohumoral en el paciente con insuficiencia cardíaca.

3.1. Contractilidad cardíaca y hemodinámica

En *pacientes sin insuficiencia cardíaca*, la digoxina no modifica el volumen minuto cardíaco, ya que el aumento de la contractilidad y del volumen minuto cardíacos se acompaña de un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, en *pacientes con insuficiencia cardíaca*, la digoxina aumenta la fuerza contráctil, el volumen latido y el volumen minuto cardíacos, tanto en reposo como durante el ejercicio, y disminuye la frecuencia cardíaca y las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar. Como consecuencia, la digoxina desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, aumenta el volumen minuto para cualquier presión telediastólica ventricular (fig. 35-7), y mejora los signos de congestión pulmonar (disnea), la hipoperfusión tisular (oliguria, fatiga) y la capacidad funcional (aumenta la tolerancia al ejercicio). Este aumento del volumen minuto, unido a la inhibición neurohumoral que la digoxina produce, contribuye a reducir las resistencias vasculares periféricas y a mejorar la perfusión tisular. De hecho, la digoxina disminuye la vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales y aumenta el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la excreción de Na^+ y agua. Este efecto natriurético contribuye también a reducir los edemas y las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar.

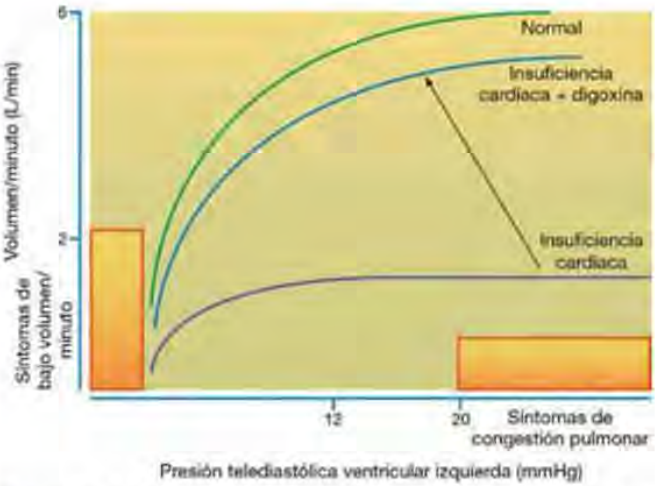


Figura 35-7 Efecto de la digoxina sobre la curva presión-volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca. La digoxina aumenta la contractilidad y el volumen minuto, y desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, aumentando el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular. La flecha en color rojo indica el efecto de la digoxina sobre la curva de función ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la digoxina puede aumentar el flujo sanguíneo coronario, tanto por reducir la presión telediastólica ventricular como por prolongar la diástole (produce bradicardia) e inhibir la activación neurohumoral. Además, aunque el aumento de la contractilidad cardíaca podría incrementar las demandas miocárdicas de O_2, este efecto es contrarrestado por la reducción de la presión telediastólica ventricular y de la frecuencia cardíaca que la digoxina produce. Sin embargo, en la fase aguda del infarto de miocardio, la digoxina puede producir vasoconstricción de las arterias coronarias epicárdicas y aumentar el área de infarto.

3.2. Activación neurohumoral

A dosis a las que apenas modifica la contractilidad cardíaca, la digoxina disminuye el tono simpático y los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II. Esta inhibición neurohumoral contribuye a reducir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y los signos de congestión e hipoperfusión periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

3.3. Propiedades eléctricas del corazón

A dosis terapéuticas, la digoxina modifica las propiedades eléctricas cardíacas, tanto por una acción directa como por aumentar el tono vagal y/o inhibir el tono simpático cardíaco. El aumento del tono vagal predomina en la aurícula y en el nódulo auriculoventricular (AV), y sería el resultado de la sensibilización de los barorreceptores (aórticos y carotídeos), la estimulación del centro cardioinhibidor vagal bulbar y la liberación de acetilcolina en los terminales parasimpáticos cardíacos. La disminución del tono simpático es consecuencia de una acción directa y de la sensibilización de los barorreceptores.

Sin embargo, *a dosis tóxicas,* la digoxina aumenta el tono simpático central y periférico, ya que inhibe la reincorporación de noradrenalina en los terminales nerviosos simpáticos de los que se ha liberado. El aumento del tono simpático facilita la aparición de arritmias cardíacas y explica la eficacia de los bloqueantes β-adrenérgicos en el tratamiento de algunas taquiarritmias que aparecen en la intoxicación digitálica.

3.3.1. Período refractario y velocidad de conducción

A dosis terapéuticas, la digoxina aumenta el tono vagal y acorta la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios

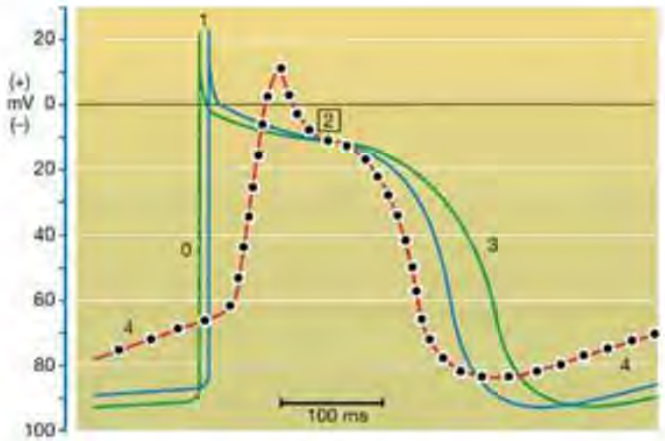


Figura 35-8 Esquema que representa los efectos de la digoxina sobre los potenciales de acción registrados en las fibras de Purkinje. Línea verde: potencial en condiciones control; línea azul: durante la administración de dosis terapéuticas de digoxina (las fases 4 y 0 se han dibujado en desfase para evitar superposición); línea roja: durante la intoxicación digitálica.

auriculares. Este acortamiento se debe a un aumento de las corrientes de salida de K^+ activadas por la acetilcolina (I_{KAch}) y al aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ que activa la salida de K^+ de la célula cardíaca. También acorta de forma no homogénea los potenciales de acción (acorta el intervalo QT del electrocardiograma [ECG]) y los períodos refractarios ventriculares, pero no modifica la velocidad de conducción intraauricular o intraventricular (fig. 35-8).

Por aumentar el tono vagal e inhibir el tono simpático, la digoxina prolonga el período refractario y disminuye la velocidad de conducción a través del nódulo AV (prolonga el intervalo PR del ECG). Esta es la base de su utilización para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o flúter auricular.

A dosis tóxicas, el bloqueo de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ despolariza el potencial de membrana de las células cardíacas, lo que, a su vez, inhibe la corriente de entrada de Na^+ y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (el complejo QRS del ECG se ensancha). Esta despolarización acorta aún más los potenciales de acción y aumenta la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos ventriculares. A nivel ventricular, la marcada dispersión de la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios, unida a la depresión de la conducción a través del sistema de His-Purkinje, facilita la aparición de arritmias ventriculares por reentrada, que pueden degenerar en fibrilación ventricular. A nivel del nódulo AV, la digoxina deprime la conducción, produciendo diversos grados de bloqueo AV e incluso de disociación AV completa.

3.3.2. Automatismo cardíaco

A dosis terapéuticas, la digoxina reduce la frecuencia sinusal, ya que aumenta el tono vagal y, al aumentar el volumen minuto, inhibe el aumento del tono simpático que presenta el paciente con insuficiencia cardíaca.

A dosis tóxicas, la digoxina puede producir bradicardia sinusal o bloqueo sinoauricular completo. Sin embargo, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y del tono simpático incrementan la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica y la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos cardíacos (particularmente del sistema de His-Purkinje) (v. fig. 35-8). Este aumento del automatismo facilitaría la aparición de extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular durante la intoxicación digitálica.

La digoxina puede, además, producir otras dos formas de arritmogénesis: automatismo anormal y pospotenciales tardíos. El bloqueo de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ despolariza el potencial de membrana por encima de −50 mV, lo que inactiva completamente la corriente rápida de entrada de Na^+. En estas condiciones, la digoxina puede activar la corriente de entrada de Ca^{2+} a la célula a través de los canales tipo-L e inducir la aparición de automatismo anormal en cualquier célula cardíaca. Los pospotenciales tardíos son despolarizaciones que aparecen una vez que la célula se ha repolarizado (fig. 35-9) y, si alcanzan el potencial umbral, podrían generar algunas taquiarritmias ventriculares durante la intoxicación digitálica. Los pospotenciales tardíos aparecen como consecuencia de que la digoxina aumenta la $[Ca^{2+}]$ almacenada en el retículo sarcoplasmático y su liberación espontánea hacia el citosol durante la diástole. Ello incrementa la $[Ca^{2+}]_i$ y activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+}, generándose una corriente transitoria (I_{ti}) de entrada de Na^+ y Ca^{2+} que despolariza la membrana y genera el pospotencial tardío.

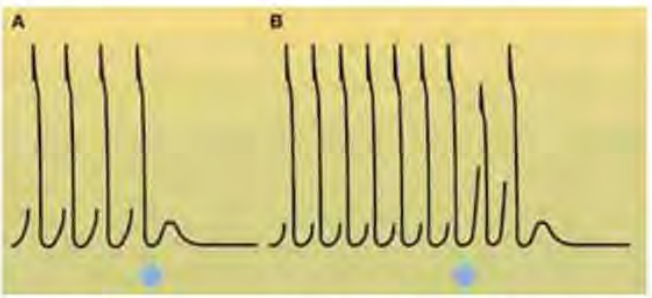


Figura 35-9 La digoxina induce la aparición de actividad desencadenada por pospotenciales tardíos en fibras de Purkinje. En **A,** las fibras se estimulan a 60 min y se observa cómo, al suspender la estimulación (●), aparece un pospotencial tardío que no alcanza el umbral. En **B,** la frecuencia aumenta a 120/min y puede verse cómo al suspender la estimulación, aparecen dos pospotenciales que alcanzan el umbral, generando dos extrasístoles (actividad desencadenada) que están seguidos de otros dos pospotenciales que no alcanzan el potencial umbral.

4. Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral, la digoxina se absorbe bien (biodisponibilidad del 70-80%), sus efectos aparecen al cabo de 30-90 min (más tarde si se toma con alimentos) y alcanzan su máximo al cabo de 1,5-5 h. En un 10-20% de la población, la flora intestinal *(Eubacterium lentum)* degrada la digoxina en el intestino en productos inactivos. Por vía i.v., sus efectos aparecen al cabo de 5-10 min y alcanzan su máximo a los 30-60 min. Se une poco (25%) a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente por el organismo (V_D = 4-7 L/kg) y atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria, alcanzando concentraciones plasmáticas fetales un 50-85% de las maternas. Ello permite utilizar la digoxina en el tratamiento de algunas taquiarritmias supraventriculares fetales. Se acumula en el músculo esquelético, corazón, riñón e hígado, donde alcanza concentraciones 10-50 veces superiores a las plasmáticas, pero no en el tejido adiposo, por lo que la dosis se debe calcular en función del peso magro y no con el peso corporal total. Su alto V_D explica la ineficacia de la hemodiálisis en pacientes intoxicados con digoxina. La digoxina se elimina en un 75% por vía renal en forma libre y en 25% por vía extrarrenal (heces, metabolismo hepático). La eliminación renal es proporcional a la velocidad de filtración glomerular, por lo que la dosis de mantenimiento debe calcularse en función del aclaramiento de creatinina. La excreción renal varía con la edad, siendo 1,5-3 veces más rápida en niños y 2-3 veces más lenta en ancianos que en adultos jóvenes. La semivida de la digoxina es de 35-45 h, por lo que por vía oral se alcanzan niveles plasmáticos estables al cabo de unos 7 días, y sus acciones persisten 4-6 días después de suspender el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida se prolonga 2-4 veces (3,5-5 días), lo que obliga a reducir la dosis e incrementar, además, el intervalo interdosis.

5. Intoxicación digitálica

La digoxina presenta un estrecho margen terapéutico, razón por la que con frecuencia aparecen reacciones adversas cardíacas y extracardíacas. Puede producir diversas arritmias supraventriculares y ventriculares, que pueden preceder incluso a las manifestaciones extracardíacas. En el nódulo SA puede producir bradicardia e incluso parada cardíaca por bloqueo SA completo. En el nódulo AV puede producir distintos grados de bloqueo de la conducción, que pueden preceder a la aparición de taquicardias por reentrada intranodal y ritmos idionodales. A nivel supraventricular, produce extrasístoles y taquicardias paroxísticas, y a nivel ventricular, extrasístoles, taquicardia e incluso fibrilación ventricular. Durante la intoxicación digitálica, se observan en el ECG prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del QRS, acortamiento del intervalo QT y depresión del segmento ST.

Las principales reacciones adversas extracardíacas son: *a) gastrointestinales:* anorexia, náuseas, vómitos y diarrea; las náuseas y los vómitos se deben a irritación directa de la mucosa digestiva y a la estimulación de la zona quimiorreceptora localizada en el área postrema; *b) neurológicas* (cefaleas, fatiga, neuralgias y parestesias) y psiquiátricas (desorientación, confusión y depresión). Son más frecuentes en ancianos y en ellos pueden confundirse con un cuadro de demencia progresiva, y *c) visuales:* visión borrosa, visión coloreada (halos verdes o amarillentos).

Para tratar la intoxicación digitálica, en primer lugar se suprime la digoxina, se determina la digoxinemia y se administra K^+ para desplazar el fármaco de sus receptores cardíacos. Se evaluará si la dosis de digoxina administrada es la correcta para la edad, peso y función renal del paciente, y se corregirán aquellos factores que pueden incrementar el riesgo de intoxicación, por ejemplo, la hipopotasemia producida por tiazidas y diuréticos del asa. El K^+ inhibe la unión de la digoxina a la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ en las células cardíacas, siendo efectivo en el tratamiento de arritmias ventriculares y para suprimir el aumento del automatismo del nódulo AV o los marcapasos ectópicos ventriculares y los pospotenciales tardíos. Se administra por vía oral (4-6 g, 50-80 mEq en varias dosis) o i.v. lenta (20-40 mEq en 20-50 mL de suero fisiológico a la velocidad de 0,5-1 mEq/min), vigilando el ECG, la función renal y la potasemia, ya que un incremento de esta por encima de 5,5 mEq/L aumenta el bloqueo AV producido por la digoxina.

Las taquiarritmias ventriculares se pueden tratar con lidocaína (bolo i.v. de 1-1,5 mg/kg seguido de una infusión continua de 2-4 mg/min), que no deprime los nódulos SA y AV y produce mínimos efectos sobre la contractilidad cardíaca (V. cap. 38). Sin embargo, el tratamiento específico de la taquicardia ventricular es la infusión i.v. durante 30-60 min de fragmentos de **anticuerpos Fab específicos antidigoxina**. La cardioversión eléctrica de las taquiarritmias ventriculares se realizará utilizando cantidades de energía reducidas (5-20 J), ya que puede facilitar la degeneración de la taquiarritmia en fibrilación ventricular. No se recomienda administrar fármacos antiarrítmicos de los grupos IA y IC o bloqueantes β-adrenérgicos (V. cap. 38), porque aumentan el riesgo de aparición de bradicardia, bloqueo AV y/o depresión de la contractilidad. Si aparece bradicardia marcada o bloqueo SA o AV avanzados, se administrará atropina (0,4-2 mg i.v.), que bloquea el aumento del tono vagal y, si fuera preciso, se implantará de forma temporal un marcapaso.

6. Interacciones farmacológicas

En la tabla 35-3 se resumen las principales interacciones de la digoxina. Las posibles interferencias con la absorción pueden minimizarse administrando la digoxina 2 h antes que los fármacos que la interfieren. En aquellas situaciones en las que aumenta la digoxinemia y/o el riesgo de intoxicación digitálica, es necesario reducir la dosis y monitorizar el ECG y la digoxinemia.

Existen diversas situaciones en las que aumenta el riesgo de intoxicación (en particular, de arritmias cardíacas), aun cuando la digoxinemia está dentro del rango terapéutico. La hipopotasemia aumenta la excitabilidad cardíaca, disminuye la excreción renal y potencia los efectos cardiotóxicos de la digoxina. En estas circunstancias, la administración de suplementos de K^+ normaliza la kalemia y previene la aparición de intoxicación digitálica. En el caso de los diuréticos tiazídicos o del asa, la hipopotasemia puede evitarse asociándolos a un diurético ahorrador de K^+. La hipercalcemia que presentan los pacientes con mieloma o que reciben sales de Ca^{2+} aumenta la fijación de digoxina al miocardio y facilita la aparición de arritmias ventriculares graves. Los agonistas β-adrenérgicos también aumentan la aparición de arritmias digitálicas. Antagonistas del calcio, bloqueantes β-adrenérgicos y fármacos antiarrítmicos de los grupos IA (quinidina y disopiramida) y IC (flecainida y propafenona) disminuyen la contractilidad cardíaca, antagonizan las acciones de la digoxina y aumentan la incidencia de bradicardia y de bloqueos intracardíacos.

7. Pautas de digitalización

La dosis de digoxina debe individualizarse según la edad, peso magro, potasemia, aclaramiento de creatinina y la respuesta clínica. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la mejoría clínica se valora por la disminución de cardiomegalia, edemas y disnea, y la mejoría de la capacidad funcional, y en pacientes con fibrilación auricular por la frecuencia ventricular.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y función renal normal, la dosis de mantenimiento es de 0,25 mg/día, y en pacientes con fibrilación auricular, de 0,125-0,5 mg/día. En ancianos disminuye la masa muscular y la velocidad de filtración glomerular, y la función neurológica está más deteriorada; además, presentan múltiples enfermedades y reciben numerosos fármacos con los que la digoxina podría interactuar. Por tanto, en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, la dosis se reducirá a 0,062-0,125 mg/día (o 0,125 mg cada dos días en insuficiencia renal grave). Prematuros y lactantes tienen disminuida la función renal y requieren dosis más bajas de digoxina, debiendo evitarse administrar el fármaco inmediatamente antes o después de las comidas, pues los vómitos producen una pérdida indeterminada de aquel.

La determinación de la digoxinemia permite ajustar la dosis de digoxina en situaciones que modifican las propiedades farmacocinéticas o la respuesta al fármaco. Sin embargo, no existe una relación lineal entre la digoxinemia y la magnitud del efecto inotropo positivo o la aparición de signos de intoxicación, ya que hasta un 10% de los pacientes con digoxinemias entre 0,5 y 2 ng/mL presenta signos de intoxicación. El estudio DIG *(The Digitalis Investigation Group)* demostró que, en pacientes con digoxinemias comprendidas entre 0,5-0,9 ng/mL, la digoxina reducía la mortalidad y las hospitalizaciones totales o por insuficiencia cardíaca, mientras que en los que presentaban digoxinemias > 1 ng/mL, la digoxina aumentaba las hospitalizaciones totales y la mortalidad. Por tanto, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el mayor beneficio (aumento de la contractilidad cardíaca, inhibición de la activación neurohumoral y reducción de la morbilidad) se observa con digoxinemias <1 ng/mL. Por encima de estas cifras, la digoxina no produce un mayor beneficio clínico y sí un mayor riesgo de intoxicación digitálica.

8. Contraindicaciones

La digoxina está contraindicada en pacientes con bradicardia, enfermedad del nódulo del seno o bloqueo AV de segundo o tercer grado en pacientes sin marcapaso, extrasístoles y taquiarritmias ventriculares (aunque puede suprimir las arritmias ventriculares

Tabla 35-3 Interacciones farmacológicas de la digoxina y situaciones clínicas que modifican su acción

A. Situaciones en las que disminuye la digoxinemia
Disminuye la absorción oral de la digoxina:
Dietas ricas en fibra
Fármacos que inhiben su absorción: antiácidos, acarbosa, carbimazol, cimetidina, colestiramina, colestipol, kaolín-peptina, neomicina, sulfasalazina y sucralfato
Fármacos que aceleran el tránsito intestinal: metoclopramida
Pacientes con diarrea o procesos inflamatorios intestinales
Cuando aumenta el aclaramiento renal de la digoxina:
Niños, hipertiroideos
Fármacos que aumentan el volumen minuto y el flujo sanguíneo renal: vasodilatadores (hidralazina, nitroprusiato) o dopamina
Cuando aumenta el V_D de la digoxina:
Niños, embarazo, hipertiroidismo
B. Situaciones en que aumenta la digoxinemia
Fármacos que aumentan la biodisponibilidad oral de la digoxina:
Por retrasar el tránsito digestivo (anticolinérgicos) o inhibir su degradación por el jugo gástrico ácido (omeprazol)
Antibióticos que destruyen el *Eubacterium lentum* que degrada la digoxina: tetraciclinas, macrólidos (claritromicina, eritromicina, roxitromicina)
Cuando disminuye su excreción renal:
Pacientes con insuficiencia cardíaca o renal
Fármacos que disminuyen el V_D y el aclaramiento de la digoxina:
– Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina, propafenona – Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipino, nitrendipino) – Diuréticos del asa y tiazidas – IECA, ciclosporina, indometacina
Disminuyen el V_D de la digoxina:
Obesos, hipotiroidismo o pacientes con insuficiencia renal
Disminuyen el aclaramiento de digoxina:
Atorvastatina, benzodiazepinas, epoprostenol, nefazodona
C. Situaciones en las que aumenta el riesgo de intoxicación digitálica (arritmias cardíacas)
Alteraciones electrolíticas:
Hipopotasemia: pacientes tratados con agonistas β-adrenérgicos, AINE, anfotericina B, bloqueantes neuromusculares (atracurio, suxametonio), diuréticos tiazídicos o del asa, glucocorticoides, laxantes, insulina
Hipomagnesemia o hipercalcemia
Fármacos simpaticomiméticos:
Aumentan el automatismo cardíaco
Antagonistas del calcio, bloqueantes β-adrenérgicos:
Aumentan el riesgo de bradicardia y bloqueo AV
Fármacos antiarrítmicos:
Aumentan el riesgo de bradicardia, bloqueo AV y proarritmia
Otras situaciones clínicas:
Hipoxemia, acidosis metabólica o respiratoria, miocardiopatías, infarto de miocardio reciente, amiloidosis o hipertiroidismo

AV: auriculoventricular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

secundarias a la insuficiencia cardíaca), estenosis subaórtica hipertrófica (so pena de que exista fibrilación auricular), hipopotasemia, hipercalcemia o síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular, ya que, al acelerar la conducción anterógrada a través de la vía accesoria, puede aumentar marcadamente la frecuencia ventricular. También está contraindicada en los primeros días post-infarto de miocardio. Como otros inotropos positivos, la digoxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica (v. cap. 36). Contraindicaciones relativas son todas aquellas circunstancias en las que aumenta el riesgo de intoxicación digitálica (v. tabla 35-3, C).

9. Aplicaciones terapéuticas

9.1. Insuficiencia cardíaca

La digoxina está indicada en pacientes con *insuficiencia cardíaca sistólica sintomática asociada a fibrilación o flúter auricular* para controlar la frecuencia ventricular rápida. En *pacientes en ritmo sinusal* con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y una fracción de eyección menor del 40%, la digoxina aumenta el volumen minuto, mejora la sintomatología e incrementa la tolerancia al ejercicio, y reduce los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, la digoxina no modifica la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, razón por la que, en la actualidad, solo se recomienda su uso en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento estándar (un β-bloqueante, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o un antagonista de los receptores AT_1 de la angiotensina [ARA-II], un antagonista de la aldosterona y un diurético) a dosis óptimas. La digoxina aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, razón por la que no está indicada en pacientes con disfunción diastólica. Tampoco está indicada en la insuficiencia cardíaca asociada a hipertiroidismo, anemia, glomerulonefritis, enfermedad de Paget, pericarditis constrictiva o estenosis mitral (a menos que exista fibrilación auricular).

9.2. Arritmias supraventriculares

Flúter y fibrilación auricular. La digoxina no es efectiva para revertir estas arritmias a ritmo sinusal o para prevenir sus recurrencias. Sin embargo, sí es efectiva para controlar la frecuencia ventricular en reposo en estos pacientes, pero no durante el ejercicio o en pacientes hipertiroideos. Por tanto, en monoterapia, la digoxina solo es efectiva en pacientes sedentarios (ancianos); en pacientes jóvenes debe asociarse a otros fármacos que también deprimen la conducción AV (bloqueantes β-adrenérgicos, verapamilo o diltiazem). La asociación de digoxina y β-bloqueantes es de elección para controlar la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación o flúter auricular.

Taquicardias supraventriculares. La digoxina no suprime estas arritmias y, en la actualidad, ha sido reemplazada por adenosina, verapamilo, diltiazem y bloqueantes β-adrenérgicos, fármacos a los que puede asociarse para controlar adecuadamente la frecuencia ventricular.

III. Fármacos inotropos positivos administrados por vía intravenosa

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica que cursan con reducción del volumen minuto y signos de hipoperfusión (piel fría, hipotensión, disminución de la función renal, confusión mental) o congestión a pesar del uso de vasodilatadores y/o diuréticos, podemos utilizar dos grupos de fármacos por vía i.v. para aliviar los síntomas (v. tabla 35-1), cuya estructura química y dosificación se muestran, respectivamente, en la figura 35-10 y la tabla 35-4.

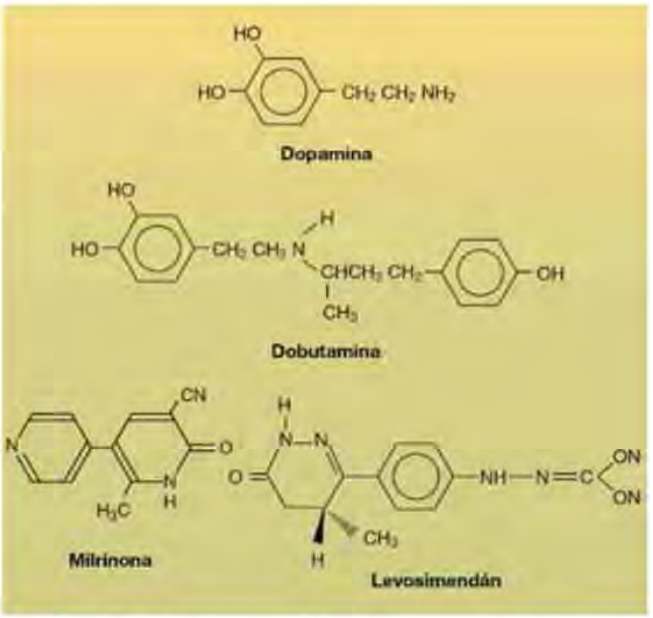


Figura 35-10 Estructura química de los fármacos inotropos positivos.

Tabla 35-4 Dosis de agentes inotropos positivos en la insuficiencia cardíaca aguda

	Bolo	Infusión
Dobutamina	No	2-20 μg/kg/min
Dopamina	No	<3 μg/kg/min: efecto renal
		3-5 μg/kg/min: inotropo
		>5 μg/kg/min: vasopresor
Milrinona	25-75 μg/kg durante 10-20 min	0,375-0,75 μg/kg/min
Enoximona	0,5-1 mg/kg durante 5-10 min	5-20 μg/kg/min
Levosimendán	12 μg/kg durante 10 min*	0,05-0,2 μg/kg/min

*En pacientes hipotensos (presión sistólica < 100 mmHg), se recomienda no utilizar el bolo inicial.

a) Fármacos que aumentan los niveles intracelulares de adenosina 3 -5 -monofosfato cíclico (AMPc), ya sea por incrementar la actividad de la adenilil ciclasa (agonistas β_1-adrenérgicos) o inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa III).

b) Fármacos que *aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al* Ca^{2+} (levosimendán).

A. Fármacos simpaticomiméticos

1. Mecanismo general de acción

Los agonistas de los receptores β_1- y/o β_2-adrenérgicos activan la vía de señalización adenilil ciclasa-AMPc-PKA (fig. 35-11) (v. cap. 16,

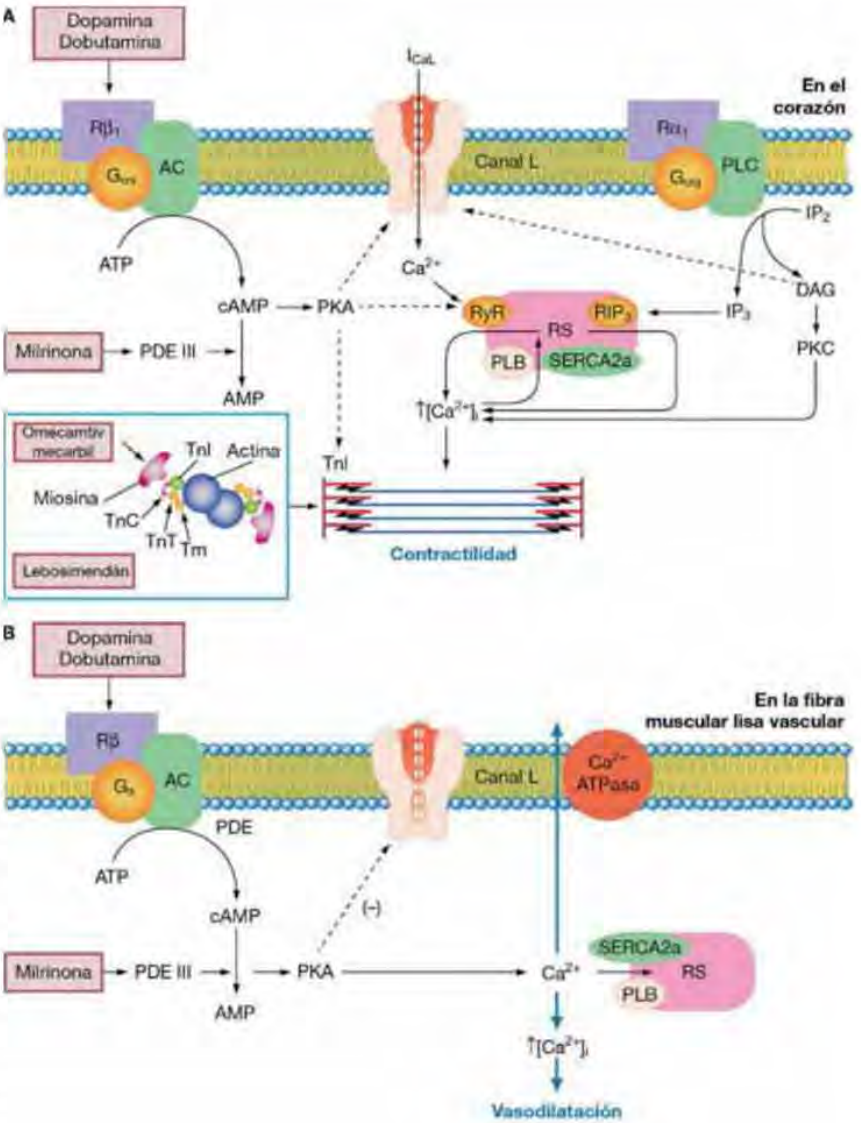


Figura 35-11 Representación esquemática del mecanismo de acción de los fármacos agonistas de los agonistas de los receptores α_1- y β-adrenérgicos, y de los inhibidores de la fosfodiesterasa III en la musculatura cardíaca (panel superior, **A**) y lisa vascular (panel inferior, **B**). El panel superior también muestra el lugar de acción del levosimendán y de los activadores de la miosina cardíaca (omecamtiv mecarbil). AC: adenilil ciclasa; AMPc: 3 -5 -adenosina monofosfato cíclico; ATP: adenosina trifosfato; $[Ca^{2+}]_i$: concentración de calcio intracelular libre; DG: diacilglicerol; IP3: inositol-1,4,5-trifosfato; PDEIII: fosfodiesterasa III; PIP2: fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PKA: proteincinasa A; PKC: proteincinasa C; PLB: fosfolambano; PLC: fosfolipasa C; Rα1 y Rβ: receptores α_1 y β-adrenérgicos; RIP3: receptor para IP3; RS: retículo sarcoplasmático; Tm: tropomiosina; TnC/I/T: troponinas C, I y T. Las líneas de trazo discontinuo indican las proteínas que son fosforiladas por la PKA.

apartado II, 3.1). *A nivel cardíaco,* la PKA fosforila y activa los canales de Ca^{2+} tipo-L y los canales RyR2 del retículo sarcoplasmático. El resultado es un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, la contractilidad (efecto inotropo positivo) y la frecuencia cardíacas. Durante la diástole, la PKA fosforila el fosfolambano, disminuyendo su actividad inhibidora sobre la SERCA2a, lo que facilita la reincorporación del Ca^{2+} intracelular en el retículo sarcoplasmático. También fosforila la troponina I, lo que facilita la disociación del complejo TnC-Ca^{2+} formado durante la sístole. El resultado de ambos efectos es una aceleración de relajación cardíaca (efecto lusitropo positivo).

A nivel vascular, la activación de la PKA disminuye la $[Ca^{2+}]_i$, ya que inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L, aumenta la captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático y facilita la salida de Ca^{2+} a través de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} de la membrana celular. Como consecuencia, disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ y se produce una vasodilatación arteriovenosa que reduce las resistencias vasculares periféricas. Es decir, que los fármacos que aumentan los niveles intracelulares de AMPc se comportan como inodilatadores en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los *agonistas de los* receptores α_1*-adrenérgicos* (v. cap. 16, apartado II, 3.1) incrementan la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca (v. fig. 35-11A), pero, a diferencia de los agonistas β-adrenérgicos, no producen un aumento importante de la frecuencia cardíaca; aumentan, en cambio, la resistencia periférica.

2. Dopamina

La dopamina es una catecolamina precursora de la noradrenalina. Sus acciones hemodinámicas son consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos DA_1 y DA_2, β_1- y α-adrenérgicos, y de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas (v. cap. 16, apartado IV, 3).

2.1. Efectos hemodinámicos

La dopamina presenta una $t_{1/2}$ de 1-3 min debido a su rápida biotransformación, por lo que se administra en infusión i.v. continua, dependiendo sus efectos de la dosis administrada (tabla 35-5).

Tabla 35-5 Efectos hemodinámicos de dopamina, dobutamina y milrinona

	Dopamina (μg/kg/min)			Dobutamina	Milrinona
	<2	2-5	>5		
Receptores	DA_1/DA_2	β_1	$\beta_1 + \alpha$	β_1	
Contractilidad	–	++	++	++	++
Frecuencia	–	+	++	+	+/0
Presión arterial	–	+	++	–	–
FS renal	++	+	–	0	0
Arritmogénesis	0	±	++	±	+

FS: flujo sanguíneo; +: aumento; –: disminución; 0: sin efecto.

A dosis bajas (<3 μg/kg/min), la dopamina estimula los receptores DA_1 vasculares, produce vasodilatación renal, esplácnica, coronaria y cerebral, aumenta el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular, el flujo urinario y la excreción renal de Na^+. Además, estimula los receptores DA_2, por lo que inhibe la activación neurohumoral, ya que reduce la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón, la de aldosterona por la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal y la de noradrenalina desde los terminales nerviosos simpáticos. A estas dosis, la dopamina disminuye ligeramente la presión arterial, pero la frecuencia cardíaca no se modifica o disminuye.

A dosis intermedias (3-5 μg/kg/min), la dopamina estimula también los receptores β_1- y β_2-adrenérgicos cardíacos, y aumenta la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos cardíacos. La estimulación de los receptores β_1-adrenérgicos aumenta la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, mientras que la de los receptores β_2, DA_1 y DA_2 reduce las resistencias periféricas, por lo que la presión arterial apenas se modifica. A estas dosis, el aumento de la frecuencia cardíaca depende de la estimulación β_1-adrenérgica y de la vasodilatación producida, que provoca, por vía refleja, una respuesta taquicardizante.

A dosis altas (>5 μg/kg/min), la dopamina estimula también los receptores α-adrenérgicos, aumentando las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, mientras que la estimulación de los receptores β_1-adrenérgicos incrementa marcadamente la fuerza y frecuencia cardíacas (acción proarrítmogénica) y las demandas miocárdicas de O_2. La vasoconstricción es útil para aumentar la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales en situaciones de choque, pero es indeseable en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, ya que disminuye el volumen minuto y la perfusión tisular periférica.

2.2. Reacciones adversas e interacciones

La infusión i.v. de dopamina produce reacciones adversas digestivas (náuseas, vómitos), centrales (cefaleas, mareos, insomnio, temblor) y cardíacas (taquiarritmias), flebitis en el punto de inyección, erupciones cutáneas, fiebre, calambres en las piernas, disnea e hipopotasemia. A dosis altas, produce hipertensión y taquiarritmias ventriculares, y aumenta las demandas miocárdicas de O_2, pudiendo incrementar la isquemia miocárdica y el área de infarto. La extravasación de dopamina puede producir necrosis tisular, por lo que se administrará en una vena central a través de un catéter. En pacientes en choque cardiogénico o con vasculopatías periféricas, dosis altas de dopamina pueden acentuar la isquemia vascular periférica. Por su corta semivida, las reacciones adversas de la dopamina desaparecen rápidamente si la velocidad de infusión disminuye o se interrumpe.

Los antagonistas dopaminérgicos (p. ej., metoclopramida [v. cap. 43], haloperidol [v. cap. 31]) facilitan la aparición de taquiarritmias e hipertensión durante la infusión de dopamina, y los anestésicos generales halogenados incrementan sus efectos arritmogénicos (v. cap. 19). Por el contrario, los bloqueantes β-adrenérgicos antagonizan las acciones inotropas positivas y proarrítmicas de la dopamina, y desenmascaran su efecto α-adrenérgico vasoconstrictor. La dopamina está contraindicada en pacientes con arritmias ventriculares o feocromocitoma, y se evitará su administración en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica. Se administrará con precaución en pacientes con taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 lat/min), insuficiencia renal, hipertensión arterial, vasculopatías periféricas o diabetes.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación se indica en la tabla 35-4. A dosis bajas, la dopamina se utiliza para incrementar el flujo sanguíneo renal y la diuresis en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y signos de congestión pulmonar, edemas y oliguria refractaria al tratamiento estándar. A En dosis intermedias, se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que cursa con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) y signos de hipoperfusión periférica o de congestión. A dosis altas, en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipoperfusión periférica e hipotensión, o en estados de choque independientemente de su etiología. La dopamina es un pobre vasodilatador venoso, por lo que, en ocasiones, debe asociarse a vasodilatadores venosos (nitroglicerina) o arteriovenosos. La asociación de dopamina con dobutamina o inhibidores de la fosfodiesterasa incrementa el volumen minuto más que cada fármaco por separado.

3. Dobutamina

3.1. Efectos hemodinámicos

Estimula preferentemente los receptores β_1 y, en menor grado, los receptores β_2- y α_1-adrenérgicos cardíacos ($\beta_1 > \beta_2 > \alpha_1$) (v. cap. 16, apartado III, C, 2). La dobutamina presenta $t_{1/2}$ de unos 2-4 min, por lo que se administra por vía i.v. A las dosis habituales, aumenta la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, y disminuye la presión telediastólica ventricular, pero apenas modifica la frecuencia cardíaca o el flujo sanguíneo renal (v. tabla 35-5). Este menor efecto taquicardizante podría atribuirse a que la estimulación α_1-adrenérgica aumenta la contractilidad, pero no la frecuencia cardíaca. A dosis altas, la estimulación de los receptores β_2 produce vasodilatación coronaria y de la musculatura esquelética, y la de los receptores α_1-adrenérgicos, vasoconstricción esplácnica y renal;

estas acciones contrapuestas explican por qué la presión arterial no se altera o disminuye.

3.2. Reacciones adversas

Son similares a las de la dopamina, aunque la incidencia de taquiarritmias es menor. La dobutamina aumenta la velocidad de conducción a través del nódulo AV, debiendo asociarse a digoxina en enfermos con insuficiencia cardíaca y taquicardias supraventriculares rápidas (p. ej., fibrilación auricular) para controlar la frecuencia ventricular. Como otros inotropos positivos, se administrará con precaución en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación se indica en la tabla 35-4. Es útil en la insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con infarto agudo de miocardio, choque cardiogénico, o sometidos a cirugía o trasplante cardíaco que presentan una fracción de eyección reducida y signos de hipoperfusión periférica o de congestión a pesar del tratamiento con diuréticos y vasodilatadores. La combinación de dosis bajas de dopamina con dosis más altas de dobutamina permite obtener una respuesta inotropa superior a la obtenida en monoterapia. También se utiliza para la realización de pruebas de inducción de isquemia miocárdica, como la ecocardiografía de estrés.

3.4. Inconvenientes de la dopamina y de la dobutamina

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, estos fármacos presentan: *a)* una pobre biodisponibilidad oral y una corta semivida que exige administrarlas en infusión continua por vía i.v., en medio hospitalario y monitorizando la presión arterial y el ECG del paciente; *b)* la infusión continua durante 24-72 h conduce a la pérdida progresiva de su efectividad. Esta taquifilaxia se debe a que la estimulación β-adrenérgica reduce la densidad de receptores β_1-adrenérgicos en el miocardio insuficiente (la de los β_2 no se modifica) y altera los mecanismos que acoplan el receptor β_1 al incremento de AMPc (aumentan las proteínas Gi y/o disminuyen las Gs) (v. cap. 3); *c)* en pacientes tratados con β-bloqueantes es necesario utilizar dosis de dopamina y dobutamina muy superiores a las habituales para observar su efecto inotropo positivo, y *d)* pueden producir taquicardias ventriculares graves y necrosis cardíaca, aceleran la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentan la mortalidad del paciente (v. más adelante).

B. Inhibidores de la fosfodiesterasa III

La **enoximona** y la **milrinona** inhiben de forma selectiva la fosfodiesterasa cardíaca de tipo III, que degrada el AMPc en 5 -AMP, e incrementan la [AMPc] intracelular (v. fig. 35-11). Por sus acciones inodilatadoras, aumentan la contractilidad, el volumen latido y el volumen minuto cardíacos, y reducen las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar, las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial (v. tabla 35-5). Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar, disminuyen los signos de hipoperfusión periférica e incrementan la tolerancia al ejercicio. Su efecto inotropo es aditivo con el de la dopamina y la dobutamina, aunque, a diferencia de estos fármacos, su acción inotropa persiste en pacientes tratados con β-bloqueantes. La enoximona no se encuentra en el mercado español.

Por vía i.v., el efecto de la milrinona es inmediato, alcanza su máximo a los 10 min y persiste durante 0,5-2 h. Se une poco a proteínas plasmáticas (10-40%) y se metaboliza parcialmente en el hígado, apareciendo el 10-40% del fármaco en orina en forma activa.

La milrinona puede producir hipotensión, taquiarritmias, intolerancia digestiva (anorexia, vómitos, náuseas, dolor abdominal), retención hidrosalina, cefaleas, cansancio muscular, erupciones cutáneas, fiebre, prurito y dolor en el punto de inyección. Acelera la conducción a través del nódulo AV e incrementa la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. En pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, aumenta la incidencia de taquiarritmias y la mortalidad del paciente. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal o taquiarritmias cardíacas, y se administrará con precaución en pacientes con hipotensión arterial y estenosis aórtica.

La milrinona se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e hipoperfusión periférica refractaria a diuréticos y vasodilatadores con presión arterial preservada y con una respuesta inadecuada a dobutamina y/o en aquellos tratados con β-bloqueantes. En pacientes hipotensos, puede asociarse a dosis altas de dopamina. La dosificación va indicada en la tabla 35-4.

C. Inconvenientes de los fármacos que activan la vía AMPc-PKA

Los ensayos clínicos han demostrado que, aunque a corto plazo la dopamina, la dobutamina, la milrinona y la enoximona mejoran la sintomatología del paciente con insuficiencia cardíaca, su administración crónica podría aumentar la incidencia de eventos isquémicos y de taquiarritmias cardíacas, acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentar la mortalidad total y cardíaca, particularmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Este incremento de la mortalidad es el resultado lógico de su capacidad para aumentar: *a)* la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2; *b)* la $[Ca^{2+}]_i$, que facilita los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca, y *c)* la activación neurohumoral (tono simpático y SRAA). Estos hallazgos han sido la base para la búsqueda de nuevos fármacos inotropos positivos que no aumenten los niveles cardíacos de AMPc o la $[Ca^{2+}]_i$.

Por ello, estos fármacos se utilizan durante 24-72 h por vía i.v. y en medio hospitalario en: *a)* pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, asociada a signos de congestión e hipoperfusión tisular, resistente al tratamiento estándar, y *b)* pacientes en lista de espera para un trasplante cardíaco.

D. Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles

El **levosimendán** se une al dominio N-terminal de la troponina C (Tn-C) y prolonga los cambios conformacionales que se producen en esta al aumentar la $[Ca^{2+}]_i$. Como consecuencia, aumenta la fuerza contráctil desarrollada a cualquier $[Ca^{2+}]_i$. Por tanto, la afinidad del levosimendán por la TnC aumenta cuando lo hace la $[Ca^{2+}]_i$ durante la sístole y disminuye durante la diástole, razón por la que, a diferencia de otros inotropos positivos, no modifica la relajación ventricular. A diferencia de la dopamina y la dobutamina, el levosimendán no incrementa la $[Ca^{2+}]_i$ o las demandas miocárdicas de O_2, y su efecto inotropo persiste en pacientes tratados con bloqueantes β-adrenérgicos. A nivel vascular, el levosimendán activa canales de K^+ (sensibles a ATP [K_{ATP}] en los vasos de resistencia y activados por Ca^{2+} [K_{Ca}] y cambios de voltaje [Kv] en los vasos de conductancia). Como consecuencia, hiperpolariza el potencial de membrana vascular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+} tipo-L y la $[Ca^{2+}]_i$, produciendo una vasodilatación arteriovenosa. A dosis altas, también puede inhibir la fosfodiesterasa III, aunque la relevancia clínica de este efecto es desconocida.

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, la administración i.v. aumenta el volumen minuto cardíaco, disminuye la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, y mejora la disnea y la fatiga del paciente. No modifica directamente la frecuencia cardíaca, pero, si se administra una dosis de carga, puede producir una importante reducción de la presión arterial acompañada de taquicardia refleja.

Se administra por vía i.v. y sus efectos aparecen de forma inmediata. Se une a proteínas plasmáticas en un 98%, presenta un V_D de 0,19 L/kg, y se transforma rápidamente y casi en su totalidad en el hígado (semivida = 1 h), formándose dos metabolitos activos, OR-1855 y OR-1896, cuya $t_{1/2}$ es de 75-80 h, que se eliminan glucoconjugados por vía renal. Estos metabolitos explican por qué los efectos del fármaco persisten 1 semana y por qué se recomienda que la infusión i.v. de levosimendán no supere las 24 h.

Durante el tratamiento puede aparecer dolor en el punto de inyección, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, palpitaciones, taquiarritmias (más frecuentes en pacientes que desarrollan hipotensión) e hipopotasemia. Está contraindicado en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica < 100 mmHg), insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), taquiarritmias ventriculares, obstrucciones mecánicas que afecten al llenado y/o vaciado ventricular, o historia de *torsades de pointes*.

Está indicado en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada (clase funcional III-IV, fracción de eyección inferior al 30%) en presencia de signos de hipoperfusión o congestión a pesar del uso de vasodilatadores y/o diuréticos, siendo una alternativa a la dopamina y la dobutamina en pacientes tratados con β-bloqueantes. Sin embargo, existen datos discordantes acerca de los efectos del levosimendán sobre la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, habiéndose sugerido que podría producir efectos arritmogénicos cuando produce una reducción excesiva de la presión arterial. Dosificación: véase la tabla 35-4.

IV. Nuevas aproximaciones terapéuticas

En un intento de mejorar la seguridad y eficacia de los inotropos existentes, se encuentran en diversas fases de desarrollo nuevos fármacos (v. tabla 35-1), de los que desconocemos sus efectos sobre la morbimortalidad y su seguridad a largo plazo.

Istaroxima. Inhibe la ATPasa dependiente de Na^+-K^+ del sarcolema y estimula la SERCA2a en el retículo sarcoplasmático, por lo que exhibe, respectivamente, propiedades inotropas y lusitropas positivas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, produce una mejoría clínica y hemodinámica, sin modificar la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Por vía i.v., la istaroxima alcanza concentraciones plasmáticas estables en 4-5 h y se biotransforma rápidamente en el hígado en metabolitos activos, siendo su semivida de menor de 1 h. Produce náuseas, vómitos y dolor en el lugar de la inyección; estas reacciones desaparecen rápidamente al suspender la infusión.

Activadores específicos de la miosina cardíaca. El **omecamtiv mecarbilo** se une específicamente a la subunidad catalítica de la miosina cardíaca y acelera la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina. Los inotropos convencionales aceleran la velocidad máxima de la contracción cardíaca y acortan el tiempo hasta la contracción máxima. Sin embargo, el omecamtiv prolonga el tiempo de eyección sistólica y aumenta la contractilidad y el volumen latido cardíaco sin modificar los niveles celulares de Ca^{2+} o de AMPc o las demandas miocárdicas de O_2. Por vía i.v., alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1-3 h y presenta una semivida de 18 h. Produce cefaleas, mareos, opresión torácica y palpitaciones.

SERCA2a. En modelos de insuficiencia cardíaca, la *sobreexpresión de la SERCA2a* mejora la función sistólica y diastólica y reduce el remodelado ventricular. En un estudio piloto realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, la administración intracoronaria de SERCA2a utilizando un vector adenoviral (AAV1/SERCA2a) mejora los síntomas y la capacidad funcional, y reduce las hospitalizaciones y la mortalidad por insuficiencia cardíaca. Estos resultados confirman el importante papel que la SERCA2a desempeña en la regulación del acoplamiento excitación-contracción cardíaco. Se están desarrollando moduladores alostéricos que aumentan la actividad de la SERCA2a y la contractilidad cardíaca sin aumentar las demandas miocárdicas de O2 o la frecuencia cardíaca.

Estabilizadores de los canales RyR2. Previenen la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático hacia el citosol, y aumentan el contenido de Ca^{2+} a nivel de dicha organela durante la diástole, mejorando la función sistólica y diastólica cardíaca. Estos fármacos previenen también el remodelado ventricular y pueden ser útiles para suprimir los pospotenciales tardíos implicados en la génesis de arritmias ventriculares en aquellas circunstancias en las que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$. Resultados similares se han observado con fármacos que *inhiben la actividad de la Ca2 + / calmodulina proteincinasa II* (CaMKII).

Anión nitrosilo (HNO). Presenta propiedades inodilatadoras. Su efecto inotropo positivo se debe a su interacción con los canales RyR2 y la SERCA2a, que facilita, respectivamente, la liberación de Ca^{2+} y su posterior recaptación en el retículo sarcoplasmático durante el ciclo cardíaco. El efecto vasodilatador está mediado a través de la activación de la guanilil ciclasa soluble, la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, que estimula la liberación de NO) y la activación de canales de K^+ (K_v y K_{ATP}). El HNO también inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas vasculares.

Apelina. Es el ligando endógeno de los receptores APJ acoplados a proteínas G presentes en células endoteliales y musculares lisas y cardíacas. La apelina activa la forma inversa del intercambiador Na^+-Ca^{2+}, que facilita la entrada de 1 Ca^{2+} y la salida de tres Na^+ de la célula, y aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca. La apelina también produce un efecto vasodilatador arteriovenoso mediado a través de la liberación de NO y un efecto natriurético por inhibir la liberación de vasopresina. Estos efectos son opuestos a los que produce la angiotensina II a través de la estimulación de los receptores AT1, lo que sugiere que los inhibidores del SRAA podrían ejercer, en parte, sus efectos a través de la activación del sistema apelina-APJ. En estudios piloto, la infusión i.v. de apelina aumenta el volumen minuto cardíaco y produce vasodilatación sistémica y coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006;27:178-86.

Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2005; (1): CD002230.

Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. Annu Rev Physiol 2008;70:23-49.

Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. The ECS textbook of cardiovascular medicine. 2nd Ed. Oxford University Press. European Society of Cardiology; 2009.

De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J 2006;27:1908-20.

Delpón E, Tamargo J. Electrofisiología cardíaca. In: Fisiología Humana. Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, et al. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 4.ª edición. México; 2010:

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). Rev Esp Cardiol 2008;61:1329.e1-1329.e70.

Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. Am Heart J 2007;153:98-104.

Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. Eur Heart J 2011;32:1838-45.

Kaski JK, Haywood C, Mahida S, Baker S, Khong T, Tamargo J. Oxford Handbook of Drugs in Cardiology. Ed. Oxford University Press; 2010: pp. 1-729.

Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, Morgan BP, Rodriguez H, Brejc K, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. Science 2011;331:1439-43.

McMurray JV, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;. (ahead print).

Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. Heart Fail Rev 2007;12:149-56.

Tamargo J (coordinador). Farmacología Cardiovascular. Ed. Sociedad Española de Cardiología 2009: 1-286.

Tamargo J, Delpón E. La función de bomba del corazón: el ciclo cardíaco. In: Fisiología Humana. Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M, Tamargo J. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 4.ª edición. México 2010: 522-41.

Tamargo J, Duarte J, Caballero R, Delpón E. New therapeutic targets for the development of positive inotropic agents. Discov Med 2011;12:381-92.

Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov 2011;10:536-55.

The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-33.

Capítulo **36**

Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos diuréticos, vasodilatadores e inhibidores neurohumorales

J. Tamargo y E. Delpón

I. Fármacos vasodilatadores

A. Conceptos fundamentales

1. Bases de su utilidad terapéutica. Mecanismos de acción

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción del volumen minuto cardíaco produce la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que aumenta las resistencias vasculares periféricas, la contractilidad, la frecuencia y el volumen minuto cardíacos. Inicialmente, el aumento de las resistencias vasculares periféricas ayuda a mantener la presión arterial (presión arterial = volumen minuto × resistencias vasculares periféricas) y a redistribuir el flujo sanguíneo (aumentando los flujos cerebral y coronario, a la vez que disminuyen los flujos renal y esplácnico), pero, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa incrementa la poscarga y reduce aún más el volumen minuto (v. fig. 35-2). Por otro lado, en pacientes con un infarto de miocardio extenso, la administración de fármacos inotropos positivos aumenta las demandas miocárdicas de O_2 (MVO_2), agrava la isquemia miocárdica y acelera la progresión de la insuficiencia cardíaca. En todas estas circunstancias, los fármacos que producen una vasodilatación venosa (y reducen la precarga) o arterial (que reducen la poscarga), o ambas simultáneamente, y los inhibidores neurohumorales constituyen el tratamiento más idóneo de la insuficiencia cardíaca. En la tabla 36-1 se muestran los principales fármacos vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

1.1. Fármacos que reducen la precarga (vasodilatadores venosos)

La precarga puede disminuirse reduciendo la volemia con diuréticos o aumentando la capacitancia del territorio venoso con fármacos vasodilatadores venosos. Estos fármacos disminuyen la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, la presión capilar pulmonar y los signos de congestión pulmonar. Sin embargo, su efecto sobre el volumen minuto depende de las cifras de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Como se observa en la figura 36-1 en el corazón sano, la precarga determina el volumen minuto, y pequeñas variaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga) se acompañan de cambios muy importantes del volumen minuto (ley de Frank-Starling). En el corazón insuficiente, la curva de función ventricular está aplanada, por lo que, en estas circunstancias, y dentro de ciertos límites, la disminución de la precarga no se traduce en cambios significativos del volumen minuto, aunque sí disminuyen los signos de congestión pulmonar. Sin embargo, si la presión telediastólica del ventrículo izquierdo alcanza valores ≤12 mmHg, los venodilatadores reducen el volumen minuto y aumentan por vía refleja la frecuencia cardíaca.

1.2. Fármacos que reducen la poscarga (vasodilatadores arteriales)

En presencia de insuficiencia cardíaca, la poscarga regula el volumen minuto, por lo que un aumento de las resistencias vasculares sistémicas disminuye el volumen minuto cardíaco (v. fig. 35-2 B). Los vasodilatadores arteriales disminuyen las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y, como consecuencia, aumentan el volumen minuto y disminuyen los signos de hipoperfusión periférica (v. fig. 36-1). Sin embargo, esta reducción de las resistencias vasculares periféricas no implica necesariamente una reducción de la presión arterial, ya que los vasodilatadores arteriales también aumentan el volumen minuto (presión arterial = volumen minuto × resistencias vasculares periféricas). A dosis altas, los vasodilatadores arteriales pueden producir una reducción excesiva de la presión arterial, que disminuye la presión de perfusión coronaria y acentúa la isquemia cardíaca. Por tanto, estos fármacos están contraindicados en pacientes con una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una valvulopatía obstructiva importante, en los que pueden producir hipotensión arterial y reducir la perfusión de órganos centrales.

1.3. Fármacos que reducen la precarga y la poscarga (vasodilatadores arteriovenosos)

Los vasodilatadores arteriovenosos reducen la precarga y la poscarga, y mejoran los signos de congestión pulmonar e hipoperfusión tisular a concentraciones a las que apenas modifican la presión arterial o la frecuencia cardíaca (v. fig. 36-1).

B. Vasodilatadores venosos

1. Nitratos

La **nitroglicerina**, el **dinitrato de isosorbida** y el **5-mononitrato de isosorbida** actúan como vasodilatadores venosos a través de la activación de la vía NO-guanilil ciclasa-GMPc y de diversos canales de K^+

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 36-1 Fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca
A. Inotropos positivos (v. cap. 35)
B. Fármacos vasodilatadores
1. Reducen la precarga
Vasodilatadores venosos: nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida
2. Reducen la poscarga
Vasodilatadores arteriales:
– Bloqueantes de los canales de calcio tipo-L: amlodipino, felodipino
– Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida
3. Reducen la precarga y la poscarga
Nitroprusiato sódico
C. Diuréticos
Del asa: bumetanida, furosemida, torasemida
Tiazidas: hidroclorotiazida, politiazida, indapamida, xipamida
Ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno
D. Inhibidores neurohumorales
1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Inhibidores de la enzima de conversión: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril
Antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II: candesartán, losartán, valsartán
Antagonistas de la aldosterona: eplerenona, espironolactona
2. Bloqueantes β-adrenérgicos: bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol
F. Vasopresores
Adrenalina, noradrenalina

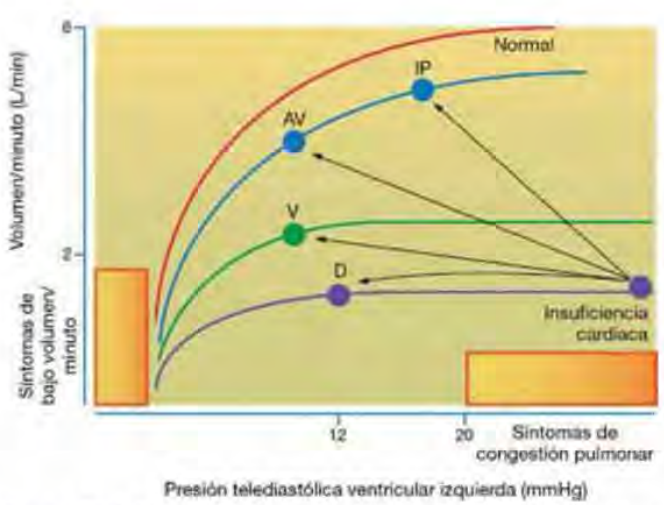


Figura 36-1 Efecto de los fármacos inotropos positivos (IP), diuréticos (D), vasodilatadores venosos (V) y arteriovenosos (AV) sobre las curvas de función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

(v. cap. 40, apartado II). Los nitratos reducen el retorno venoso, el volumen y la presión telediastólica ventriculares, y la presión capilar pulmonar, pero apenas modifican el volumen minuto. Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar (disnea) y disminuyen la tensión de la pared ventricular, las MVO_2 y la isquemia cardíaca. Además, los nitratos producen vasodilatación coronaria, tanto por una acción directa como por reducir la precarga (que disminuye la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos) y suprimen los cuadros de vasoespasmo coronario. El resultado es una reducción de la isquemia miocárdica, que puede mejorar la función sistólica y diastólica cardíaca. A dosis altas, los nitratos reducen las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y pueden aumentar el volumen minuto cardíaco; sin embargo, a estas dosis también pueden reducir la presión arterial y la perfusión coronaria, y producir un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca, que podría incrementar las MVO_2.

La nitroglicerina i.v. es de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda asociada a infarto de miocardio o signos de congestión pulmonar (disnea, edema agudo de pulmón) y presión arterial sistólica > 90 mmHg. La dosis inicial recomendada es de 10-20 μg/min, incrementándose 5-10 μg/min cada 3-5 min, bajo control

estricto de la presión arterial (tabla 36-2), debiendo suspenderse su administración si la presión arterial sistólica es <90 mmHg. En pacientes con un volumen minuto reducido, la nitroglicerina puede asociarse a vasodilatadores arteriales, en hipotensos a dopamina o dobutamina, y en pacientes con edema agudo de pulmón, la administración i.v. de nitratos y furosemida es más eficaz que la administración de dosis altas de furosemida. La nitroglicerina percutánea es muy eficaz en pacientes con ortopnea y disnea paroxística nocturna.

Los nitratos producen cefaleas y sus efectos pueden disminuir cuando se infunden por vía i.v. durante 24-48 h. Las soluciones de nitroglicerina i.v. contienen alcohol etílico, lo que puede producir una intoxicación alcohólica cuando se administra a dosis altas.

Tabla 36-2 Dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

	Dosis inicial	Dosis máxima
A. Fármacos vasodilatadores		
I. Venosos		
Nitroglicerina intravenosa	10-20 µg/min	10-200 µg/min
Aerosol	400 µg* cada 5-10 min	
Sublingual	0,25-0,5 mg	
Dinitrato de isosorbida intravenoso	1 mg/h	10 mg/h
Oral		40-60 mg/8-12 h
Retard		20-60 mg/8-24 h
5-mononitrato de isosorbida		20 mg/8 h
Retard		40-60 mg/día
II. Arteriales		
Bloqueantes de los canales del Ca tipo-L		
Amlodipino	1,25-10 mg/día	
Hidralazina y dinitrato de isosorbida	37,5 mg + 20 mg/8 h	75 mg + 40 mg/8 h
III. Arteriovenosos		
Nitroprusiato	0,3 µg/kg/min	5 µg/kg/min
Nesiritida	2 µg/kg	0,01 µg/kg/min
B. Diuréticos		
I. Tiazidas		
Bendroflumetiazida	2,5 mg/día	2,5-10 mg/día
Hidroclorotiazida	25 mg/día	12,5-100 mg/día
Indapamida	2,5 mg/día	2,5-5 mg/día
Metolazona	2,5 mg/día	2,5-10 mg/día
II. Del asa		
Bumetanida	0,5-1 mg/día	1-5 mg/día
Furosemida	20-40 mg/día	40-240 mg/día
Torasemida	5-10 mg/día	10-20 mg/día
III. Ahorradores de potasio		
Amilorida	5 (2,5**) mg/día	10-20 (5-10**) mg/día
Triamtereno	50 (25**) mg/día	200 (100**) mg/día

Tabla 36-2 Dosis de los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (*cont.*)

	Dosis inicial	Dosis máxima
C. Inhibidores neurohumorales		
I. Inhibidores de la enzima de conversión		
Captopril	6,25 mg/8 h	50-100 mg/8 h
Enalapril	2,5 mg/12 h	10-20 mg/12 h
Lisinopril	2,5-5 mg/día	20-35 mg/día
Ramipril	2,5 mg/día	5 mg/12 h
Trandolapril	0,5 mg/día	4 mg/día
II. Antagonistas de los receptores de angiotensina		
Candesartán	4-8 mg/día	32 mg/día
Losartán	12,5 mg/día	25-50 mg/día
Valsartán	20-40 mg/12 h	160 mg/12 h
III. Antagonistas de la aldosterona		
Eplerenona/espironolactona	50 (12,5-25**) mg/día	100-200 (50**) mg/día
IV. β-bloqueantes		
Bisoprolol	1,25 mg/día	10 mg/día
Carvedilol	3.125 mg/12 h	25-50 mg/12 h
Metoprolol	12,5-25 mg/día	200 mg/día
Nebivolol	1,25 mg/día	10 mg/día
D. Antianginosos		
Ivabradina	5 mg/12 h	7,5 mg/12 h
E. Vasopresores		
Noradrenalina	No	0,2-1 μg/kg/min
Adrenalina	1 mg repetido cada 3-5 min	0,05-0,5 μg/kg/min

*Equivalentes a dos pulverizaciones.
**Asociado a un IECA o un ARA-II.

C. Vasodilatadores arteriales

1. Bloqueantes de los canales de calcio tipo-L

Por sus propiedades antihipertensoras (v. cap. 39, apartado I, F) y antianginosas (v. cap. 40, apartado IV), los bloqueantes de los canales de calcio tipo-L podrían ser útiles en la insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. Sin embargo, producen un importante efecto inotropo negativo y su potente acción vasodilatadora arteriolar induce una fuerte activación neurohumoral, aumentando los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II. El diltiazem y el verapamilo aumentan la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y signos de congestión pulmonar, y están contraindicados en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica en clase funcional II-III tratados con un IECA, digoxina y un diurético, **amlodipino** y **felodipino** aumentan la tolerancia al ejercicio, pero no modifican la supervivencia del paciente. Por tanto, estos son los únicos bloqueantes de los canales de calcio que podrían utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que presentan hipertensión arterial o angina de pecho, a pesar de que reciben el tratamiento estándar.

2. Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida

La hidralazina es un vasodilatador fundamentalmente arterial (v. cap. 39, apartado I, I, 1), posiblemente por facilitar la apertura de canales de K^+, que reduce la poscarga y aumenta el volumen minuto cardíaco, potenciándose su eficacia cuando se asocia a un vasodilatador venoso (nitratos). En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida mejora la función ventricular y la capacidad de ejercicio, y reduce la mortalidad total y las hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, siendo estos

efectos más marcados en pacientes afroamericanos. La asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida se utilizará en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica con intolerancia a IECA o ARA-II (por tos, hipotensión arterial o insuficiencia renal), o en los que estos están contraindicados (hiperpotasemia, embarazo, historia de edema angioneurótico) y que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con diuréticos, IECA (o ARA-II), β-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona.

Los efectos adversos más comunes de la combinación son cefaleas, mareos, hipotensión y náuseas. En un 5-10% de los pacientes aparece artralgia/dolor muscular, dolor o inflamación de articulaciones, pericarditis/pleuritis, erupciones y fiebre, y en un 2-3% un aumento persistente de anticuerpos antinucleares. Esta combinación está contraindicada en pacientes con hipotensión, síndrome lúpico o insuficiencia renal grave.

D. Vasodilatadores arteriovenosos

1. Nitroprusiato

Es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente (v. cap. 39, apartado I, I, 2). Al igual que los nitratos, actúa como un donador de NO, por lo que su acción vasodilatadora está mediada por la activación de la vía de señalización NO-guanilil ciclasa-GMPc y de diversos canales de K^+.

1.1. Efectos farmacológicos

Por su acción venodilatadora, disminuye las presiones de la aurícula derecha, capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo, mejorando los signos de congestión pulmonar. Por su acción vasodilatadora arteriolar, disminuye las resistencias vasculares periféricas y aumenta el volumen minuto, aunque la frecuencia cardíaca apenas se modifica. Como consecuencia de ambas acciones, reduce la tensión de la pared ventricular y las MVO_2. El aumento del volumen minuto mejora el flujo sanguíneo renal, incrementa la velocidad de filtración glomerular y produce un efecto diurético.

Su potente acción vasodilatadora obliga a la monitorización hemodinámica del paciente para evitar una marcada reducción de la presión arterial, que en pacientes con síndromes coronarios agudos disminuiría la presión de perfusión coronaria y agravaría la isquemia cardíaca. También produce vasodilatación de las arterias pulmonares, lo que podría conducir al desacoplamiento ventilación-perfusión en pacientes con enfermedad obstructiva crónica avanzada. Otras reacciones adversas se discuten en el capítulo 39.

1.2. Utilización en la insuficiencia cardíaca

Se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y presión arterial sistólica > 110 mmHg; puede utilizarse con precaución en pacientes con la presión sistólica entre 90 y 110 mmHg. Si la presión arterial media es ≤90 mmHg, solo se utilizará tras la administración de dosis altas, vasoconstrictoras, de dopamina. Es muy eficaz en la insuficiencia cardíaca asociada a aumento de la poscarga (hipertensión arterial), regurgitación mitral o aórtica, rotura del músculo papilar o *shunts* izquierda-derecha por un defecto interventricular.

Se administra disuelto en suero glucosado al 5%, protegiendo el sistema de goteo de la luz, ya que esta hidroliza el fármaco a cianuro. La velocidad de infusión i.v. inicial (0,5-1 μg/kg/min) se irá aumentando a intervalos de 5-10 min, monitorizando la respuesta del paciente a fin de obtener el máximo aumento del volumen minuto sin producir hipotensión arterial. El nitroprusiato está contraindicado en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg, estenosis aórtica, mitral o pulmonar, o cardiomiopatía obstructiva.

2. Péptido natriurético tipo B (BNP) humano recombinante

El BNP se sintetiza y libera a nivel ventricular en respuesta al aumento de la presión y del volumen intraventriculares. Sus niveles plasmáticos aumentan en pacientes con insuficiencia cardíaca y es un excelente marcador de su evolución y de la efectividad del tratamiento.

Su forma recombinante es la **nesiritida**, que interactúa con sus receptores A y B, estimula la actividad de la guanilil ciclasa particulada y aumenta los niveles celulares de GMPc. Produce vasodilatación arteriovenosa sistémica y coronaria, inhibe el tono simpático y el SRAA (inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex adrenal) y ejerce acciones antiproliferativas en las células musculares lisas vasculares. También produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la fracción de filtración glomerular; a nivel tubular, inhibe la reabsorción de Na^+ y agua, produciendo un efecto natriurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada que cursa con disnea en reposo, disminuye la sintomatología y la presión capilar pulmonar, y aumenta el volumen minuto cardíaco, pero no mejora la función renal ni reduce la mortalidad o las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Presenta una $t_{1/2}$ corta (15 min), ya que se degrada rápidamente por la endopeptidasa neutra o interactúa con receptores tipo C, que la internalizan en el citoplasma, donde se degrada. Por ello, se administra en infusión i.v. continua. No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, pero sí aumentar la dosis en pacientes con hepatopatías graves. Produce hipotensión arterial, taquicardia, cefaleas, náuseas y enrojecimiento facial, confusión, parestesias, somnolencia y dolor abdominal. Está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg), estenosis aórtica grave o insuficiencia hepática o renal grave. Muestra incompatibilidad con la heparina y la furosemida.

II. Fármacos diuréticos

En la insuficiencia cardíaca, la reducción del volumen minuto disminuye el flujo sanguíneo renal y activa el SRAA, el tono simpático y la liberación de vasopresina, disminuyendo la excreción urinaria de Na^+ y agua (v. fig. 35-4). Esta retención hidrosalina aumenta la presión y el volumen telediastólico ventricular izquierdo, lo que, por la ley de Frank-Starling, permite al ventrículo, dentro de ciertos límites, aumentar el volumen minuto, pero, a la vez, produce un aumento de las presiones venosa y pulmonar que facilita la aparición de edemas periféricos y de signos de congestión pulmonar (disnea).

1. Efectos farmacológicos

Diuréticos del asa, tiazidas y ahorradores de potasio (v. cap. 47, apartados II, III y IV) producen una pérdida neta de Na^+ y de agua del organismo, actuando directamente sobre el riñón. Dado que cada grupo de diuréticos actúa en una porción distinta de la nefrona, su combinación permite obtener efectos sinérgicos.

2. Reacciones adversas

Tiazidas y diuréticos del asa producen: *a)* alteraciones electrolíticas (hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia), que reducen su eficacia. La hipopotasemia y la hipomagnesemia facilitan la aparición de arritmias cardíacas y aumentan la mortalidad cardiovascular y arritmogénica del paciente con insuficiencia cardíaca. La hipopotasemia puede corregirse administrando suplementos de K^+ (20-60 mEq/día) o asociando un diurético ahorrador de potasio; *b)* activación neurohumoral, aumentando los niveles plasmáticos de renina, angiotensina II (AII) y noradrenalina. Por ello, los diuréticos deben prescribirse asociados a un β-bloqueante y a un inhibidor SRAA; *c)* alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hiperuricemia, aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL-colesterol, alcalosis metabólica), y *d)* a dosis altas, los diuréticos tiazídicos y del asa pueden empeorar la función renal, ya que una excesiva depleción hidrosalina, asociada a hipotensión

arterial, disminuye la perfusión renal y facilita la aparición de una insuficiencia renal aguda prerrenal.

3. Resistencia a los diuréticos

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración crónica de tiazidas y diuréticos del asa puede disminuir su eficacia como consecuencia de: *a)* mal cumplimiento del tratamiento, dosis inadecuadas o que el paciente no restringe la ingesta de sal en la dieta. En estas circunstancias, es necesario comprobar el cumplimiento del tratamiento, si la dosis es adecuada y/o reducir la ingesta de sal a <2 g/día; en ocasiones, puede ser necesario administrar el diurético por vía i.v. o asociar diuréticos que actúan a distintos niveles de la nefrona, lo que permite obtener un efecto sinérgico; *b)* la disminución del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular secundaria a la reducción del volumen minuto cardíaco, que disminuye la cantidad de diurético que alcanza la luz tubular. De hecho, las tiazidas son inefectivas cuando la velocidad de filtración glomerular disminuye por debajo de 30 mL/min. En ocasiones, los vasodilatadores utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca disminuyen la presión arterial y la perfusión renal, efectos que serían responsables de la menor eficacia del diurético. En este caso, se utilizarán diuréticos del asa por vía i.v. o una infusión i.v. de dobutamina, que aumenta el volumen minuto, el flujo sanguíneo renal y la respuesta diurética; *c)* una reducción excesiva de la natremia y de la volemia secundaria a una excesiva diuresis. En este caso, es necesario reducir o suprimir la dosis del diurético. En pacientes con hiponatremia por dilución debemos restringir la ingesta de líquidos a 1-2 L/día; *d)* menor absorción oral del diurético secundaria al edema de pared intestinal, que obliga a incrementar la dosis del diurético, a su administración por vía i.v. o a la combinación de tiazidas y diuréticos del asa; *e)* un aumento compensador de la reabsorción de Na^+ en la nefrona distal, y *f)* la administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras y antagonizan, en mayor o menor grado, la acción de los diuréticos del asa.

4. Aplicaciones terapéuticas

Diuréticos del asa y tiazidas son el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca sintomática que cursa con signos y síntomas clínicos de congestión pulmonar (disnea) y/o periférica (edemas), independientemente de la fracción de eyección ventricular. Sin embargo, desconocemos los efectos de los diuréticos sobre la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Es posible que no la modifiquen (o incluso la aumenten en algunos pacientes) debido al deterioro de la función renal y la activación neurohumoral que producen.

4.1. Insuficiencia cardíaca aguda

Se utilizan diuréticos del asa por vía i.v., que inducen la síntesis de prostaglandinas y producen una relajación renal y pulmonar que reduce la presión y el volumen telediastólico ventricular, las resistencias vasculares pulmonares y los signos de congestión sistémica (edemas) o pulmonar (disnea, edema agudo de pulmón). El posterior efecto diurético disminuye la volemia y mantiene la reducción de las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar. Estos efectos, además, disminuyen la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O_2, y aumentan el flujo sanguíneo subendocárdico.

A las dosis habituales, no alteran la presión arterial, la frecuencia o el volumen minuto cardíacos, ya que la curva de función ventricular es plana (v. fig. 36-1), pero si la diuresis es muy marcada y la presión telediastólica ventricular izquierda cae por debajo de 12 mmHg, pueden disminuir el volumen minuto. Las dosis habitualmente utilizadas se resumen en la tabla 36-2. La torasemida presenta una biodisponibilidad más alta (80-90%) que la de furosemida (40-60%), razón por la que su respuesta diurética es más predecible. La combinación de un diurético del asa con dopamina, dobutamina o nitratos produce una respuesta hemodinámica mejor que la producida por un diurético del asa a dosis altas. Igualmente, la combinación de dosis bajas de tiazidas y espironolactona con diuréticos del asa es más efectiva y mejor tolerada que dosis altas de estos fármacos en monoterapia.

4.2. Insuficiencia cardíaca crónica

Se pueden utilizar tiazidas y diuréticos del asa, en monoterapia o combinados, bajo monitorización de las concentraciones plasmáticas de potasio, sodio y creatinina durante el tratamiento. Deben administrarse siempre asociados a un inhibidor de la enzima de conversión (IECA) o de un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), a un β-bloqueante y a un antagonista de los receptores de la aldosterona, lo que permite, además, reducir la dosis y los efectos indeseables (hipopotasemia) del diurético.

Los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) son poco eficaces, por lo que solo se utilizan cuando persiste la hipopotasemia a pesar del tratamiento con un IECA (ARA-II) y dosis bajas de espironolactona o eplerenona.

Una vez controlada la retención hidrosalina, se debe enseñar al paciente a reajustar la dosis de diurético de acuerdo con los signos/síntomas de congestión y el peso corporal, a fin de evitar una diuresis excesiva; esta recomendación es particularmente útil en pacientes con hipotensión, pobre perfusión renal o disfunción diastólica grave.

III. Inhibidores neurohumorales

A. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes con insuficiencia cardíaca aumentan los niveles plasmáticos de renina, angiotensina II (AII) y aldosterona, y se ha demostrado que la activación del SRAA facilita la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumenta la mortalidad del paciente. La estimulación de los receptores AT_1 de la AII (v. cap. 22, apartado I, A, 2) produce vasoconstricción arteriovenosa, activación neurohumoral (aumenta el tono simpático central y periférico, y estimula la liberación de vasopresina y aldosterona), efectos tróficos (hipertrofia y fibrosis cardíaca), agregantes plaquetarios y proarrítmicos, y aumenta el estrés oxidativo y la producción de radicales libres. A nivel renal, aumenta la reabsorción de Na^+ y agua, tanto por una acción directa a nivel del túbulo proximal, como a través de la liberación de aldosterona y vasopresina, que actúan a nivel del túbulo distal y/o colector.

En la actualidad, tres grupos de fármacos que inhiben la actividad del SRAA se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la AII (ARA-II) y antagonistas de los receptores de la aldosterona.

B. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

1. Mecanismo de acción y efectos hemodinámicos

Los IECA producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión, que transforma la angiotensina I en AII, reduciendo los niveles plasmáticos y titulares de esta, así como sus acciones. Además, inhiben la cininasa II, enzima que degrada la bradicinina, aumentando sus niveles plasmáticos y tisulares. La bradicinina presenta propiedades vasodilatadoras directas y estimula la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas (E_2 y F_2), que poseen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas que antagonizan las acciones de la angiotensina II. Como consecuencia, producen acciones vasodilatadoras arteriovenosas, natriuréticas y antimitogénicas.

Por su acción venodilatadora, reducen las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar, y por su acción vasodilatadora arterial, disminuyen las resistencias vasculares y aumentan el volumen minuto, los flujos sanguíneos regionales (cardíaco, cerebral, renal y muscular esquelético) y la tolerancia al ejercicio. Además, dado que reducen la precarga, la poscarga y las MVO_2 y aumentan el flujo sanguíneo coronario, reducen la isquemia cardíaca. También inhiben la dilatación, la hipertrofia y el remodelado ventricular que aparece en pacientes hipertensos o postinfarto de miocardio, y retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca.

2. Aplicaciones en la insuficiencia cardíaca

Insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, los IECA mejoran la función ventricular, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, disminuyen los síntomas y la activación neurohumoral, retrasan la progresión de la enfermedad y reducen la mortalidad (total y súbita) y las hospitalizaciones. Por tanto, salvo que su uso esté contraindicado o que el paciente no los tolere, se recomienda administrar un IECA, asociado a un β-bloqueante, en todos estos pacientes, independientemente de sus síntomas.

El tratamiento se iniciará tan pronto como se diagnostique la insuficiencia cardíaca, con dosis muy bajas, que se irán aumentando progresivamente hasta alcanzar las que se muestran en la tabla 36-2; en pacientes hospitalizados, se iniciará el tratamiento antes del alta. También son fármacos de elección para prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o enfermedad ateroesclerótica y factores de riesgo cardiovascular asociados.

Insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio. Tras un infarto de miocardio, aparecen cambios en el volumen, masa y arquitectura ventricular, a los que se denomina *remodelado*. A las pocas horas del infarto, la fuerza ejercida por la presión intraventricular sobre la zona infartada produce primero su adelgazamiento y luego su expansión. Al cabo de unas semanas, el proceso de expansión se detiene debido a la formación de tejido fibroso, y en el miocardio sano se produce una hipertrofia compensadora y una dilatación ventricular, que conducen, a largo plazo, a la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentan la mortalidad del paciente.

En pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio, la administración crónica de un IECA a partir de los 3-10 primeros días después del infarto (antes del alta hospitalaria) atenúa o previene el remodelado y la disfunción ventricular, aumenta la fracción de eyección y reduce el reinfarto, las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad. El efecto beneficioso de los IECA se explica por sus acciones vasodilatadoras (que reducen la presión y el estrés de la pared ventricular que facilitan la expansión de la zona necrótica), antiproliferativas (inhiben la hipertrofia y la fibrosis cardíaca) y antiisquémicas (disminuyen las MVO_2).

3. Reacciones adversas

Pueden producir hipotensión arterial sintomática (puede controlarse iniciando el tratamiento con dosis bajas o reduciendo la dosis de diuréticos administrada), tos seca, hiperpotasemia (más frecuente en pacientes con nefropatías o diabéticos), empeoramiento de la función renal y angioedema. Si la hiperpotasemia es >5,5 mmol/L o la creatinina plasmática > 265 μmol/L (pero inferior a 310 μmol/L o ~3,5 mg/dL), se debe reducir la dosis a la mitad. Por tanto, se recomienda monitorizar durante el tratamiento con un IECA la presión arterial, la función renal (cuyo valor condiciona la dosis) y los niveles plasmáticos de potasio, especialmente si se combinan con un antagonista de la aldosterona. Si el IECA causa tos seca, se utilizará un ARA-II. Están contraindicados en embarazadas y en pacientes con hiperpotasemia (>6 mmol/L), hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), estenosis bilateral de las arterias renales, insuficiencia renal (creatinina sérica > 310 μmol/L), estenosis aórtica grave o historia de tos o angioedema tras la administración de un IECA.

C. Antagonistas de los receptores AT_1 (ARA-II)

Los ARA-II bloquean de forma competitiva las acciones de la AII mediadas a través de la estimulación de los receptores AT_1 (v. cap. 22, apartado I, A, 9). En estas condiciones, la AII sintetizada puede seguir estimulando los receptores AT_2, por lo que los efectos de los ARA-II son consecuencia del bloqueo de los receptores AT_1 y la estimulación de los AT_2. La estimulación de los receptores AT_2 produce efectos vasodilatadores, natriuréticos y antitróficos, que están mediados a través de la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas (E_2 e I_2), y un aumento de la conductancia al K^+.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40% que no toleran los IECA, o en los que persisten los síntomas a pesar del tratamiento con un IECA y un β-bloqueante, los ARA-II producen una mejoría clínica y hemodinámica, reducen el remodelado cardíaco, las hospitalizaciones y la mortalidad asociadas a insuficiencia cardíaca. Los ARA-II pueden producir un empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia e hipotensión sintomática, con una incidencia similar a la de los IECA, pero, a diferencia de estos, no producen tos. Igualmente, se recomienda monitorizar durante el tratamiento con un ARA-II la presión arterial, la función renal y los niveles plasmáticos de potasio, especialmente si se combinan con un antagonista de la aldosterona.

La utilización de ARA-II en pacientes con insuficiencia cardíaca ha disminuido al observarse que son menos efectivos que IECA y antagonistas de la aldosterona para reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

D. Antagonistas de los receptores de la aldosterona

A nivel cardíaco, la aldosterona aumenta la hipertrofia y la fibrosis, disminuye la distensibilidad ventricular y desempeña un papel central en el remodelado cardíaco que aparece en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o postinfarto de miocardio. A nivel vascular, produce disfunción endotelial, y a nivel del túbulo renal distal y colector, produce retención de Na^+ y agua y aumenta la excreción de K^+ y Mg^{2+}, facilitando la aparición de edemas. Además, aumenta el tono simpático, lo que, unido a la hipopotasemia y la fibrosis, facilita la aparición de arritmias cardíacas. IECA y ARA-II disminuyen los niveles plasmáticos de aldosterona, pero esta reducción desaparece al cabo de unos pocos meses de tratamiento. Esta es la base de para la utilización de antagonistas de sus receptores, como **espironolactona** y **eplerenona** (v. cap. 47, apartado IV, 2)

En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (NYHA clase funcional II-IV, fracción de eyección < 35%) tratados con IECA (o ARA-II), β-bloqueantes y diuréticos, la espironolactona y la eplerenona mejoran la sintomatología y la clase funcional, y reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular. En pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular sistólica grave, la eplerenona disminuye la mortalidad total y las hospitalizaciones cardiovasculares. Por ello, se recomienda administrar antagonistas de la aldosterona a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática en ausencia de hiperpotasemia y disfunción renal significativa.

Las reacciones adversas están descritas en el capítulo 47. El tratamiento con espironolactona o eplerenona debe suspenderse si la potasemia es >6 mmol/L y los niveles plasmáticos de creatinina > 310 mmol/L (3,5 mg/dL); con potasemias entre 5,5 y 5,9 mmol/L o si la creatinina plasmática se eleva a >220 mmol/l (2,5 mg/dL), se debe reducir la dosis a 25 mg cada 24-48 h. El riesgo de hiperpotasemia, potencialmente fatal, aumenta si la espironolactona o la eplerenona se asocian a IECA, ARA-II, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o antiinflamatorios no esteroideos.

E. Bloqueantes β-adrenérgicos

1. Efectos cardíacos

El aumento del tono simpático que aparece en respuesta a la disminución del volumen minuto cardíaco (v. cap. 35) produce diversos efectos que facilitan la progresión de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente. La estimulación de los receptores β-adrenérgicos incrementa la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2, agravando la isquemia cardíaca. La estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce vasoconstricción sistémica y coronaria, que aumenta la precarga y la poscarga, y disminuye la perfusión tisular y coronaria (v. cap. 16, apartado II). Además, la estimulación simpática activa el SRAA, participa en el remodelado (hipertrofia, fibrosis) ventricular, facilita la producción de citocinas proinflamatorias y de radicales libres, y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y la muerte súbita cardíaca. También incrementa la aparición de fenómenos tromboembólicos, ya que activa la coagulación y la agregación plaquetaria, a la vez que disminuye la fibrinólisis y facilita la progresión de las placas de ateroma.

Además, la activación crónica del tono simpático cardíaco produce cambios importantes en el tono β_1-adrenérgico cardíaco, caracterizados por: *a)* aumento en la expresión de la cinasa de receptores acoplados a proteínas G (GRK2) que fosforila los receptores β_1 y, en presencia de β-arrestinas, los desacopla de la proteína Gs y los internaliza, siendo degradados a nivel lisosómico. El resultado es una inhibición de la vía de señalización adenilil ciclasa-AMPc-PKA y una disminución en la densidad de los receptores β_1-adrenérgicos, que se traduce en una disminución de la contractilidad cardíaca, particularmente a frecuencias cardíacas rápidas; *b)* aumento en la densidad de receptores β_2, que, a través de la vía proteína Gi-PI3K (fosfoinositol-3-cinasa), inhiben la contractilidad cardíaca; *c)* la hiperfosforilación de los canales de rianodina (RyR2) del retículo sarcoplásmico, lo que facilita la liberación del Ca^{2+} almacenado en este nivel durante la diástole; ello, unido a una menor activación de la SERCA2a, incrementa la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole, lo que retrasa la relajación ventricular, aumenta la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2, y facilita los procesos de necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos, y *d)* aumenta la expresión de receptores β_3-adrenérgicos, que reduce la contractilidad cardíaca debido a una excesiva producción de óxido nítrico (NO).

2. Mecanismo de acción

El efecto beneficioso de los β-bloqueantes podría explicarse por su capacidad para: *1)* disminuir la frecuencia cardíaca, lo que reduce las demandas miocárdicas de O_2 y aumenta la perfusión coronaria al prolongar la diástole, disminuyendo la isquemia miocárdica; *2)* inhibir la activación neurohumoral, ya que el bloqueo de los adrenoceptores β_1 inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón y el de los presinápticos β_2, la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos; *3)* inhibir la hipertrofia, la fibrosis y el remodelado ventricular en el miocardio infartado; *4)* bloquear la necrosis/apoptosis cardíaca producidas por las catecolaminas, que contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca; *5)* inhibir la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico a través de los canales RyR2 durante la diástole, a la vez que aumentan la actividad de la SERCA2a; ambos efectos reducen la $[Ca^{2+}]_i$ y mejoran la relajación ventricular, y *6)* aumentar la densidad de receptores β-adrenérgicos cardíacos, lo que mejoraría la respuesta hemodinámica a las catecolaminas circulantes y a los β-agonistas (dopamina, dobutamina). Sin embargo, algunos β-bloqueantes (p. ej., carvedilol) no modifican la densidad receptorial. A todo lo anterior, debemos añadir que los β-bloqueantes presentan propiedades antiarrítmicas, antihipertensoras y antiagregantes plaquetarias, y mejoran el metabolismo cardíaco al inhibir la lipólisis inducida por las catecolaminas y facilitar la glucólisis (v. cap. 17, apartado II, 3)

3. Usos clínicos

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática estable (NYHA clase funcional II-IV, fracción de eyección ≤ 40%) tratados con un IECA (o un ARA-II), la administración de **carvedilol, bisoprolol, metoprolol** o **nebivolol** mejora la sintomatología, la calidad de vida, la clase funcional y la situación hemodinámica (aumentan el volumen minuto cardíaco y la tolerancia al ejercicio), reduce las admisiones hospitalarias (totales, cardiovasculares y por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) y aumenta la supervivencia. También reduce la incidencia de taquiarritmias ventriculares graves y la muerte súbita cardíaca. Estos efectos son independientes de la edad, sexo, fracción de eyección y causa de la insuficiencia cardíaca. Los β-bloqueantes son los fármacos de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica e hipertensión arterial, angina de esfuerzo o infarto de miocardio previo, taquiarritmias ventriculares y, por controlar la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en aquellos con fibrilación auricular.

Se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes clínicamente estables (sin cambios recientes en la dosis de diuréticos) con dosis bajas, que se irán aumentando a intervalos de 2-4 semanas hasta alcanzar las dosis que aparecen en la tabla 36-2 o la dosis máxima tolerada por el paciente. La mejoría de la sintomatología puede tardar 2 o más meses en aparecer y, en un 20-30% de los pacientes, puede producirse un empeoramiento clínico durante este período de tiempo, caracterizado por disminución del volumen minuto, fatiga, cansancio, hipotensión arterial y signos de congestión (vigilar el peso del paciente). Los signos de congestión pueden controlarse aumentando la dosis de diuréticos, y la hipotensión arterial reduciendo la dosis de diuréticos e inhibidores del SRAA. En pacientes con insuficiencia cardíaca recientemente descompensada, se puede iniciar el tratamiento con precaución antes del alta hospitalaria, siempre que el paciente se haya estabilizado con otros tratamientos y no reciba un agente inotrópico IV. Puede ser necesario reducir la dosis (o suspender temporalmente el tratamiento) en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión sintomática, bloqueo auriculoventricular (AV) o bradicardia.

Los bloqueantes β-adrenérgicos están contraindicados en pacientes asmáticos (la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no es una contraindicación), con bradicardia sinusal (<50 latidos/min), bloqueo AV de segundo o tercer grado, enfermedad del seno (sin marcapasos permanente) o hipotensión sintomática, y se administrarán bajo control médico en los que hayan presentado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante los últimos 3 meses. Se vigilará su asociación con otros fármacos que producen bradicardia y bloqueo AV (p. ej., verapamilo, diltiazem, digoxina o amiodarona).

Efecto sobre el remodelado ventricular. Los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran el remodelado ventricular en pacientes con infarto de miocardio previo, disminuyendo los volúmenes telesistólicos y telediastólicos ventriculares, a la vez que aumentan la fracción de eyección y la contractilidad cardíaca. Estos efectos, que se observan incluso en pacientes tratados con un inhibidor del SRAA, contribuyen a la reducción de la morbimortalidad observada en estos pacientes.



Figura 36-2 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica asociada a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (NYHA clase funcional II-IV). IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: clasificación de la New York Heart Association. *(Modificado de McMurray et al, 2012.)*

Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. Debido a la ausencia de datos, la utilización de bloqueantes β-adrenérgicos en estos pacientes es empírica y está basada en el posible beneficio obtenido al disminuir la frecuencia cardíaca y mejorar la isquemia miocárdica.

F. Ivabradina

La frecuencia sinusal es un factor de riesgo cardiovascular y la taquicardia sinusal aumenta la morbimortalidad cardiovascular. La ivabradina es un fármaco antianginoso (v. cap. 40) que bloquea la corriente marcapaso If en las células del nodo senoauricular, por lo que su principal acción es inhibir la frecuencia cardíaca en pacientes en ritmo sinusal. En pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-III), fracción de eyección ≤ 35% y frecuencia cardíaca ≥ latidos/minuto que recibían el tratamiento estándar, ivabradina mejoraba la función ventricular y la calidad de vida, y reducía el remodelado cardíaco, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos han permitido incluir este fármaco en las nuevas guías de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

IV. Esquema general del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca

La Sociedad Europea de Cardiología ha publicado recientemente las guías de actuación terapéutica en pacientes con disfunción ventricular o con insuficiencia cardíaca crónica asociada a disfunción sistólica. En la figura 36-2 se resume el algoritmo de tratamiento de estos pacientes utilizando los fármacos analizados en los capítulos 35 y 36.

V. Vasopresores

La adrenalina y la noradrenalina son catecolaminas (v. cap. 16, apartado III, A, 1 y 2) que se utilizan para aumentar la presión arterial, el volumen minuto y la perfusión tisular en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e hipotensión arterial (p. ej., choque séptico o cardiogénico producido tras infarto de miocardio) cuando la combinación de un agente inotrópico (dopamina, dobutamina) y el tratamiento con fluidos es incapaz de restablecer la presión sistólica (>90 mmHg) y de mantener una perfusión orgánica adecuada. Dada la brevedad de su semivida, se administran en infusión i.v. en pacientes monitorizados hemodinámicamente (v. tabla 36-2).

La noradrenalina es un agonista β_1 y α-adrenérgico ($\beta_1 > \alpha > \beta_2$) que produce efectos inotropos positivos y marcada vasoconstricción arteriovenosa, pero menos taquicardia que la adrenalina. Se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, sola o asociada a dosis altas de dobutamina. Durante la infusión pueden aparecer vasoconstricción periférica (e incluso necrosis de piel y mucosas si se extravasa), palidez, mareos, temblor, taquiarritmias, bradicardia refleja, dificultad para respirar, ansiedad y aumento de las MVO_2. Debe administrarse con precaución en pacientes con diabetes, hipertiroidismo, vasculopatías periféricas o trombosis vasculares, y en embarazadas.

La adrenalina es un agonista de los receptores α- y β-adrenérgicos ($\beta_1 = \beta_2 > \alpha$) que presenta potentes efectos inotropos positivos y vasoconstrictores. Durante la infusión puede aparecer taquicardia, bradicardia refleja, dolor anginoso, ansiedad, temblor, cefaleas, vasoconstricción (esplácnica), extremidades frías, hipertensión arterial y hemorragia cerebral. Está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica, arterioesclerosis cerebral, glaucoma de ángulo abierto o feocromocitoma, y se administrará con precaución en pacientes con cardiopatías, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes, taquicardia o neurosis, y en embarazadas (aumenta las contracciones uterinas). Los anestésicos generales (ciclopropano, halotano), antidepresivos tricíclicos, digoxina, levodopa y cocaína sensibilizan el miocardio a las acciones arritmogénicas de adrenalina y noradrenalina.

VI. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular preservada

En el 40% de pacientes con insuficiencia cardíaca, la función sistólica es normal y la fracción de eyección ventricular izquierda está conservada (≥45-50%), pero presentan un fallo selectivo de la función diastólica, es decir, de la distensibilidad ventricular. La insuficiencia cardíaca diastólica, o con la fracción de eyección conservada, es más frecuente en ancianos, en mujeres y en pacientes con hipertensión arterial, hipertrofia cardíaca, diabetes o amiloidosis, en los que la fibrosis aumenta la rigidez de la cavidad ventricular. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, por lo que solo podemos hacer algunas recomendaciones, como identificar y corregir los factores precipitantes, mantener el ritmo sinusal (las taquiarritmias acortan la diástole y disminuyen el tiempo de llenado ventricular), prevenir y/o revertir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca, y tratar la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o la diabetes.

Además, en estos pacientes se puede recomendar la administración de: *a)* inhibidores del SRAA (IECA, ARA-II o antagonistas de los receptores de la aldosterona), que mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la distensibilidad ventricular (por sus efectos antihipertensores y su capacidad para reducir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca) y las hospitalizaciones. También reducen la incidencia de diabetes de reciente comienzo, infarto de miocardio e ictus no fatales, aunque, a diferencia de los que sucede en la insuficiencia cardíaca sistólica, no mejoran la supervivencia del paciente, y *b)* bloqueantes β-adrenérgicos, verapamilo y diltiazem pueden mejorar la relajación ventricular, ya que reducen la $[Ca^{2+}]_i$, la presión de llenado ventricular y la frecuencia cardíaca (aumentan el tiempo de llenado diastólico ventricular) y presentan propiedades antihipertensoras, antianginosas y antiarrítmicas. Estos fármacos, además, son útiles en pacientes hipertensos, con angina de pecho, miocardiopatía hipertrófica o fibrilación auricular.

Los vasodilatadores venosos (diuréticos y nitratos) deben administrarse con precaución para evitar una reducción excesiva de la precarga, ya que el

ventrículo en estos pacientes es más rígido y requiere una presión de llenado superior a la normal para generar un volumen de eyección determinado. Los inotropos positivos que aumentan la $[Ca^{2+}]_i$ están contraindicados, aunque podría administrarse digoxina en pacientes con fibrilación auricular.

VII. Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

A pesar de la reducción de la morbimortalidad producida por β-bloqueantes e inhibidores del SRAA, casi el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave ha fallecido al cabo de 5 años. Esto indica que son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para reducir o retrasar la evolución de la insuficiencia cardíaca. Mostramos algunas de ellas (tabla 36-3):

a) Vasodilatadores. Están en desarrollo nuevos péptidos natriuréticos auriculares (**carperitida, ularitida, anaritida** y **vasonatrida**, una quimera de los péptidos A y C), urocortinas (péptidos de unos 40 aminoácidos de la familia del factor liberador de corticotropina) y adrenomedulina (péptido de 52 aminoácidos). La **relaxina** es un hormona de 54 aminoácidos perteneciente a la superfamilia de la insulina, producida en ovario, mama y placenta, que modula los cambios hemodinámicos y renales durante el embarazo. La relaxina produce vasodilatación (vía activación de la NOS3 y de diversas metaloproteinasas de la matriz vascular), aumenta la contractilidad cardíaca, el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, y ejerce acciones antifibróticas (inhibe la síntesis y facilita la degradación de la matriz extracelular), antiinflamatorias (disminuye la liberación de citocinas) y antiapoptósicas. En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, la infusión de relaxina durante 48 h mejora la disnea y la congestión, y reduce la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones. En la actualidad se analiza su seguridad y eficacia en esta población.

b) *Antagonistas de receptores vasopresínicos*. Los **vaptanes** son antagonistas de los receptores V_2 de la vasopresina en el tubo colector renal (v. cap. 50, apartado II, C), por lo que incrementan la excreción de agua libre de soluto, reducen los edemas y corrigen la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca congestiva. Se utilizan para corregir la hiponatremia euvolémica o hipervolémica a corto plazo sin tener que recurrir a la restricción de agua. La disponibilidad de productos orales, como el **tolvaptán**, facilita su utilización, pero no se ha confirmado todavía su eficacia a largo plazo para corregir la morbilidad y mortalidad en pacientes con hiponatremia crónica por cirrosis o por insuficiencia cardíaca.

c) *Inhibidores del SRAA. a)* Inhibidores de la renina. El **aliskireno** es un inhibidor directo de la renina activo por vía oral, aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial (v. cap. 22, apartado I, A, 7). En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase funcional II-IV) e hipertensos, la adición de aliskireno al tratamiento estándar reduce la activación neurohumoral y se tolera bien. Sin embargo, aliskireno no produce una mejoría de la función ventricular en pacientes ya tratados con un IECA o un ARA-II. *b)* En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con inhibidores del SRAA (IECA, ARA-II o antagonistas de los receptores de la aldosterona), aumenta la actividad de la aldosterona sintasa (CYP11B2) y los niveles plasmáticos y cardíacos de aldosterona. Este exceso de aldosterona puede producir efectos no genómicos (independientes de la estimulación de los receptores para mineralocorticoides), que no se bloquean con espironolactona o eplerenona. Los inhibidores selectivos de la aldosterona sintasa reducen los niveles plasmáticos y cardíacos de aldosterona e inhiben sus efectos genómicos y no genómicos. En la actualidad se estudia su efectividad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

d) *Moduladores metabólicos*. El corazón utiliza ácidos grasos (70-80%) y, en menor grado, glucosa (25-30%) para sintetizar ATP. Sin embargo, la β-oxidación de los ácidos grasos requiere un mayor consumo de O_2 por molécula de ATP sintetizada que cuando el ATP se genera a través de la vía glucolítica. En situaciones de isquemia disminuye el aporte de O_2, y la β-oxidación de los ácidos grasos produce catabolitos que inhiben la piruvato deshidrogenasa (la enzima limitante de la oxidación de la glucosa), producen una acumulación de ácido láctico y protones (acidosis) en las células isquémicas, disminuyen la contractilidad cardíaca y aumentan la incidencia de arritmias. En estas circunstancias, la inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos activa la piruvato deshidrogenasa y desplaza el metabolismo cardíaco hacia la glucosa, que requiere menos O_2 por molécula de ATP producida. Esto es lo que hacen un grupo de fármacos denominados moduladores metabólicos y que representan un nuevo abordaje del tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a cardiopatía isquémica. Dos fármacos antianginosos, **trimetazidina** y **perhexilina** (v. cap. 40, apartado V, 3), mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la fracción de eyección ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica. El **péptido similar al glucagón tipo-1** (GLP-1) es una incretina liberada por las células L intestinales en respuesta a la ingesta de glucosa que aumenta la liberación de insulina por el páncreas y la captación de cardíaca de glucosa al facilitar la translocación de vesículas

Tabla 36-3 Nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

1. Antagonistas de los receptores de la vasopresina:
De receptores V2: lixivaptán, mozavaptán, tolvaptán
De receptores V1A/V2: conivaptán
2. Antagonistas de los receptores A1 de la adenosina: rolofilina, tonapofilina
3. Control de la anemia:
Hierro sucrosa/carboximaltosa
Fármacos estimulantes de la eritropoyesis: eritropoyetinas (epoetina-α, epoetina-β), darbepoetina-α
4. Vasodilatadores:
Péptidos natriuréticos auriculares: carperitida, ularitida
Relaxina, urocortinas, adrenomedulina
5. Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa
6. Inhibidores de la PDE5: sildenafilo
7. Inhibidores del SRAA:
Inhibidores directos de la renina: aliskirén
Inhibidores de la aldosterona sintasa: FAD286, LCI699
8. Moduladores metabólicos:
Inhibidores de la 3-cetoacil coenzima A tiolasa: trimetazidina
Inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1): perhexilina, piruvato
Inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa: CBM-300864
Estimulantes de la captación cardíaca de glucosa:
– Miméticos de GLP-1: exenatida, liraglutida
– Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina
9. Inhibidores de vasopeptidasas:
LCZ696: inhibe endopeptidasa neutra y receptores AT1

transportadoras de glucosa (GLUT-1 y -4) al sarcolema. La infusión de GLP-1 mejora la función ventricular y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabéticos o no. GLP-1 presenta una semivida de 2-5 min, ya que es rápidamente degradado por la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Esta desventaja podría ser contrarrestada por los miméticos de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-IV, fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (v. cap. 54).

e) *Inhibidores de vasopeptidasas.* Son fármacos que inhiben diversas metalopeptidasas, como la endopeptidasa neutra (que cataliza la degradación de los péptidos natriuréticos auriculares) y las enzimas de conversión de la angiotensina (ECA) y de la endotelina-1. Como consecuencia, aumentan los niveles plasmáticos de BNP y disminuyen los de angiotensina II y endotelina-1. El primer fármaco de esta familia, el **omapatrilado**, tuvo que ser retirado por la aparición de cuadros de angioedema. Este riesgo no lo presenta el **LCZ696**, un fármaco híbrido que inhibe endopeptidasa neutra y bloquea los receptores AT_1 de la angiotensina II, que ha demostrado ser efectivo y seguro en pacientes hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2009;9:29-43.

Anand I, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure benefits and hazards. Eur Heart J 2001;3(Suppl G):G18.

Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007;50:563-72.

Oxford University Press. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. The ECS textbook of cardiovascular medicine. 2nd Ed. European Soceity of Cardiology; 2009.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (2008). Rev Esp Cardiol 2008;61:1329.e1-1329.e70.

Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-58.

Felker M. Diuretic management in heart failure. Congest Heart Fail 2010;16 Suppl 1:S68-72.

Kaski JK, Haywood C, Mahida S, Baker S, Khong T, Tamargo J. Oxford Handbook of Drugs in Cardiology. Ed. Oxford University Press; 2010. 1-729.

Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Card Fail 2008;14:181-8.

López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25:1341-62.

López-Sendón J, Swedberg K, MacMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70.

McMurray JV, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;. (ahead print).

Metra M, Teerlink JR, Voors AA, Felker GM, Milo-Cotter O, Weatherley B, et al. Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. Heart Fail Rev 2009;14:299-307.

Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res 2004;61:663-70.

Tamargo J.(coordinador). Farmacología cardiovascular. Ed. Sociedad Española de Cardiología 2009: 1-286.

Tamargo J, Amorós I, Barana A, Caballero R, Delpón E. New investigational drugs for the management of acute heart failure syndromes. Current Med Chem 2010;17:363-90.

Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov 2011;10:536-55.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

Capítulo **37**

Fármacos antagonistas del calcio

F. Abad-Santos, D. Ochoa y A.G. García

I. Introducción

Hass y Hartfelder observaron en 1962 que el verapamilo, un derivado del espasmolítico papaverina, poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotropos e inotropos negativos. Sin embargo, la nitroglicerina, otro potente vasodilatador coronario, carecía de esos efectos cardíacos. En 1967, Fleckenstein sugirió que tales efectos se debían a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de la reducción de la entrada de Ca^{2+} desde el exterior hacia el interior del miocito cardíaco, a través de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Hoy se conocen múltiples fármacos que, si bien gozan de un mecanismo de acción común, el de bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, en el corazón y en la fibra lisa vascular y no vascular, poseen estructuras químicas muy diversas (fig. 37-1). Estos fármacos se denominan bloqueadores de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje del subtipo L, o simplemente antagonistas del calcio. Pertenecen a tres grupos fundamentales: las *1,4-dihidropiridinas,* cuyo cabeza de serie es el **nifedipino;** las *bencilalquilaminas,* cuyo prototipo es el **verapamilo,** y las *benzotiazepinas,* cuyo representante es el **diltiazem.** Existen otras entidades químicas, como las difenilpiperazinas (p. ej., la cinarizina y la flunarizina) y el bepridil (una diarilaminopropanolamina), que bloquean otros canales de Ca^{2+}, además de los L, y que no se analizarán en este capítulo.

Se han ido identificando varios subtipos de canales de Ca^{2+} en distintas células excitables, conocidos con las letras L, N, P/Q, R y T; esta heterogeneidad es explicable si se tiene en cuenta la gran variedad de funciones fisiológicas reguladas por el calcio. Aunque todos los antagonistas del calcio aquí descritos actúan selectivamente sobre los canales de calcio del subtipo L, poseen perfiles farmacológicos diversos. En este capítulo se identificarán estas diferencias y se resaltará su relevancia terapéutica.

II. Mecanismo de acción

1. Calcio como mensajero en los procesos de comunicación celular

Uno de los mensajeros intracelulares más ubicuos y con mayor protagonismo en los procesos de regulación celular es el Ca^{2+}, pues controla procesos tan variados como la fecundación del ovocito por el espermatozoide, el desarrollo embrionario, la coagulación de la sangre, la apoptosis, la muerte celular por isquemia tisular, la excitabilidad neuronal, el transporte axoplásmico, la liberación de hormonas y neurotransmisores, y la contracción de los músculos estriado, liso y cardíaco. Las indicaciones terapéuticas de los actuales antagonistas del calcio se basan en sus efectos sobre la homeostasia celular del calcio en los músculos liso vascular y estriado cardíaco.

A pesar de que las células se encuentran sumergidas en elevadas concentraciones de Ca^{2+}, sus niveles en el citosol de forma libre son extremadamente bajos: hay 10.000 veces más calcio en el exterior (10^{-3} M) que en el interior celular (10^{-7} M). A este elevado gradiente químico se suma el hecho de que el Ca^{2+}, cargado positivamente, es atraído hacia el interior celular por el ambiente eléctrico negativo que allí predomina; pero las membranas celulares bilipídicas no dejan pasar moléculas eléctricamente cargadas. Solo cuando se excitan penetra el Ca^{2+} a su interior mediante la apertura de sus propios canales de calcio dependientes del voltaje (v. estructura proteica y función en cap. 3, apartado I, A, 1.2). Aun cuando se abren de forma intermitente y durante cortos períodos de tiempo, el enorme gradiente eléctrico y químico empuja el catión hacia el interior celular, invadiendo el citosol en forma de oleadas que alcanzan su cresta en zonas adyacentes a la membrana celular, y se extinguen, según penetra en el interior de la célula, cuando las organelas y las proteínas que fijan Ca^{2+} en el citosol lo secuestran de manera eficiente y rápida.

2. Mecanismos de bloqueo de los canales de Ca^{2+} del subtipo L

Los canales de Ca^{2+} del subtipo L son heterómeros formados por subunidades α_1, α_2, β, γ y δ (v. fig. 3-4). La subunidad α_1 contiene el poro iónico y los sitios de unión para los antagonistas del calcio. Parece que las demás subunidades ejercen funciones moduladoras sobre las cinéticas de apertura y cierre del poro iónico. Los efectos hemodinámicos de los antagonistas del calcio se deben al bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo L de corazón y vasos. Es curioso que el bloqueo de los canales L musculoesqueléticos y de células neurosecretoras no se traduzca, aparentemente, en efectos farmacológicos relevantes; quizá debido a la mayor afinidad de los antagonistas del calcio por los canales L de corazón y vasos, en comparación con los que se expresan en otros tejidos. Durante la fase 2 de cada potencial de acción cardíaco (sístole) se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior del miocito cardíaco, con la consiguiente movilización de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, el incremento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y la contracción muscular. Durante la diástole, el Ca^{2+} se secuestra de nuevo en el retículo sarcoplásmico y se expulsa hacia el espacio extracelular mediante la bomba de Ca^{2+} y el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (fig. 37-2 y v. fig. 35-3).

Para bloquear los canales de Ca^{2+} del subtipo L, los antagonistas del calcio presentan *dependencia de uso* y *dependencia de voltaje.* La

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

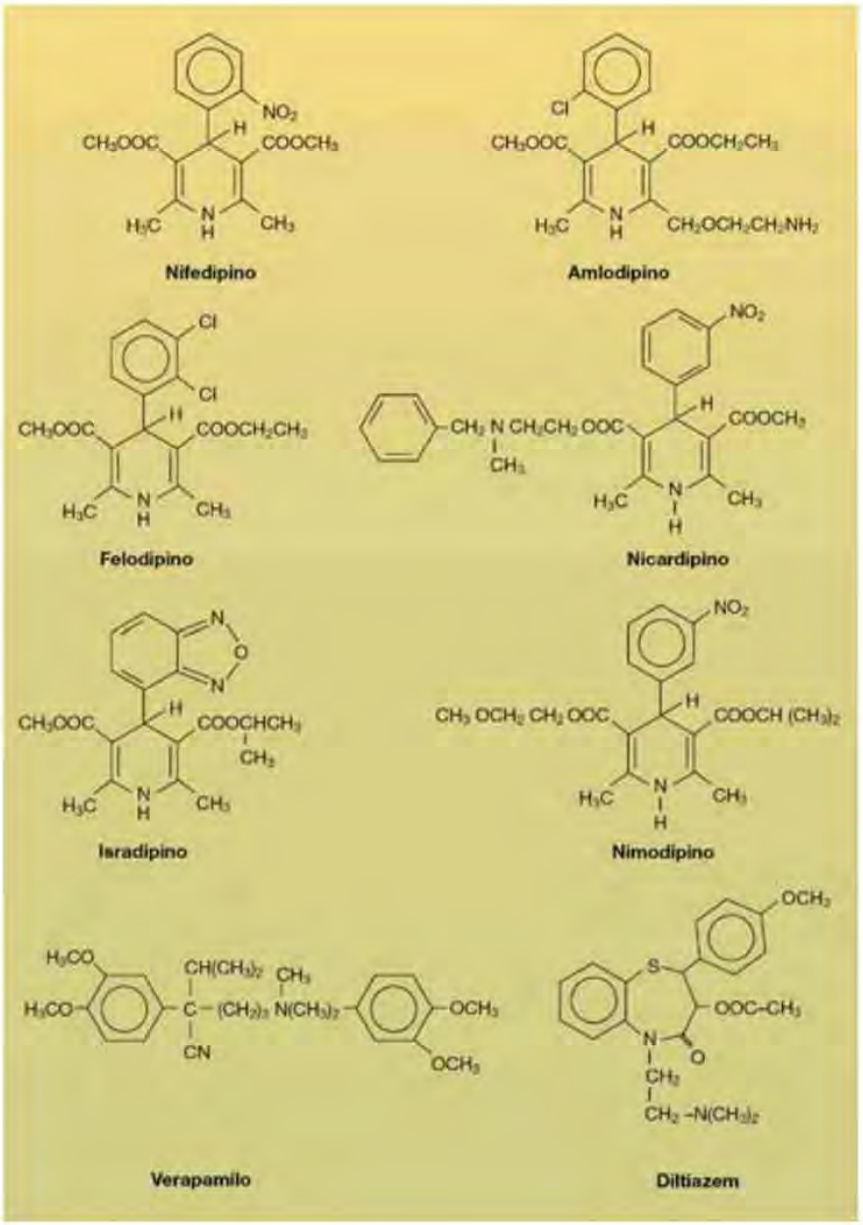


Figura 37-1 Estructura química de algunos antagonistas del calcio (bloqueadores de los canales de Ca^{2+} de subtipo L) representativos de los derivados de 1,4-dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, isradipino y nimodipino), bencilalquilaminas (verapamilo) y benzotiazepinas (diltiazem).

dependencia del uso significa que cuantas más veces se abra el canal, mayor va a ser el bloqueo. Así, en particular para el caso del verapamilo y el diltiazem, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} aumenta de forma marcada a frecuencias más rápidas. El bloqueo producido por las dihidropiridinas es menos dependiente de la frecuencia. El otro aspecto interesante es la dependencia de voltaje. El potencial de membrana de las células musculares auriculares y ventriculares, y el de las fibras de Purkinje, es de −90 mV en situaciones normales; el potencial de membrana está mucho más despolarizado (alrededor de −60 mV) en las células de los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en el miocardio isquémico y en el músculo liso vascular normal. El hecho de que los antagonistas del calcio bloqueen mejor los canales del subtipo L a potenciales más despolarizados (dependencia de voltaje) explica su mayor afinidad por las células musculares vasculares y por las células nodales. De ahí que estos fármacos puedan producir vasodilatación en concentraciones que apenas modifican la contractilidad miocárdica, la frecuencia sinusal o la conducción auriculoventricular. Además, el bloqueo dependiente de la frecuencia y del voltaje explica que, en pacientes con ritmo sinusal, el verapamilo y el diltiazem apenas depriman la conducción auriculoventricular, mientras que, en pacientes con taquicardias de origen supraventricular o por reentrada intranodal, la depriman marcadamente (v. cap. 38).

III. Perfil farmacológico

1. Vasodilatación arterial selectiva

La contracción de los pequeños vasos de resistencia es una función de las oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre en las células musculares lisas de la pared arteriolar. La señal

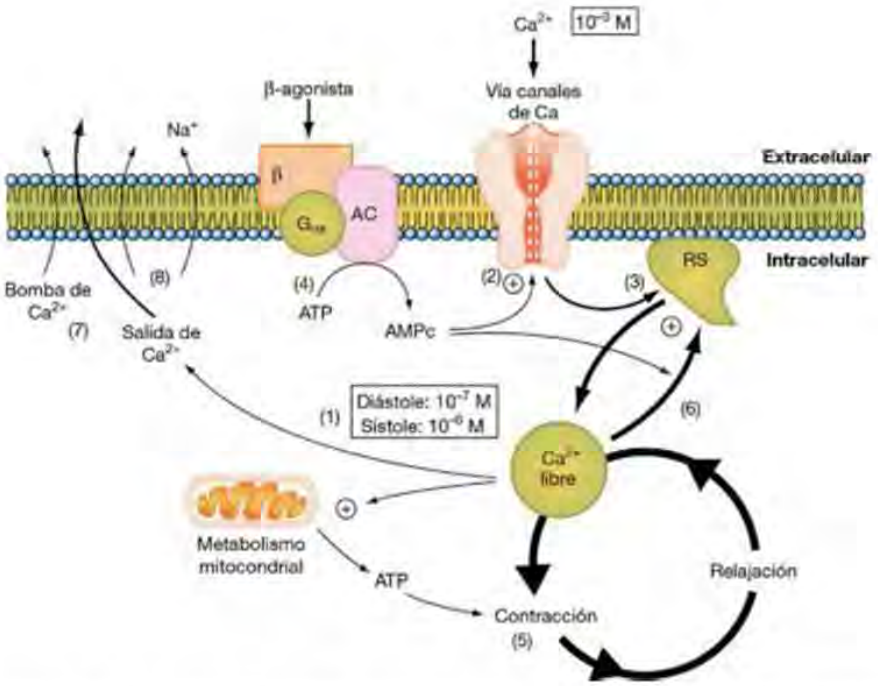


Figura 37-2 Homeostasia celular del Ca^{2+} en el miocito cardíaco. Durante la diástole, los niveles de Ca^{2+} libre en el citosol (1) son muy bajos (10^{-7} M). Durante la sístole, se elevan 10-100 veces debido a dos mecanismos: entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular por los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del subtipo L (2), que permanecen abiertos en la meseta de cada potencial de acción, y liberación por este Ca^{2+} que penetra en la célula de más Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) (3). La activación de los β-adrenoceptores por las catecolaminas (4) aumenta el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que incrementa aún más el tiempo de apertura de los canales de Ca^{2+} y la entrada del catión al citosol. Esta elevación transitoria del Ca^{2+} citosólico, junto con el trifosfato de adenosina (ATP) mitocondrial, constituye la señal que pone en marcha la contracción muscular durante la sístole (5). El corazón se relaja cuando el Ca^{2+} citosólico desciende como resultado del cierre de los canales de calcio L y del secuestro del calcio en el retículo sarcoplásmico (6), o de su expulsión al espacio extracelular por la bomba de Ca^{2+} (7) y el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (8). *(Adaptado de Opie et al., 2005.)*

vasoconstrictora consiste en una elevación del Ca^{2+} citosólico, a expensas de la entrada de Ca^{2+} en la célula a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje del subtipo L. Estos son los canales diana específica de verapamilo, diltiazem y nifedipino, que, uniéndose a receptores acoplados a dichos canales, precipitan su cierre, el descenso de los niveles citosólicos de Ca^{2+} y la vasodilatación. Si bien el mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora del nifedipino es mucho mayor que la del verapamilo, y la de este es ligeramente mayor que la del diltiazem.

La vasodilatación es selectiva para los lechos arteriales y se afectan poco los venosos y, por consiguiente, el retorno venoso y la precarga; es decir, hay acción vasodilatadora selectiva sobre las pequeñas arterias de resistencia. En consecuencia, disminuyen las resistencias arteriolares periféricas y desciende la presión arterial. Desde el punto de vista cualitativo, las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas producen efectos vasculares similares; desde el cuantitativo, el verapamilo y el diltiazem son 100 a 1.000 veces menos potentes vasodilatadores que las dihidropiridinas (tabla 37-1); sin embargo, todos producen efectos antihipertensores similares en la clínica y todos incrementan el flujo coronario. Sus efectos antihipertensores parecen incluso más importantes en ancianos. Además, un leve efecto natriurético evita la típica retención de fluido asociada al uso de medicaciones vasodilatadoras.

2. El problema de la taquicardia refleja

El arco reflejo vasorregulador constituye una importante encrucijada que se modifica de manera distinta por los diferentes antagonistas del calcio. La caída brusca de las resistencias periféricas y de la presión arterial, provocada por las dihidropiridinas de acción rápida, no pasa inadvertida para el centro vasomotor troncoencefálico que activa la eferencia simpática y pone en marcha un doble mecanismo compensador: la vasoconstricción periférica y el incremento de la frecuencia y el gasto cardíacos. De ambos es responsable la noradrenalina que se libera en el sistema noradrenérgico que inerva el corazón y los vasos, ayudada en casos extremos por la noradrenalina y la adrenalina procedentes de las células cromafines de la médula suprarrenal. Entran en juego así las catecolaminas circulantes, tan eficientes para controlar la homeostasia cardiovascular, pero tan agresivas para el corazón y los vasos cuando sus niveles circulantes se incrementan con demasiada frecuencia o durante demasiado tiempo.

Puesto que son vasodilatadores más potentes y poseen menos acciones cardíacas, las dihidropiridinas activan más el reflejo vasorregulador que las benzotiazepinas y bencilalquilaminas. Por ello, el nifedipino produce una discreta taquicardia y un modesto incremento de la contractilidad miocárdica; si a ello se une la disminución de la poscarga, se comprende el incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno que se produce. Esta activación simpática refleja será tanto más acusada cuanto más bruscas sean las oscilaciones de la presión arterial que, lógicamente, dependerán de la velocidad de instauración y recuperación del bloqueo de los canales de Ca^{2+}. En este sentido, existen profundas diferencias incluso entre antagonistas del calcio del mismo grupo químico.

Consideremos dos ejemplos extremos, el nifedipino de liberación inmediata y el amlodipino. Ambos son derivados de 1,4-dihidropiridinas, pero mientras el nifedipino de liberación inmediata posee una semivida plasmática de 2,5 h tras su administración oral, la de amlodipino es de 35 a 50 h (v. apartado IV). Por ello, sus concentraciones plasmáticas y sus efectos hemodinámicos se incrementan a lo largo de los primeros 7-10 días de terapia. Al igual que el nifedipino, el amlodipino produce vasodilatación arterial periférica y

Tabla 37-1 Efecto de los antagonistas del calcio sobre la contractilidad y frecuencia cardíacas: selectividad vascular frente a cardíaca

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia cardíaca	Selectividad vasos/corazón
Verapamilo	↓↓	↓↓	1
Diltiazem	↓↓	↓	1
Nifedipino[a]	↓	↑↑	10
Amlodipino	—	—	10
Nitrendipino	↓	↑	100
Nicardipino	—	↑	100
Isradipino	—	—	100
Felodipino	—	—	100
Nisoldipino	—	—	1.000

↑: aumento; ↓: disminución; —: sin cambios. La selectividad vascular frente a la cardíaca está basada en experimentos *in vitro* realizados en tejidos animales y humanos, midiendo la potencia inotropa negativa y vasodilatadora de los distintos compuestos.

[a]Nifedipino de liberación inmediata; con el nifedipino OROS no parece que se observe incremento de la frecuencia cardíaca.
Modificado de Messerli y McLoughlin, 1993, y de Opie et al., 2005.

coronaria, pero ocasiona menos taquicardia refleja, posiblemente porque su lenta absorción oral y su prolongada semivida evitan grandes picos y valles en las concentraciones plasmáticas del fármaco durante las 24 h del día.

3. Efectos directos sobre el corazón

El ciclo cardíaco está controlado por oscilaciones de la concentración citosólica del Ca^{2+} libre, que se incrementa durante la sístole y disminuye durante la diástole. El incremento de Ca^{2+} citosólico se debe a la apertura de un canal de calcio del subtipo L. El Ca^{2+} extracelular, que penetra en el miocito por este canal, produce la rápida liberación de más Ca^{2+}, almacenado en el retículo sarcoplásmico, generando así una señal que pone en marcha la maquinaria contráctil (v. fig. 37-2). Además, el Ca^{2+} que entra por canales L es fundamental también para la génesis del potencial de acción en el nodo sinusal y para regular la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular. Como en los vasos, todos los antagonistas del calcio reconocen los canales L del corazón y, en consecuencia, los bloquean, pero no todos lo hacen con la misma afinidad y de la misma manera.

Los antagonistas del calcio poseen efectos cronotropo (disminución de la frecuencia cardíaca), dromotropo (disminución de la conducción auriculoventricular) e inotropo (reducción de la fuerza de contracción del miocardio) negativos. Estos efectos se ejercen de modo directo sobre el corazón y se contrarrestan, en parte, por la activación simpática refleja, vía catecolaminas. Sin embargo, los efectos cardíacos son distintos para cada fármaco. A dosis clínicas, el nifedipino no afecta a la conducción auriculoventricular ni al nodo sinusal. Sin embargo, el verapamilo y el diltiazem aminoran la velocidad de disparo del marcapasos y enlentecen la conducción auriculoventricular, dos propiedades que constituyen la base de su indicación en el tratamiento de arritmias supraventriculares. Las diferencias entre dihidropiridinas, bencilalquilaminas y benzotiazepinas se deben, probablemente, al distinto grado de dependencia de uso de cada uno de estos subgrupos de antagonistas del calcio (v. apartado II, 2). El nifedipino no muestra esta dependencia de uso, pero el verapamilo, y en menor proporción también el diltiazem, incrementan su capacidad de bloqueo del canal L conforme aumenta la frecuencia cardíaca.

El hecho de que los antagonistas del calcio de los tres subgrupos bloqueen ambos canales de Ca^{2+} de tipo L, los cardíacos y los vasculares, merece una última consideración. Si bien es verdad que afectan al corazón y los vasos, las dihidropiridinas son más vasodilatadoras, y las bencilalquilaminas y las benzotiazepinas más cardiodepresoras. Por ejemplo, la administración intravenosa de verapamilo disminuye la presión arterial sin que se produzca taquicardia refleja, que se neutraliza por el efecto cronotropo negativo directo del fármaco sobre el corazón. Es decir, el verapamilo afecta por igual a los vasos y el corazón. Su efecto inotropo negativo se contrarresta parcialmente por la disminución de la poscarga (por la caída de las resistencias vasculares periféricas) y por el incremento del tono adrenérgico. Por ello, en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, el trabajo cardíaco no se ve afectado y el rendimiento del corazón incluso se incrementa, sobre todo si existe una situación isquémica que lo deteriore. Sin embargo, el verapamilo intravenoso puede disminuir marcadamente la contractilidad y la función ventricular izquierda. Como en el caso de la vía intravenosa, la administración oral de verapamilo reduce las resistencias vasculares periféricas; pero, al contrario de la vía intravenosa, el verapamilo oral no modifica la frecuencia cardíaca. Su efecto antianginoso se explica por la reducción de la demanda de oxígeno por el corazón.

Por vía intravenosa, el diltiazem reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, que ocasiona un incremento reflejo de la frecuencia y gasto cardíacos. A continuación, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de los valores iniciales debido a los efectos directos cronotropo-negativos del fármaco. Asimismo, la administración oral del diltiazem produce un descenso prolongado de la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. El efecto inotropo negativo del diltiazem es más modesto que el del verapamilo.

4. Selectividad tisular

Al contrario de las bencilalquilaminas y de las benzotiazepinas, las dihidropiridinas poseen una marcada selectividad por los vasos, en comparación con el corazón. El menos vasoselectivo, nifedipino, produce una importante vasodilatación a dosis que apenas afectan al corazón; de ahí la taquicardia refleja secundaria a la administración de nifedipino de liberación inmediata. Disponemos de otras dihidropiridinas de segunda y tercera generación con pocos (nitrendipino, nicardipino y amlodipino) o nulos (isradipino, nisoldipino y felodipino) efectos directos sobre el corazón. La selectividad por los vasos de algunas de ellas es hasta 1.000 veces

mayor que por el corazón (v. tabla 37-1) y, curiosamente, producen menor taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación.

Los efectos vasodilatadores de los antagonistas del calcio difieren notablemente según el lecho vascular que se considere. La vasodilatación es especialmente acusada en las arterias coronarias, en el músculo esquelético y menos en los vasos renales, gastrointestinales y cerebrales. Dilatan tanto las grandes ramas como los pequeños vasos de resistencia coronaria. Estos efectos están muy bien documentados y son muy relevantes para el tratamiento de la angina. En lo que concierne a la circulación cerebral, se ha demostrado que el nimodipino, a pesar de la existencia de potentes sistemas autorreguladores, incrementa el flujo cerebral al tiempo que disminuye la presión arterial sistémica. Aunque esta selectividad cerebral del nimodipino ha sido puesta en duda por algunos autores, el hecho es que puede disminuir las secuelas neurológicas secundarias a una hemorragia subaracnoidea. Este efecto se atribuye a una disminución del espasmo de los vasos cerebrales, responsable de dicho episodio (v. cap. 34).

Las nuevas dihidropiridinas de tercera generación, **manidipino, nilvadipino, benidipino, efonidipino, barnidipino, lacidipino** y **lercanidipino,** pueden tener efecto nefroprotector, posiblemente porque, además de bloquear los canales de calcio tipo L (vasodilatación de la arteriola aferente), también bloquean los de tipo T (vasodilatación de la arteriola eferente). El **clevidipino** es una dihidropiridina de acción ultracorta que se administra por vía intravenosa en infusión continua para el control de la hipertensión moderada-grave en pacientes críticos.

IV. Características farmacocinéticas

En la tabla 37-2 se resumen las constantes cinéticas de los distintos antagonistas del calcio. Dadas sus implicaciones en los efectos clínicos, es preciso ponderar la influencia de la cinética sobre los cambios hemodinámicos que estos fármacos producen.

El nifedipino se absorbe por vía oral con gran rapidez, alcanza su $C_{máx}$ en 20-45 min, presenta una $t_{1/2}$ de 3 h, y experimenta un extenso efecto de primer paso hepático. Por vía sublingual, la absorción es aún más rápida. El efecto hipotensor comienza a los 20 min (5 min por vía sublingual) y perdura 4-6 h, lo que obliga a administrarlo tres o cuatro veces al día.

El descenso excesivamente brusco de la presión, que puede reducir la perfusión coronaria, las rápidas y frecuentes oscilaciones que desencadenan efectos reflejos contraproducentes, sobre todo en hipertensos con isquemia coronaria, y la frecuencia de tomas al día que hacen difícil el cumplimiento terapéutico promovieron el desarrollo de formas galénicas de nifedipino más favorables y la síntesis de nuevas dihidropiridinas con cinética más controlable. El nifedipino de liberación prolongada provoca picos plasmáticos posdosis menos pronunciados, pero las oscilaciones son demasiado grandes y, aunque la semivida de eliminación es más prolongada, hay que administrarlo dos o tres veces al día. El preparado galénico OROS (*Oral Release Osmotic System*, también conocido como GITS, de *gastrointestinal therapeutic system*) es una cápsula oral de nifedipino que proporciona concentraciones plasmáticas constantes durante 24 h; así, 20 mg de nifedipino de liberación prolongada producen picos de hasta 200 μg/L y valles de 25 μg/L, mientras que 60 mg de la fórmula OROS producen concentraciones mantenidas de 30-40 μg/L durante las 24 h (fig. 37-3).

Las nuevas dihidropiridinas de segunda generación (isradipino, felodipino, amlodipino, nisoldipino y nitrendipino) muestran mejor perfil farmacocinético. El amlodipino se absorbe lentamente por vía oral y alcanza picos plasmáticos a las 6-12 h. Su $t_{1/2}$ es, con diferencia, la más prolongada de las dihidropiridinas: 35-48 h. La disminución de su aclaramiento en el anciano requiere una reducción de la dosis. Se une al mismo sitio que el nifedipino en el canal de Ca^{2+} de tipo L, pero sus cinéticas de asociación y disociación son mucho más lentas. Todo ello contribuye a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo.

La idea original que motivó el desarrollo del felodipino fue incrementar su selectividad vascular con respecto al nimodipino. Tanto el felodipino como el isradipino, el nisoldipino y el nitrendipino

Tabla 37-2 Parámetros farmacocinéticos más importantes de algunos antagonistas del calcio

	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Semivida de eliminación (h)	Aclaramiento (mL/min/kg)	Excreción urinaria sin metabolizar (%)	Intervalo normal de dosificación (h)
Nifedipino	50	96	0,78	1,8[a]	7	0	8[b]
Verapamilo	Oral: 22	90	5	4[a]	15	<3	8[b]
	Sublingual: 35						
Diltiazem	38	78	3,3	4,4	12	<4	6-8[b]
Amlodipino	74	93	16	39[a]	5,9	10	24
Felodipino	15	99,6	10	14[a]	12	<1	24
Nicardipino	18	98-99,5	1,1	1,3[a]	10,4	<1	8
Nimodipino	10	98	1,7	1,1	19	<1	4-8
Nitrendipino	11	98	3,8	4	21	<1	12-24
Isradipino	19	97	4	8[a]	10	0	12-24

[a]Aumenta en ancianos y en pacientes con cirrosis hepática.
[b]Cada 24 h con formulaciones de liberación retardada.
Adaptado de Goodman & Gilman's, 2006 (citado en Michel, 2006).

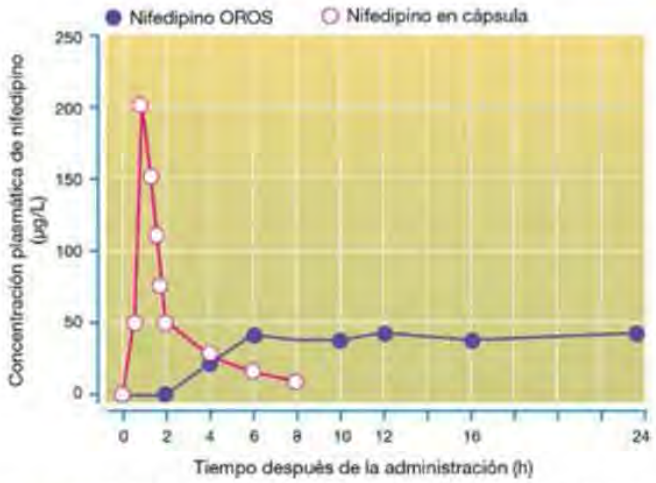


Figura 37-3 Evolución de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras su administración en forma de una cápsula de liberación rápida o de un comprimido de tipo OROS. *(Adaptado de Brogden y McTavish, 1995.)*

poseen $t_{1/2}$ intermedias, mientras que el nicardipino y el nimodipino presentan una acción más breve.

El verapamilo por vía oral tiene una biodisponibilidad del 10-20% debido a su metabolismo primer paso. Su metabolito activo, el norverapamilo, se forma en el hígado con rapidez y, al igual que el verapamilo, se elimina por el riñón en el 75%. La $t_{1/2}$ del verapamilo es de 3-7 h, pero aumenta de forma significativa durante su administración crónica. Su amplia variabilidad farmacocinética obliga a un ajuste de dosis de manera individualizada en cada paciente. Los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren dosis menores. Existen fórmulas galénicas de liberación lenta que permiten administrar 240-360 mg una sola vez al día.

El diltiazem se absorbe por vía oral en más del 90%, pero su primer paso hepático reduce la biodisponibilidad al 45%. La acción hipotensora comienza a los 15-30 min y alcanza su acmé a las 1-2 h. Su $t_{1/2}$ es de 4-7 h, y se debe administrar cada 6-8 h para obtener un efecto hipotensor estable. Se excreta por el riñón en una proporción sustancialmente más baja que el nifedipino y el verapamilo (35%); el resto se elimina por vía digestiva. La preparación galénica de liberación lenta permite una dosificación de una o dos veces al día.

V. Reacciones adversas

En la tabla 37-3 se resume la incidencia de efectos adversos de los antagonistas del calcio, que varía de forma considerable según el tipo de fármaco. Así, el nifedipino de liberación rápida produce efectos típicos de una vasodilatación pronunciada en el 10% de los pacientes (cefalea, rubor facial, mareos o edema periférico), efectos menores con las formulaciones de nifedipino de liberación lenta y con las dihidropiridinas de segunda generación (v. anteriormente).

Al inhibir el esfínter esofágico, los antagonistas del calcio, sin distinción de clase, pueden ocasionar reflujo gastroesofágico. Por inhibir la fibra lisa intestinal (cuya motilidad está asociada a la activación de canales L), los antagonistas del calcio producen estreñimiento, sobre todo el verapamilo (en un 30% de los pacientes tratados). El nifedipino de liberación rápida puede ocasionar taquicardia refleja y precipitar un cuadro de angina en pacientes con riesgo coronario. El verapamilo y el diltiazem pueden producir bradicardia (acción directa sobre el nodo sinusal); su asociación con β-bloqueantes llega a provocar un paro del nodo sinusal.

El verapamilo y el diltiazem están contraindicados en los trastornos de la conducción auriculoventricular y en la taquicardia ventricular, y deben evitarse en la insuficiencia cardíaca, porque pueden deprimir aún más la función del corazón y causar un deterioro clínicamente significativo. Las dihidropiridinas no se deben utilizar en la angina inestable.

VI. Interacciones farmacológicas

Las potenciales interacciones farmacológicas de los antagonistas del calcio se resumen en la tabla 37-4.

El verapamilo inhibe la glucoproteína P, por lo que incrementa un 35-70% las concentraciones de digoxina; en consecuencia, la dosis del digitálico debe reducirse hasta el 50% en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal que toman verapamilo, o bien sustituirlo por otros antagonistas del calcio. El verapamilo reduce el efecto de primer paso hepático de propranolol y metoprolol, y compite con ellos por su unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Algo parecido ocurre con el diltiazem y el propranolol.

Los antagonistas del calcio más cardiodepresores (verapamilo y diltiazem) potencian el efecto inotropo negativo de β-bloqueantes,

Tabla 37-3 Incidencia de los efectos adversos más destacados de algunos antagonistas del calcio (%)

	Sofocos	Cefaleas	Palpitaciones	Mareos	Estreñimiento	Edema maleolar	Provocación de angina
Amlodipino 10 mg	3	< placebo	4	2	0	10	0
Diltiazem (acción corta)	0-3	4-9	0	6-7	4	6-10	0
Felodipino 10 mg (liberación lenta)	5	4	1	4	0	14	0
Nifedipino (liberación rápida)	6-25	3-34	Bajo-25	12	0	6	Bajo-14
Nifedipino OROS (liberación lenta)	0-4	6	0	4	1	10-30	0
Verapamilo	<1	< placebo	0	5	12	0	0

Adaptado de Opie et al., 2005.

Tabla 37-4 Principales interacciones clínicamente relevantes de los antagonistas del calcio

Fármaco	Efecto
Amiodarona	Riesgo de bradicardia con diltiazem
Antagonistas α-adrenérgicos	Aumento de niveles con verapamilo, potenciación del efecto hipotensor
Antidepresivos tricíclicos	Aumento de niveles con verapamilo y diltiazem
β-bloqueantes	El verapamilo aumenta los niveles y potencia su efecto; riesgo de bradicardia con verapamilo y diltiazem, riesgo de insuficiencia cardíaca con dihidropiridinas
Carbamazepina	Aumento de los niveles de carbamazepina con diltiazem y verapamilo
Ciclosporina	Aumento de los niveles de ciclosporina con diltiazem, verapamilo y algunas dihidropiridinas
Cimetidina, ranitidina	Aumento de los niveles de diltiazem y verapamilo
Colchicina	El verapamilo inhibe su metabolismo y aumenta su toxicidad, por lo que no se recomienda el uso combinado
Dantroleno	Riesgo de fibrilación ventricular y depresión miocárdica con verapamilo
Digoxina	Nifedipino, diltiazem y verapamilo aumentan los niveles de digoxina y el riesgo de intoxicación digitálica
Estatinas	Aumento de los niveles con verapamilo y diltiazem y riesgo de miopatía
Fenitoína	Induce el CYP3A4 y disminuye las concentraciones de algunas dihidropiridinas y verapamilo
Ketoconazol	Aumento de niveles de dihidropiridinas
Litio	El verapamilo y el diltiazem pueden aumentar la neurotoxicidad por litio
Macrólidos	Aumentan los niveles de nifedipino y verapamilo por inhibir CYP3A4
Midazolam	Aumento de niveles con verapamilo y diltiazem
Quinidina	El verapamilo aumenta los niveles, pero el nifedipino los disminuye
Rifampicina	Induce el CYP3A4 y disminuye las concentraciones de algunas dihidropiridinas y verapamilo
Ritonavir	Inhibe la eliminación de verapamilo y aumenta su efecto
Teofilina	Aumento de los niveles de teofilina con diltiazem, verapamilo y amlodipino
Zumo de pomelo	Aumenta los niveles de dihidropiridinas y verapamilo

disopiramida y quinidina, así como la depresión de la conducción auriculoventricular producida por β-bloqueantes y digitálicos. La asociación de β-bloqueantes cardiodepresores con antagonistas del calcio no es aconsejable, pues se incrementa el riesgo de disminución de la contractilidad miocárdica, de bradicardia, de bloqueos auriculoventricular, de hipotensión, de disnea y de insuficiencia cardíaca. Esto es especialmente cierto en pacientes con una fracción de eyección inferior al 40%. Las dihidropiridinas más vasoselectivas de tipo nisoldipino no presentarían, en principio, estos inconvenientes.

VII. Aplicaciones terapéuticas

Dada la ubicuidad del calcio como mensajero intracelular, los antagonistas del calcio gozan de indicaciones terapéuticas crecientes:

Angina de pecho. Sus efectos antianginosos se deben a la vasodilatación coronaria y la prevención de la vasoconstricción coronaria secundaria al ejercicio, así como a la reducción de la poscarga por disminución de la presión arterial (v. cap. 40, apartado IV).

Además, en el caso del verapamilo y el diltiazem, pero no en el de las dihidropiridinas, se produce un enlentecimiento de la frecuencia sinusal, una disminución de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y un efecto inotropo negativo, con la consiguiente disminución de la demanda miocárdica de oxígeno. El espasmo coronario es una importante causa de la angina en respuesta al frío o a la hiperventilación, así como en la angina variante de Prinzmetal. Los antagonistas del calcio previenen dicho espasmo en estas situaciones.

Hipertensión arterial: riesgo cardiovascular a largo plazo. Todos los antagonistas del calcio comercializados han demostrado disminuir la presión arterial cuando se administran en tratamiento oral a largo plazo y en las dosis recomendadas (v. cap. 39, apartado I, E).

La mayoría son fármacos de acción prolongada o están disponibles en formulaciones de liberación sostenida, por lo que se pueden administrar una sola vez al día. En la actualidad, se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque durante mucho tiempo se han recomendado solo si estaba contraindicada la utilización de diuréticos o β-bloqueantes. Su papel actual en la terapéutica antihipertensora se analiza ampliamente en el capítulo 39. A la vista de los resultados de los últimos metaanálisis, los antagonistas del calcio serían más eficaces que otros fármacos antihipertensores para la prevención de los accidentes cerebrovasculares agudos, pero no para la prevención del infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca congestiva. Como muchos pacientes requieren la administración de dos o tres fármacos antihipetensores para controlar la presión arterial, existen múltiples combinaciones a dosis fijas de antagonistas del calcio con otros antihipertensores, especialmente con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina.

Otras enfermedades vasculares. La acción vasodilatadora resulta útil para prevenir el espasmo en ciertas vasculopatías periféricas (p. ej., enfermedad de Raynaud y tromboangeítis obliterante; v. cap. 39, apartado III) y en el espasmo reflejo tras hemorragia subaracnoidea (en particular el nimodipino; v. cap. 34). La hiporreactividad vascular que producen es también utilizable en la profilaxis de las migrañas (v. cap. 20, apartado III, B, 3).

Arritmias cardíacas. Los efectos antiarrítmicos del verapamilo y el diltiazem en la taquicardia supraventricular se explican por la inhibición del nodo auriculoventricular. El nifedipino y las otras dihidropiridinas no son eficaces en esta indicación (v. cap. 38).

Otras posibles indicaciones cardiovasculares serían la miocardiopatía hipertrófica, ciertos casos de hipertensión pulmonar primaria, ictus agudo isquémico, profilaxis y tratamiento de la migraña, y nefroprotección. La insuficiencia cardíaca con fondo hipertensor e isquémico coronario podría ser otra indicación de los antagonistas del calcio. Naturalmente, los más cardiodepresores (nifedipino, verapamilo y diltiazem) están contraindicados. Los más vasodilatadores selectivos (nisoldipino, isradipino y felodipino) podrían ser más seguros. Se están realizando ensayos clínicos para confirmar o descartar esta interesante indicación.

Protección renal. Poseen un efecto protector de la función renal, por lo que podrían ser útiles en nefropatías y en la insuficiencia renal secundaria al uso de radiocontrastes, ciclosporina y aminoglucósidos, así como en la del trasplante renal.

Otras indicaciones. Puesto que el Ca^{2+} es causante del acoplamiento excitación-contracción en todos los músculos del organismo y los antagonistas del calcio bloquean también los canales de tipo L y la entrada de calcio en el músculo liso de otros órganos, pueden ser útiles, aunque sus resultados son muy variables y a veces escasos, en espasmos de los tractos digestivo, biliar, uterino, bronquial y uretral. Se pueden utilizar en la acalasia y en espasmos esofágicos (v. cap. 43), que cursan con disfagia y dolor retroesternal; en la incontinencia urinaria y enuresis nocturna; en la vejiga irritable y adenoma de próstata, que cursan con hiperreactividad del detrusor. También pueden ser útiles para prevenir el parto prematuro o tratar la dismenorrea.

VIII. Posología

Tomando como base su acción hipotensora, la dosificación de los antagonistas del calcio ha de ser ajustada a la respuesta de cada paciente. Con respecto al nifedipino de liberación retardada, se emplea la dosis de 20 mg cada 8 h; en fórmula OROS, 60 mg una vez al día. El amlodipino, el felodipino y el nitrendipino se administran para la hipertensión leve moderada en monoterapia inicial en la dosis de 2,5-5 mg una vez al día (eficacia del 56%); 5-10 mg/día incrementan su eficacia hasta el 73%, consiguiéndose el control adecuado durante las 24 h. El nisoldipino y el isradipino se administran en la dosis de 2,5-5 mg dos veces al día. El verapamilo y el diltiazem de liberación rápida se administran en la dosis de 60-120 mg tres veces al día; la fórmula galénica de liberación retardada se emplea en la dosis de 180-360 mg una vez al día.

IX. Canales de calcio de tipo no L

Como ya se ha indicado (v. apartado II), los canales de Ca^{2+} que expresan diversas células excitables son de varios subtipos; de ellos, los L son la diana de los antagonistas del calcio clínicamente útiles que se analizan en este capítulo. Pero los canales N, P y Q controlan la entrada de Ca^{2+} en diversas neuronas centrales y periféricas, modulando, entre otras funciones, la liberación de diversos neurotransmisores excitadores e inhibidores. Los bloqueantes de dichos canales son de carácter peptídico. No obstante, existe gran interés por encontrar moléculas no peptídicas por su más fácil manejo. Si estas moléculas fueran capaces de limitar o favorecer la liberación de uno u otro neurotransmisor (p. ej., glutamato, noradrenalina, serotonina, sustancia P, opioides endógenos, acetilcolina y GABA) en determinadas áreas cerebrales o de la médula espinal, podrían mejorar una determinada función o ejercer un efecto neuroprotector.

Por su implicación en la transmisión del dolor, en especial del dolor crónico y sus formas asociadas (alodinia, hiperalgesia), que son muy características del dolor neuropático, tiene interés el bloqueo de los canales del Ca^{2+} tipo N. La **ziconotida** es la forma sintética de la toxina peptídica de 25 aminoácidos obtenida de *Conus magus*, la MVIIA, un antagonista específico de un canal de Ca^{2+} tipo N que codifica la subunidad α_{1B}. Entre otras funciones, este canal participa en la transmisión de la señal dolorosa, en especial la de carácter crónico y neuropático; se encuentra altamente localizado en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal.

La ziconotida es mucho más potente que la morfina en su acción antinociceptiva, demostrada en diversas pruebas experimentales de dolor persistente, postoperatorio y neuropático. En ensayos clínicos ha mostrado eficacia por vía intratecal en la neuralgia postherpética, síndrome de miembro fantasma, dolor neuropático en infecciones por el VIH y dolor de origen espástico. Por vía intravenosa puede producir hipotensión ortostática debida a bloqueo del simpático. Por vía intratecal provoca abundantes reacciones adversas: puede producir nistagmo, sedación, estados de confusión, alucinaciones auditivas y visuales, agitación y conductas anómalas, desorientación y falta de respuesta a estímulos. No produce tolerancia, dependencia ni depresión respiratoria.

Tras la infusión intratecal, la ziconotida se distribuye por el líquido cefalorraquídeo (LCR) con un aclaramiento de 0,38 mL/min, similar a la velocidad de recambio del LCR. Para evitar los efectos secundarios, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (2,4 µg/día) e ir aumentándola lentamente según necesidad a razón de 2,4 µg/día (no más de dos veces por semana), hasta llegar a un máximo de 21,6 µg/día. La ziconotida se ha convertido en un analgésico valioso que puede ser utilizado en el tratamiento crónico de dolores intensos resistentes a los opioides.

El **mibefradil** se introdujo en clínica como bloqueador de los canales T, para tratar la hipertensión, pero sus numerosas interacciones a nivel hepático motivaron su retirada. Es preciso conseguir nuevos fármacos bloqueadores de canales T si consideramos que regulan la frecuencia de descarga de potenciales de acción en las neuronas, el corazón y quizá también en los pequeños vasos. Los fármacos bloqueadores T podrían tener funciones de normalización de ritmos neuronales o cardíacos alterados, y estar indicados en la epilepsia, en arritmias cardíacas, en el dolor o en la hipertensión.

BIBLIOGRAFÍA

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am J Med 2009;122:356-65.

Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a lon acting calcium-channel blocker or diuretic in the International

Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-72.

Burges RA. Review of the pharmacology of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20(Supl A):S1-5.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.

Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. Am J Hypertens 1996;9:110-21.

Fleckenstein A. History of calcium antagonists. Circ Res 1983;52(Supl I):3-16.

Gandía L, Casado LF, López MG, García AG. Separation of two pathways for calcium entry into chromaffin cells. Br J Pharmacol 1991;103:1073-8.

García AG, Gandía L, López MG, Montiel C. Calcium channels for exocytosis: functional modulation with toxins. En: Botana LM, editor. Seafood and freshwater toxins. Basilea: Marcel Dekker, Inc; 2000. p. 91-124.

García AG, García de Diego AM, Gandía L, Borges R, García-Sancho J. Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. Physiol Rev 2006;86:1093-131.

García AG, Padín F, Fernández-Morales JC, Maroto M, García-Sancho J. Cytosolic organelles shape calcium signals and exo-endocytotic responses of chromaffin cells. Cell Calcium 2012;51:309-20.

García AG, Sala F, Reig JA, et al. Dihydropyridine BayK8644 activates chromaffin cell calcium channels. Nature 1984;309:69-71.

Hansson L, Hedner T, Lun-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet 2000;356:359-65.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, for the ACCOMPLISH trial investigators. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.

Kenyon KW. Clevidipine: an ultra short-acting calcium channel antagonist for acute hypertension. Ann Pharmacother 2009;43:1258-65.

Klotz U. Ziconotide —a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain—a short review. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:478-83.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.

Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. for the Systolic hipertension in China (syst-China) collaborative group. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998;16:1823-9.

Michel T, Hoffman BB. Treatment of myocardial ischemia and hypertension. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 745-88.

Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Muiesan ML, Castellano M, Beschi M. Adrenergic activity and left ventricular function during treatment of essential hypertension with calcium antagonists. Am J Cardiol 1986;57:44-9.

Neal B, MacMahon S, Chapman N, et al. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000;356:1995.

Olivera BM, Miljanich G, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the ω-conotoxins and ω-agatoxins. Annu Rev Biochem 1994;63:823-67.

Opie LH. Bloqueantes de los canales de calcio (antagonistas del calcio). In: Opie LH, Gersh BJ, editors. Fármacos para el corazón. 6.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2005. p. 50-79.

Pahor M, Ptsaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with other first line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000;356:1949-54.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-16.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995;274:620-5.

Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. Drugs 2005;65(Suppl 2):1-10.

Schramm M, Thomas G, Towart R, Franckowiak G. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. Nature 1983;303:535-7.

Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. N Engl J Med 1990;322:1350-6.

Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8:53-6.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-64.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-15.

Turnbull F. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362:1527-35.

Waeber B, Feihl F, Ruilope LM. Fixed-dose combinations as initial therapy for hypertension: a review of approved agents and a guide to patient selection. Drugs 2009;69:1761-76.

Zuanetti G, Latini R, Avanzini F, et al. Trends and determinants of calcium antagonist usage after acute myocardial infarction (The GISSI experience). Am J Cardiol 1996;78:153-7.

Capítulo 38

Fármacos antiarrítmicos

J. Tamargo

Las arritmias cardíacas representan una de las primeras causas de morbimortalidad y aparecen con frecuencia asociadas a patologías muy prevalentes (p. ej., cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial). Su repercusión clínica y hemodinámica es muy variable, desde cuadros asintomáticos, que no precisan tratamiento, hasta las arritmias que producen síntomas, incluso en reposo, y obligan a un tratamiento agresivo por el riesgo de que puedan degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita del paciente.

Los fármacos antiarrítmicos son un grupo muy heterogéneo de sustancias que suprimen o previenen las alteraciones del ritmo cardíaco. El tratamiento antiarrítmico tiene dos objetivos: *a)* aliviar los síntomas del paciente (palpitaciones, fatiga, síncope) o sus complicaciones (tromboembolismos, insuficiencia cardíaca), lo que se puede conseguir, tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia, como por prevenir su recurrencia, y *b)* prolongar la supervivencia y reducir el riesgo de muerte súbita. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados han demostrado que los fármacos antiarrítmicos no solo son poco efectivos para controlar las arritmias cardíacas, sino que pueden producir importantes reacciones adversas, cardíacas y extracardíacas, y, paradójicamente, pueden inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente (proarritmia). Si añadimos que en la mayoría de los casos desconocemos los mecanismos implicados en la génesis y mantenimiento de la arritmia, el tratamiento antiarrítmico será, en muchos casos, empírico, basándose la selección del fármaco en las características de la arritmia, en la comorbilidad del paciente y, sobre todo, en el perfil de seguridad del fármaco seleccionado.

A pesar de ello, los antiarrítmicos continúan siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias, aunque las estrategias no farmacológicas (desfibriladores implantables, marcapasos, ablación con catéter) y quirúrgicas pueden ser el tratamiento de elección en determinados grupos de pacientes. Incluso los pacientes sometidos a ablación y los portadores de un desfibrilador implantable requieren, con frecuencia, la administración de un antiarrítmico para controlar las arritmias sintomáticas.

En este capítulo se analizan los conceptos básicos de electrofisiología cardíaca, los mecanismos implicados en la génesis de las arritmias cardíacas y, por último, la clasificación de los fármacos antiarrítmicos (tabla 38-1), sus propiedades electrofisiológicas (tabla 38-2) y farmacocinéticas (tabla 38-3), interacciones (tabla 38-4) y dosificación (tabla 38-5).

I. Electrofisiología cardíaca

1. Potencial de acción cardíaco

1.1. Potenciales de acción rápidos (dependientes de Na^+)

El potencial de acción cardíaco es el resultante de los cambios secuenciales en la permeabilidad de la membrana a diversos iones (fig. 38-1). Las células musculares auriculares y ventriculares y del sistema His-Purkinje presentan un potencial de reposo de entre −80 y −90 mV. En estas células, la fase 0 de rápida despolarización se debe a la activación de la corriente de entrada de Na^+ (I_{Na}), que desplaza el potencial de reposo hasta valores de +20 a +35 mV. Por tanto, la I_{Na} determina la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular. La activación de la I_{Na} es un proceso muy rápido: al cabo de 1-3 ms, la mayoría de los canales de Na^+ pasan al estado inactivo, que no permite la entrada de iones de Na^+ a su través. Sin embargo, una pequeña proporción de canales de Na^+ continúa abierto durante cientos de milisegundos, generando la corriente tardía de entrada de Na^+ (I_{NaL}), que contribuye al mantenimiento de la fase 2 o de meseta del potencial de acción cardíaco.

En la repolarización se distinguen tres fases. La *fase 1*, de rápida repolarización, se debe a la inactivación de los canales de Na^+ y a la activación de dos corrientes de salida de K^+, una denominada transitoria (I_{to}), que se activa e inactiva rápidamente, y el componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kur}). La *fase 2*, característica de los potenciales de acción cardíacos, representa el balance entre: *a)* dos corrientes de entrada, la de Na^+ (I_{NaL}) y la de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L (I_{CaL}), y *b)* tres corrientes de salida de K^+, la I_{Kur} y los componentes rápido (I_{Kr}) y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía (v. fig. 38-1).Durante *la fase 3*, la repolarización se acelera como consecuencia de la inactivación de las corrientes de entrada y el predominio de las corrientes de salida de K^+ que se habían activado durante la fase 2 (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}). Al final de la fase 3 se activa una corriente de salida de K^+ (I_{K1}), que participa en la parte final de la repolarización y en el mantenimiento del potencial de reposo. La I_{K1} es mínima en las células de los nódulos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), por lo que estas células presentan un potencial de reposo menos negativo que en las restantes células cardíacas.

Existen otras dos corrientes de salida de K^+ que participan en la repolarización cardíaca: *a)* en los nódulos SA y AV y en las células musculares auriculares existe una corriente que se activa tras la estimulación de los receptores muscarínicos M_2 por la acetilcolina liberada desde los terminales vagales cardíacos (I_{KACh}) o de los receptores A_1 por la adenosina liberada por las células cardíacas (I_{KAdo}). La $I_{KACh/Ado}$ hiperpolariza el potencial de membrana, inhibe la actividad automática del nódulo SA, acorta la duración del potencial de acción auricular y disminuye la velocidad de conducción a través del nódulo AV, y *b)* en el miocardio isquémico, la disminución de los niveles intracelulares de ATP activa una corriente ($I_{K,ATP}$) que contribuye a acortar la duración del potencial de acción ventricular.

La *fase 4* se inicia cuando el potencial de membrana alcanza de nuevo el nivel del potencial de reposo y finaliza con el siguiente potencial de acción. En células musculares auriculares y ventriculares, que no son automáticas, esta fase es isoeléctrica y durante ella se restituyen las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana gracias a la activación de: *a)* la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ (salida de 3 Na^+, entrada de 2 K^+), que participa en la fase 3 de repolarización y en el mantenimiento del potencial de reposo, y *b)* el intercambiador Na^+-Ca^{2+} ($3Na^+$:$1Ca^{2+}$). Durante las fases 0, 1 y 2, el intercambiador facilita la entrada de Ca^{2+} extracelular, mientras que durante las fases 3 y 4 facilita la salida de Ca^{2+} de la célula.

Los potenciales de acción cardíacos presentan importantes diferencias morfológicas dependiendo del tejido cardíaco analizado (aurícula frente a ventrículo), o incluso dentro de un mismo tejido (endocardio frente a epicardio, músculo ventricular frente a células de Purkinje) que son consecuencia de cambios en la expresión de los canales implicados en su génesis.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

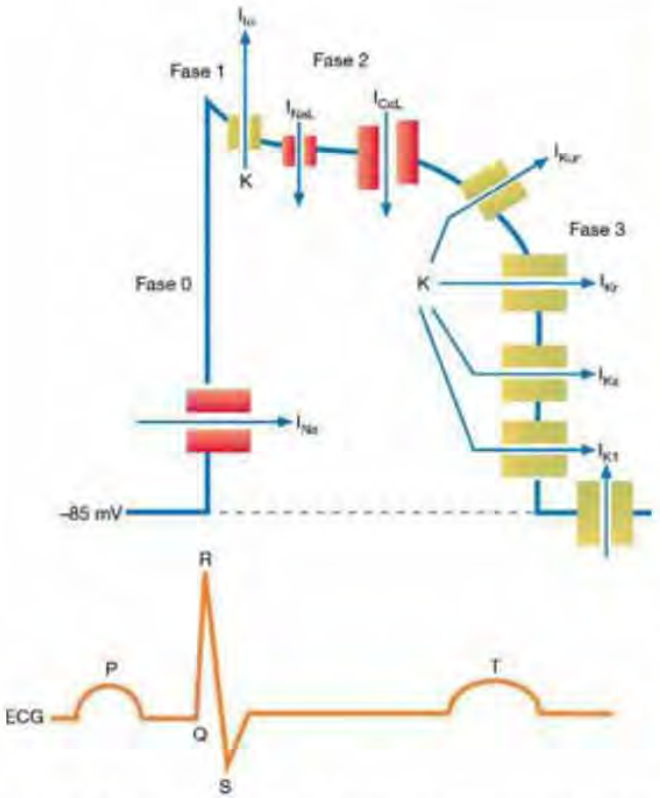


Figura 38-1 Fases del potencial de acción cardíaco dependiente de Na^+ y de las corrientes iónicas que lo generan. En la parte inferior de la figura se muestra un registro de un electrocardiograma (ECG) coincidiendo con las fases del potencial de acción ventricular.

Las fases del potencial de acción cardíaco se corresponden con las del electrocardiograma (ECG) (v. fig. 38-1). La despolarización (fase 0) auricular se corresponde con la onda P y la ventricular con el complejo QRS. El intervalo PR refleja la velocidad de conducción por el nódulo AV, el complejo QRS la velocidad de conducción intraventricular y el intervalo QT la duración del potencial de acción ventricular.

1.2. Potenciales de acción lentos (dependientes de Ca^{2+})

Las células de los nódulos SA y AV presentan un potencial de reposo menos negativo (entre –55 y –45 mV) que en las restantes células cardíacas. A este nivel de potencial de membrana, los canales de Na^+ están inactivos, por lo que la fase 0 del potencial de acción se debe a la activación de la I_{CaL}. Estos potenciales de acción se propagan muy lentamente (0,02-0,05 m/s); son los potenciales de acción lentos. La repolarización de los nódulos SA y AV se debe también a la salida de K^+ a través de los canales que hemos mencionado.

2. Automatismo

Todas las células cardíacas son excitables y responden a un estímulo eléctrico, generando un potencial de acción y una respuesta contráctil. Algunas células, además, son capaces de generar de forma espontánea potenciales de acción, es decir, que presentan *actividad automática.* En condiciones fisiológicas presentan actividad automática las células de los nódulos SA y AV y del sistema His-Purkinje, pero no las células musculares auriculares y ventriculares. Los potenciales de acción generados por las células automáticas presentan una fase 4 de lenta despolarización diastólica que desplaza el nivel de potencial de membrana hacia el nivel de potencial umbral y, cuando este se alcanza, se genera un nuevo potencial de acción propagado (fig. 38-2).

En las células automáticas de los nódulos SA y AV, la fase 4 de lenta despolarización diastólica es consecuencia de la activación de dos corrientes de entrada (la I_f o corriente marcapaso, que permite la entrada de Na^+ y K^+, y la I_{CaT}), una reducción de las corrientes de salida de K^+ y la actividad del intercambiador

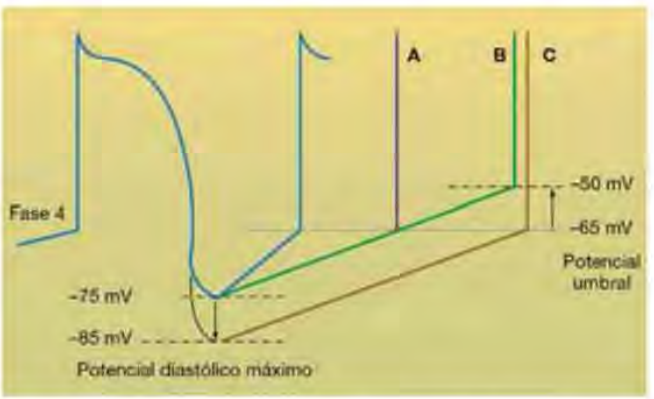


Figura 38-2 Representación esquemática de cómo los fármacos antiarrítmicos reducen el automatismo cardíaco: por reducir la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica **(A),** por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos **(B),** y por desplazar el potencial diastólico máximo hacia valores más negativos **(C).** Como consecuencia de cualquiera de estos tres efectos, el siguiente potencial de acción aparecerá más tarde.

Na^+-Ca^{2+}. En la fase 4 de las células del sistema His-Purkinje también participa la activación de la I_{Na}. Esta entrada de cargas positivas hacia el citoplasma despolariza el potencial de membrana y lo desplaza hasta el potencial umbral.

3. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos se han dividido en cuatro grupos (v. tabla 38-1):

- *Grupo I:* fármacos que bloquean los canales de Na^+ dependientes del voltaje.
- *Grupo II:* fármacos que bloquean los receptores β-adrenérgicos.

Tabla 38-1 Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Grupo I
Fármacos que bloquean los canales de Na^+
– Grupo IA: ajmalina*, disopiramida, procainamida, quinidina* – Grupo IB: lidocaína, mexiletina* – Grupo IC: flecainida, propafenona
Grupo II
Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos
– No selectivos: alprenolol, carteolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, propranolol, sotalol, timolol – Selectivos: acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol – α- y β-bloqueantes: carvedilol
Grupo III
Fármacos que prolongan la duración del potencial de acción cardíaco sin modificar la conducción intracardíaca
– Amiodarona, dofetilida*, dronedarona, ibutilida*, sotalol
Grupo IV
Bloquean los canales de Ca^{2+} tipo L
– Diltiazem, verapamilo
Otros
Adenosina, atropina, digoxina, sulfato de magnesio, vernakalant
*No comercializados en España.

- *Grupo III:* fármacos que prolongan la duración del potencial de acción a concentraciones en las que no modifican la velocidad de conducción intracardíaca.
- *Grupo IV:* fármacos que bloquean los canales de Ca^{2+} tipo L dependientes del voltaje.

Sin embargo, esta clasificación presenta dos inconvenientes: *a)* no incluye diversos fármacos antiarrítmicos, y *b)* asume que el mecanismo de acción de los fármacos pertenecientes a un mismo grupo está únicamente relacionado con el descrito en la clasificación; sin embargo, la mayoría de los fármacos antiarrítmicos presentan más de un mecanismo de acción antiarrítmica. Esto explica por qué, en contra de lo que se podría esperar, fármacos de un mismo grupo pueden presentar propiedades y aplicaciones clínicas muy dispares.

4. Mecanismos implicados en la génesis de las arritmias cardíacas

Las alteraciones del ritmo cardíaco son el resultado de anomalías en la génesis del impulso cardíaco *(alteraciones del automatismo)* y/o la secuencia de activación del miocardio *(alteraciones de la conducción o reentrada)*.

4.1. Alteraciones del automatismo

Se distinguen tres tipos de automatismo cardíaco:

a) *Automatismo normal.* Normalmente, el nódulo SA genera potenciales de acción a una frecuencia más rápida (60-90 latidos/min) que la de las restantes células automáticas cardíacas (15-45 latidos/min). Por tanto, el nódulo SA actúa como marcapaso cardíaco y las restantes células automáticas como *marcapasos ectópicos subsidiarios.* En condiciones patológicas, puede ponerse de manifiesto la actividad de los marcapasos subsidiarios. Esto sucede cuando: *a)* disminuye la frecuencia de disparo del nódulo SA (p. ej., bradicardia postinfarto de miocardio) o se bloquean los impulsos que de él parten (p. ej., bloqueo AV), y *b)* la frecuencia de disparo de un determinado marcapaso subsidiario supera la del nódulo SA. La frecuencia de disparo de las células de los nódulos SA y AV y del sistema His-Purkinje depende del potencial diastólico máximo, del nivel de potencial umbral y de la pendiente de la fase 4 (v. fig. 38-2). La frecuencia aumenta cuando se acentúa la pendiente de la fase 4 (isquemia, hipopotasemia, distensión de la pared ventricular, digoxina, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa III, metilxantinas), el potencial de membrana se despolariza (isquemia, hiperpotasemia) o disminuye el potencial umbral. Por el contrario, la frecuencia de las células automáticas disminuye cuando se aplana la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos y maniobras vagales), el potencial diastólico máximo se desplaza hacia valores más negativos (maniobras vagales y adenosina) o el potencial umbral hacia valores menos negativos (antiarrítmicos de los grupos I y IV). Los fármacos antiarrítmicos del grupo I suprimen el automatismo del sistema His-Purkinje que genera potenciales de acción Na^+-dependientes, mientras que los fármacos antiarrítmicos del grupo IV, que bloquean de forma selectiva la I_{CaL}, suprimen el automatismo de los nódulos SA y AV, pero no modifican el del sistema His-Purkinje.

b) *Automatismo anormal.* Aparece en cualquier célula cardíaca despolarizada por encima de –55 mV. En estas condiciones la I_{Na} se encuentra inactivada, por lo que la fase 0 del potencial de acción se debe a la activación de la I_{CaL}. Fármacos (catecolaminas, digoxina) o procesos patológicos (miocardiopatías, fibrosis, hiperpotasemia e isquemia) que despolarizan el potencial de membrana facilitan la aparición espontánea de potenciales de acción (automatismo anormal), que se conducen lentamente (0,01-0,5 m/s), lo que facilita la aparición de arritmias por reentrada (v. más adelante). El automatismo anormal puede suprimirse con fármacos antiarrítmicos que bloquean los receptores β-adrenérgicos (tipo II) y la I_{CaL} (grupo IV).

c) *Actividad desencadenada.* Se asocia a la aparición de despolarizaciones que aparecen durante las fases 2 y 3 del potencial de acción (pospotenciales tempranos) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (pospotenciales tardíos) (fig. 38-3). Los

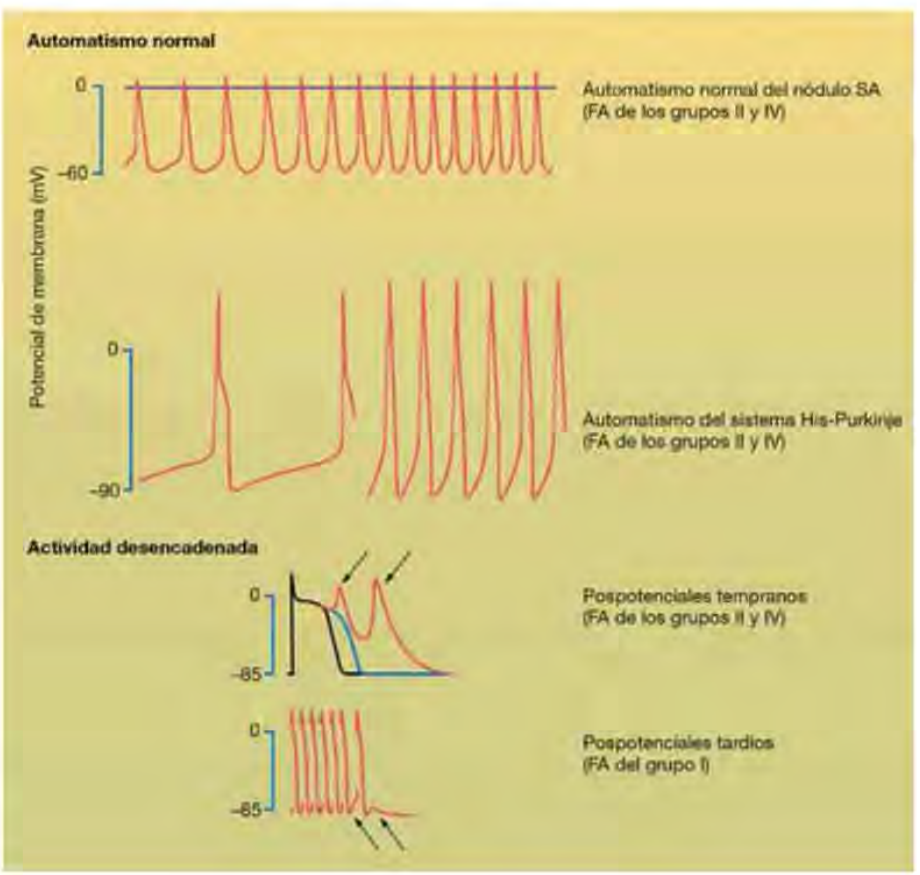


Figura 38-3 Arritmias producidas por alteraciones del automatismo normal (panel superior) o por pospotenciales tempranos y tardíos (panel inferior). Las *flechas* indican los pospotenciales. FA: fármacos antiarrítmicos.

pospotenciales tempranos aparecen en presencia de bradicardia, hipopotasemia o de fármacos que prolongan la duración del potencial de acción (intervalo QT del ECG) y son responsables de la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares potencialmente mortales, denominadas *torsades de pointes*. Los pospotenciales tempranos se generan por la reactivación de la I_{CaL} (se suprimen con antiarrítmicos de los grupos II y IV) o la activación de la I_{NaL} (se suprimen con amiodarona, ranolazina y antiarrítmicos del grupo I). Los pospotenciales tardíos aparecen cuando aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ (p. ej., intoxicación digitálica, catecolaminas, isquemia cardíaca). En estas condiciones se puede producir durante la diástole la liberación espontánea de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático hacia el citosol. Esta liberación activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+}, que genera una corriente de entrada de cargas positivas que despolariza de forma transitoria el potencial de membrana (I_{Ti}) e induce el pospotencial tardío. Estos pospotenciales se suprimen por antiarrítmicos del grupo I (desplazan el potencial umbral a valores menos negativos, impidiendo que la despolarización alcance el potencial umbral) y IV (reducen la $[Ca^{2+}]_i$).

4.2. Alteraciones en la conducción (reentrada)

En condiciones normales, un impulso generado en el nódulo SA muere tras la activación secuencial de las aurículas y los ventrículos, ya que queda rodeado por células que acaba de excitar y que se encuentran en fase de período refractario absoluto. Sin embargo, en situaciones patológicas, un impulso cardíaco puede excitar dos o más veces el miocardio. Hablamos entonces de *reentrada del impulso cardíaco,* que es el principal mecanismo responsable de la aparición de las taquiarritmias clínicas.

Para que pueda producirse la reentrada del impulso cardíaco, son necesarias la presencia de una *zona de bloqueo unidireccional,* que permite la propagación del impulso solo en un sentido, y que la velocidad de conducción del impulso a través de una vía alternativa sea lo suficientemente lenta como para permitir que cuando el impulso alcanza de nuevo el punto donde quedó bloqueado, este haya recuperado su excitabilidad, pueda ser reexcitado y el impulso continúe recirculando (fig. 38-4). Es decir, que la duración del período refractario en la zona de bloqueo unidireccional debe ser más corto que el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito de reentrada. Aquellos factores (hipoxia) o fármacos (catecolaminas, acetilcolina) que acortan la duración del período refractario o disminuyen la velocidad de conducción (fibrosis, tejidos isquémicos parcialmente despolarizados que generan potenciales dependientes de Ca^{2+}) facilitan la aparición de arritmias por reentrada. Por el contrario, podremos suprimir la reentrada si: *a)* deprimimos la velocidad de conducción, de tal forma que el área de bloqueo unidireccional se convierte en bidireccional, lo que impediría la recirculación del impulso cardíaco. Esto lo hacen los antiarrítmicos del grupo I en los tejidos que generan potenciales de acción dependientes de Na^+ y los del grupo IV en los que generan potenciales dependientes de Ca^{2+}, y *b)* prolongamos la duración el potencial de acción en la zona proximal al área de bloqueo con fármacos de los grupos IA y III. Como consecuencia, el frente de onda de excitación encuentra tejido cardíaco que aún se encuentra en período refractario (inexcitable), y el impulso cardíaco no puede seguir recirculando.

En ocasiones, la reentrada es consecuencia de diferencias en la duración del potencial de acción entre células cardíacas adyacentes (v. fig. 38-4).

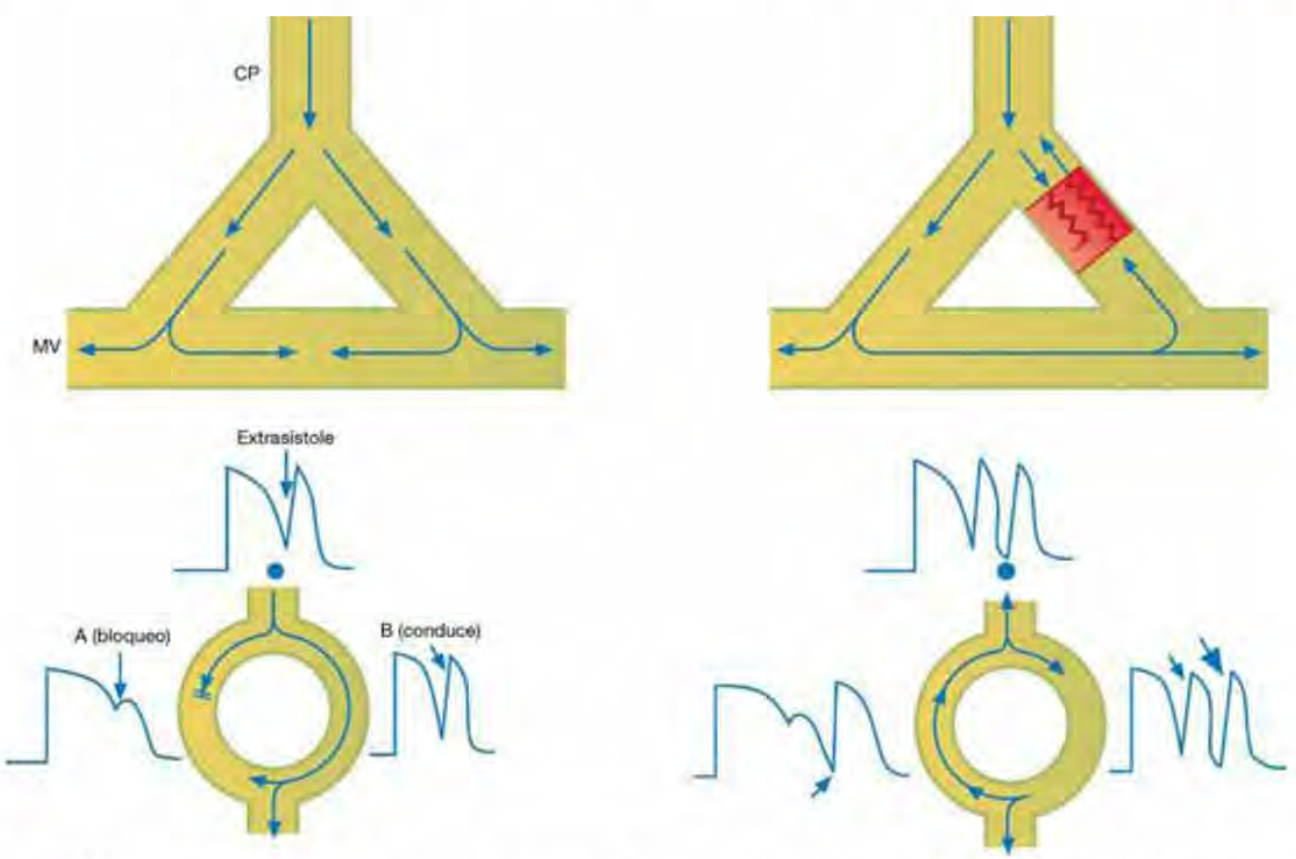


Figura 38-4 Representación esquemática de un circuito de reentrada. *Panel superior izquierdo:* muestra la conducción del impulso a través de una célula de Purkinje (CP) que se bifurca antes de contactar con el músculo ventricular (MV). *Panel superior derecho:* conducción del impulso cardíaco en presencia de un área de bloqueo unidireccional *(zona en rojo).* Las *flechas* indican la propagación del impulso en ambas circunstancias. *Panel inferior:* reentrada en el miocardio isquémico en el que existen diferencias en la recuperación de la excitabilidad entre células cardíacas adyacentes. Un impulso prematuro (extrasístole) queda bloqueado en la fibra que presenta la duración más prolongada **(A)** y aún no ha recuperado su excitabilidad, pero excita aquella que presenta un potencial más corto y que ya es excitable **(B).** Desde esta, el impulso ahora puede conducirse hacia la zona donde el impulso ha quedado bloqueado y si, cuando llega a este punto, la célula se ha repolarizado y ha recuperado su excitabilidad, se generará un nuevo potencial de acción que se conducirá hacia el punto donde se inició el circuito, completándose así el circuito de reentrada.

En estas circunstancias, el impulso cardíaco podría quedar bloqueado en aquellas células que presentan un potencial de acción más prolongado y que aún no se han repolarizado (A), y conducirse a través de aquellas (B) que presentan un potencial de acción más corto y que ya han recuperado su excitabilidad. Desde B, el impulso podría conducirse hacia las células que no habían sido excitadas previamente (A) y, puesto que estas ya se han repolarizado, seguir recirculando. Aquellos factores que favorecen la dispersión de la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios cardíacos (isquemia, estimulación vagal, catecolaminas, digoxina, hiperpotasemia) facilitan la aparición de arritmias por reentrada. En estas circunstancias, el objetivo del tratamiento es hacer más homogénea la duración del potencial de acción entre células cardíacas adyacentes.

Un ejemplo de reentrada es *el síndrome de Wolff-Parkinson-White*, en el que existe una vía accesoria de conexión entre las aurículas y los ventrículos (fig. 38-5). En estas condiciones, un impulso generado en el nódulo SA invade la aurícula y puede pasar rápidamente por la vía accesoria a los ventrículos, desde donde puede invadir retrógradamente el nódulo AV si este no ha sido previamente excitado y pasar a las aurículas, completándose así el circuito de reentrada. En otras ocasiones, el impulso pasa hacia el ventrículo a través del nódulo AV y vuelve a la aurícula a través de la vía accesoria. En los pacientes con síndrome de WPW, el mayor peligro es que la conducción de los impulsos auriculares por la vía accesoria produzca un aumento excesivo de la frecuencia ventricular que disminuya el volumen minuto y ponga en serio peligro la vida del paciente. El síndrome de WPW puede controlarse bloqueando el paso de impulsos a través del nódulo AV, de la vía accesoria o de ambos, o mediante ablación de la vía accesoria (v. fig. 38-5).

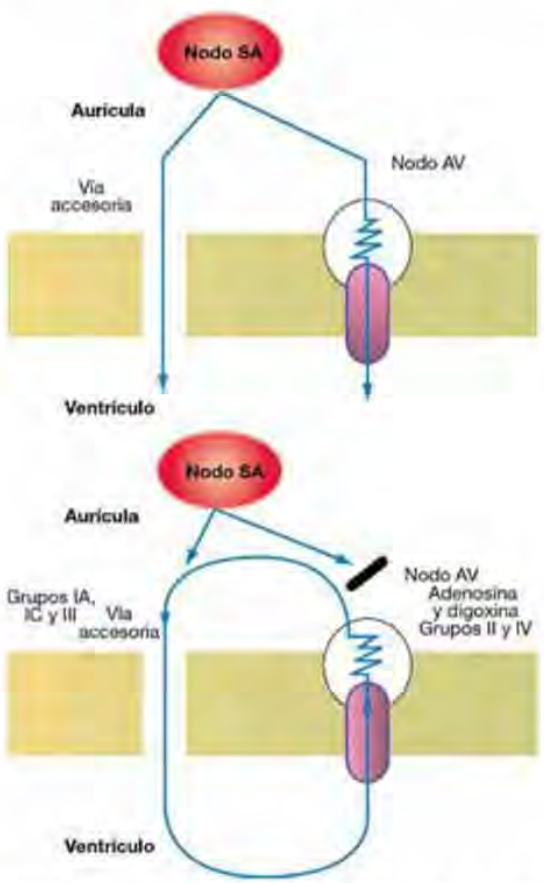


Figura 38-5 Representación esquemática de la reentrada del impulso cardíaco en pacientes con un síndrome de Wolff-Parkinson-White que presentan una vía accesoria que comunica directamente las aurículas con los ventrículos. *Panel superior:* conducción del impulso cardíaco a través del nódulo AV y de la vía accesoria. *Panel inferior:* circuito de reentrada en el que el área de bloqueo unidireccional es el nódulo AV y la vía accesoria sirve como ruta alternativa para que el impulso penetre retrógradamente el nódulo AV e invada la aurícula, completando así el circuito. También se muestran los puntos en los que actúan distintos fármacos antiarrítmicos para bloquear la vía accesoria o el nódulo AV y, de esta forma, disminuir el paso de impulsos de la aurícula al ventrículo.

II. Fármacos antiarrítmicos del grupo I

1. Mecanismo general de acción

Estos fármacos se unen a la subunidad α, que forma el poro iónico del canal de Na^+ (v. fig. 3-3), y bloquean el paso de Na^+ a su través. Como consecuencia, disminuyen la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (ensanchan el QRS del ECG) (v. tabla 38-2). La disminución de la excitabilidad y la velocidad de conducción podría convertir la zona de bloqueo unidireccional en bidireccional y suprimir la reentrada del impulso cardíaco, pero también crear áreas de bloqueo unidireccional y facilitar la aparición de nuevos circuitos de reentrada; es decir, que también producen *efectos proarrítmicos*. El riesgo de proarritmia es tanto mayor cuanto más potente es el bloqueo de los canales de Na^+.

Durante el potencial de acción cardíaco, el canal de Na^+ adopta tres estados conformacionales (fig. 38-6). Durante la diástole (fase 4), los canales se encuentran en estado de reposo-cerrados, y cuando la célula cardíaca se despolariza (fase 0) pasan al estado activo-abiertos, que permite la entrada de Na^+ a su través generando la I_{Na}. Al cabo de 1-3 ms, los canales pasan al estado inactivo (que no permite la entrada de Na^+) y permanecen en él hasta que, durante la repolarización, el potencial de membrana alcanza los –50 mV. Durante este tiempo, la célula cardíaca es incapaz de generar un potencial de acción y permanece inexcitable, por lo que el tiempo que el canal de Na^+ permanece en estado inactivo define la duración del período refractario absoluto en las células auriculares y ventriculares (v. fig. 38-6). Según la célula se repolariza entre –50 y –90 mV, los canales de Na^+ pasan rápidamente del estado inactivo al de reposo (proceso al que se denomina reactivación del canal de Na^+) y la célula cardíaca recupera progresivamente su excitabilidad. El período refractario efectivo, definido como el intervalo mínimo de tiempo entre dos potenciales de acción propagados, se corresponde con el final de la fase 3 de repolarización.

A concentraciones terapéuticas, los fármacos antiarrítmicos del grupo I presentan una afinidad muy alta por el estado activo y/o inactivo del canal de Na^+, y todos ellos prolongan marcadamente el tiempo que el canal tarda en reactivarse. Ello explica por qué estos fármacos prolongan la duración del período refractario efectivo, independientemente de cuál sea su efecto sobre la duración del potencial de acción. Como consecuencia, el bloqueo de la I_{Na} producido por los fármacos antiarrítmicos del grupo I aumenta: *a)* al incrementar la frecuencia cardíaca, ya que en estas circunstancias aumenta el tiempo que el canal pasa en estado activo y/o inactivo y se acorta la diástole, por lo que el siguiente latido de la taquicardia aparece antes de que los canales Na^+ se hayan reactivado y, por tanto, no se conduce, y *b)* en tejidos cardíacos isquémicos en los que el potencial de membrana se despolariza; ello aumenta el número de canales que se encuentra en estado inactivo, a la vez que prolonga la reactivación de los canales de Na^+.

De acuerdo con la prolongación de la reactivación de los canales de Na^+ que producen, los antiarrítmicos del grupo I se subdividen en tres subgrupos (v. tabla 38-1):

- **Subgrupo IA:** prolongan su reactivación hasta 1-4 s.
- **Subgrupo IB:** prolongan la reactivación del canal de Na^+ solo 0,5 s. Ello explica por qué van a ser muy eficaces para suprimir extrasístoles precoces o taquicardias, pero no modifican la velocidad de conducción cardíaca cuando el paciente está en ritmo sinusal, puesto que el intervalo diastólico (≈ 700 ms) permite que el fármaco se disocie del canal antes de que llegue el siguiente potencial de acción.
- **Subgrupo IC:** son los fármacos que más prolongan la reactivación del canal de Na^+ (>6 s).

Dado que el tiempo que tardan los fármacos de los grupos IA y IC en disociarse del canal es mucho mayor que el intervalo entre dos

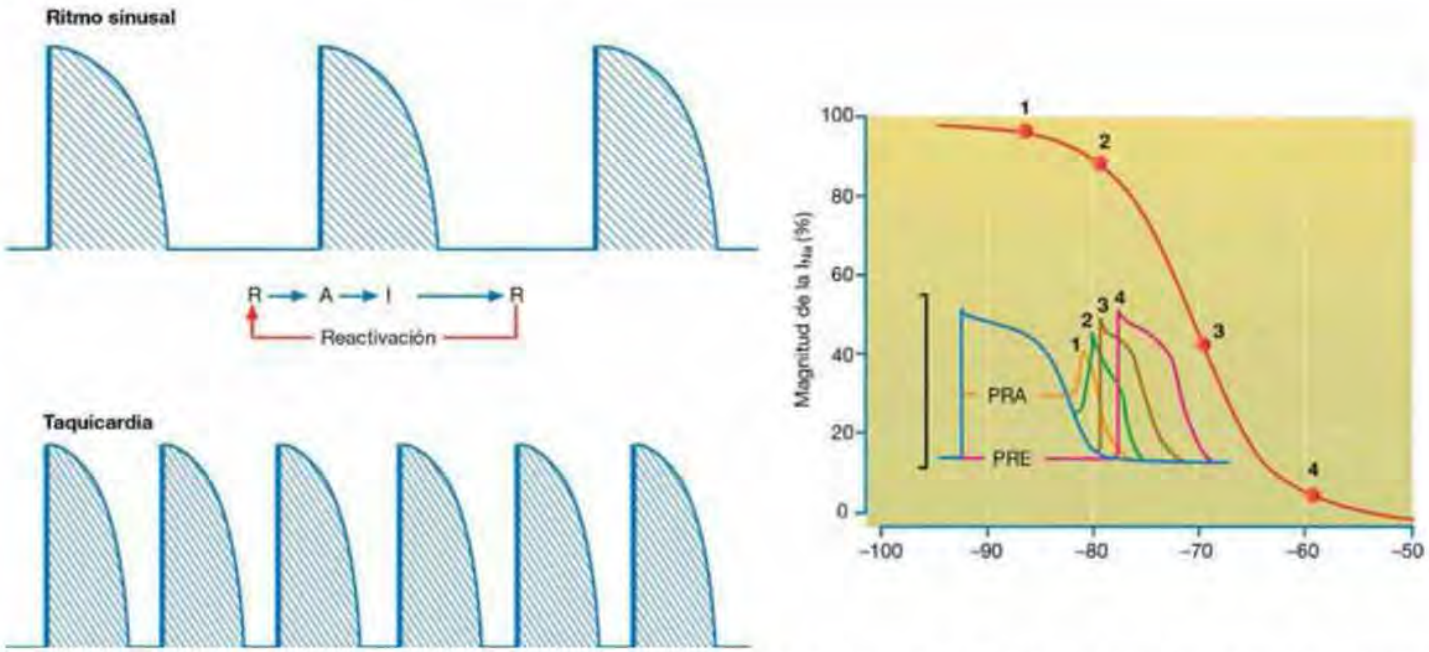


Figura 38-6 Estados conformacionales del canal de Na^+. *Panel izquierdo:* el canal de Na^+ presenta tres estados conformacionales durante el potencial de acción cardíaco: reposo (R), activo (A) e inactivo (I). En presencia de una taquicardia, aumenta el tiempo que el canal permanece en los estados activo e inactivo y disminuye el tiempo que permanece en reposo. *Panel derecho:* relación entre el potencial de membrana y la magnitud de la I_{Na}. Durante la diástole, los canales se encuentran en estado de reposo. Durante la fase 0 del potencial de acción pasan primero al estado activo y muy rápidamente al estado inactivo. Mientras que el potencial de membrana durante la repolarización no alcanza los –50 mV, prácticamente el 100% de los canales de Na^+ están inactivados y, por lo tanto, la $I_{Na} \approx 0$. Según la célula repolariza desde –50 mV hasta el nivel del potencial de reposo, un número progresivamente creciente de canales de Na^+ se reactivan y pasan del estado inactivo al de reposo, lo que permite que se genere un potencial de acción que se propaga al resto del miocardio (3). El período refractario absoluto (PRA) define el tiempo necesario para que los canales de Na^+ empiecen a reactivarse, y el período refractario efectivo (PRE) el intervalo mínimo entre dos de estos potenciales propagados. Cuando la célula se repolariza por completo, la I_{Na} se ha reactivado en su totalidad y es posible generar un potencial de acción similar al control (4).

latidos cardíacos normales, estos fármacos deprimen la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (prolongan el QRS) incluso en pacientes en ritmo sinusal. Esta depresión facilitaría la aparición de bloqueos intracardíacos y arritmias por reentrada, particularmente en pacientes con cardiopatías estructurales (cardiopatía isquémica, hipertrofia o insuficiencia cardíaca).

Los fármacos antiarrítmicos del grupo I también suprimen la actividad marcapaso del sistema His-Purkinje, tanto por aplanar

Tabla 38-2 Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre diversos parámetros electrocardiográficos y sobre los períodos refractarios cardíacos

Grupo	RR	PR	QRS	QT	PRA	PRV	PRAV	PRVAcc
IA	+/–*	0/+	++	++	+	+	+/–*	+
IB	0	0	0	0/–	0	+	0	0
IC	0/+	0/+	+++	0	+	+	+	++
II	++	++	0	–	0	0	++	0
III	+	+	0/+	+++	++	++	++	+++
Dofetilida	0/–	0	0	++	+	++	0	–
Ibutilida	0/–	0	0	++	+	++	0	–
IV	0/+	++	0	0	0	0	++	–
Adenosina	–	+++	0	0	0	0	+++	–
Digoxina	0/–	+	0/+	–	–	–	++	–
Vernakalant	–	0	0	0	++	0	0	0

Intervalos RR, PR y QRS del ECG. PRA, PRV y PRAV: período refractario auricular, ventricular y auriculoventricular; PRVAcc: período refractario de la vía accesoria.

0: sin cambio; –: disminución; +/ + + + : aumento moderado/intenso.

*Acción antimuscarínica.

la inclinación de la fase 4, como por desplazar el potencial umbral hacia valores menos negativos de potencial de membrana (v. fig. 38-2).

A. Fármacos antiarrítmicos del grupo IA

En este grupo se incluyen tres fármacos: la **quinidina** (el *d*-enantiómero del antipalúdico quinina, alcaloide obtenido de la corteza de *Cinchona*), la **procainamida** (derivado del anestésico local procaína) y la **disopiramida** (fig. 38-7). Estos fármacos bloquean las corrientes de entrada de Na^+ y de Ca^{2+} y diversas corrientes de salida de K^+.

1. Acciones farmacológicas

Bloquean el estado abierto del canal de Na^+, deprimiendo la velocidad de conducción intraauricular, intraventricular y a través de las vías accesorias. Por bloquear la I_{CaL}, deprimen la velocidad de conducción a través del nódulo AV (prolongan el intervalo PR del ECG) y deprimen la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, pudiendo agravar o desencadenar una insuficiencia cardíaca en pacientes con depresión previa de la función ventricular. La depresión de la contractilidad es más marcada con la disopiramida. También prolongan la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios auriculares y ventriculares (prolongan el intervalo QT del ECG) por bloquear diversas corrientes de salida de K^+.

La quinidina bloquea los receptores α-adrenérgicos, produciendo vasodilatación e hipotensión arterial, particularmente cuando se administra por vía i.v. Esta vasodilatación activa por vía refleja el tono simpático, lo que puede contrarrestar sus acciones depresoras directas sobre los nódulos SA y AV y la contractilidad cardíaca. Por el contrario, la disopiramida produce vasoconstricción, hipertensión y depresión de la contractilidad cardíaca. A dosis terapéuticas, quinidina y disopiramida, además, presentan acciones antimuscarínicas, por lo que en pacientes con flúter o fibrilación auricular pueden acelerar la conducción a través del nódulo AV y aumentar bruscamente la frecuencia ventricular. Para prevenir este efecto, debe administrarse previamente un fármaco que bloquee la conducción AV (digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem).

2. Características farmacocinéticas

Quedan resumidas en la tabla 38-3.

La quinidina se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) al cabo de 1-2 h. Se une en el 85% a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente, aunque no atraviesa la barrera hematoencefálica, y presenta una semivida muy variable (3-14 h). El 90% de la dosis administrada se hidroxila en el hígado en metabolitos activos (2-hidroxiquinidina y dihidroxiquinidina), que se eliminan por vía renal; el 10% restante se elimina sin biotransformar por vía renal. La eliminación disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o renal y en ancianos, circunstancias en las que se debe reducir la dosis de mantenimiento.

La procainamida se absorbe bien por vía oral, alcanzando su $C_{máx}$ en 1-2 h; por vía i.v., alcanza su efecto máximo en 15-30 min. Se une a proteínas plasmáticas (20%) y se distribuye ampliamente, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. El 30-50% de la dosis se acetila en el hígado a N-acetilprocainamida (NAPA), un metabolito activo que prolonga la duración del potencial de acción ventricular (intervalo QT del ECG), es decir, que presenta propiedades antiarrítmicas del grupo III y sería responsable de las *torsades de pointes* producidas por la procainamida, particularmente en pacientes con nefropatías. Procainamida y NAPA se eliminan por vía renal, acelerándose este proceso al acidificar la orina. La semivida de la procainamida aumenta de 3-5 h a 6-8 h (de 6-8 h hasta 100 h la de NAPA) en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca; en ellos se debe reducir la dosis al menos un 25%.

La disopiramida se absorbe bien por vía oral, alcanzando su $C_{máx}$ al cabo de 1-2 h. Se une en un 70% a la α_1-glucoproteína ácida y el 45% de la dosis se biotransforma a nivel hepático, formándose metabolitos monodesalquilados activos que se eliminan por vía renal. Su semivida (6-8 h) se prolonga en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal hasta 20 h.

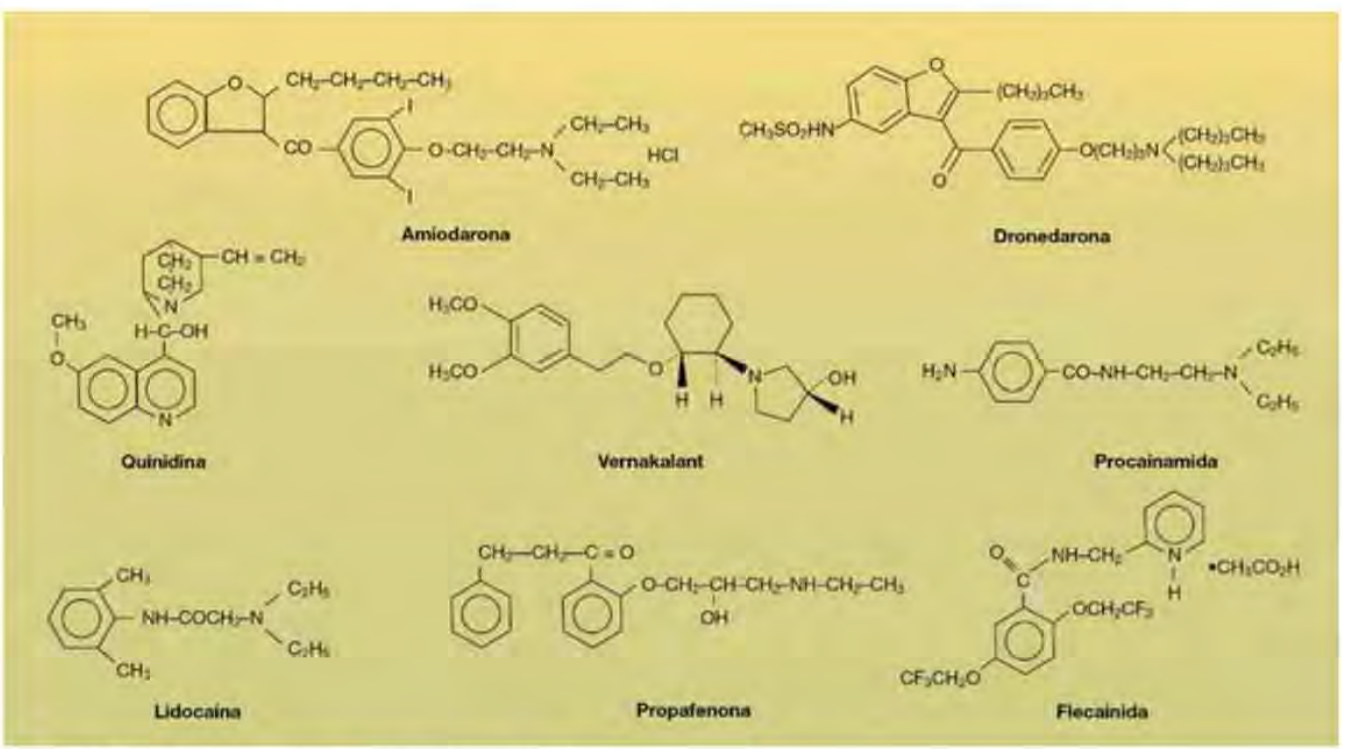


Figura 38-7 Estructuras químicas de algunos fármacos antiarrítmicos.

Tabla 38-3 Características farmacocinéticas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	F (%)	UPP (%)	Vd (L/kg)	Semivida (h)	Fr (%)	CTP ((g/mL)	Metabolitos activos
Adenosina	—	—	—	10-30 s	—	—	No
Amiodarona	25-85	99	66	28-110 d	99	0,5-2	Desetilamiodarona
Atropina	50	2	15	3,5	75	2-10	
Digoxina	70	25	3,5	35	25	0,5-2*	No
Diltiazem	38	90	3,3	4-6	95	0,1-0,2	Desacetil-/desmetil-diltiazem
Disopiramida	80-90	70	0,6	6-8	45	2-5	Monodesalquildisopiramida
Dofetilida	95	65	3,4	10	20	2,3*	No
Dronedarona	5	99	18,5	24	84	—	N-butilo
Esmolol	—	—	55	0,15	2	—	
Flecainida	95	40-50	5,5-10	8-14	65	0,2-1	Meta-O-desalquilflecainida
Ibutilida	—	40	11	6	18	—	α-hidroxi-ibutilida
Lidocaína	30	60-80	1,1	1,5-2	90	1,5-5	GX, MEGX
Procainamida	85	20	2	3-5	40	3-8	N-acetil-procainamida
Propafenona	5-30	95	2,5-4	5-8	99	0,2-3	5-hidroxipropafenona
Propranolol	30	90	4,3	2-5	99	10-100*	4-hidroxipropranolol
Quinidina	70-80	85	2,7	3-14	90	2-6	2-hidroxiquinidina
Sotalol	90-100	0	1,5-2,5	7-20	10	<5	No
Verapamilo	10-35	95	5	3-6	95	0,1-0,3	Norverapamilo
Vernakalant	—	35-45	2	3	85	3-8	No

$C_{máx}$: concentraciones plasmáticas máximas; d: días; F: biodisponibilidad oral; Fr: porcentaje de fármaco eliminado por vía renal sin biotransformar; GX: glicinaxilidida; H : hepático; MEGX: monoetilglicilxilidida; R : renal; s: segundos; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución.

*ng/mL.

3. Reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones

Las reacciones adversas más comunes son las digestivas (diarrea con quinidina), anticolinérgicas (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y retención urinaria), neurológicas (cefaleas, vértigo y *tinnitus*), cutáneas (urticaria, prurito y *rash* exantemático) y cardiovasculares (hipotensión arterial, bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares, insuficiencia cardíaca y *torsades de pointes*). La hipotensión es más marcada por vía i.v. y en pacientes con disfunción ventricular. Las acciones anticolinérgicas son más frecuentes en ancianos y contraindican su uso en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata o miastenia grave; estas acciones se bloquean con piridostigmina (90-180 mg/8 h).

El riesgo de aparición de efectos proarrítmicos aumenta cuando se administran en pacientes con hipopotasemia (producida por diarrea o diuréticos), prolongación del intervalo QT del ECG, bradicardia o insuficiencia renal, y suelen ir precedidos de un ensanchamiento del QRS por encima del 40% de su valor y del intervalo QT del ECG corregido para la frecuencia cardíaca (QTc > 470 ms). La prolongación del intervalo QT del ECG puede inducir la aparición de pospotenciales tempranos y *torsades de pointes*, que, si degeneran en fibrilación ventricular, pueden conducir a la muerte del paciente.

Pueden producir reacciones de hipersensibilidad: fiebre, urticaria, trombopenia (quinidina) y agranulocitosis (procainamida). Casi el 80% de los pacientes tratados con procainamida desarrolla al cabo de 6 meses de tratamiento anticuerpos antinucleares, y el 20% un síndrome tipo lupus que cursa con fiebre, artralgias, mialgias, eritemas, hepatomegalia, pericarditis y dolor pleurítico. Este cuadro, que persiste varios meses tras suspender el tratamiento y es más frecuente en los acetiladores lentos, contraindica el uso crónico de la procainamida.

La disopiramida deprime la contractilidad cardíaca y produce un efecto vasoconstrictor, que aumenta la poscarga y contribuye a disminuir el volumen minuto cardíaco. Ambas acciones contraindican su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca y su asociación con otros antiarrítmicos que también deprimen la contractilidad cardíaca (β-bloqueantes, verapamilo y diltiazem). Por estimular las contracciones uterinas también está contraindicada en embarazadas.

A dosis elevadas, la quinidina puede producir *cinconismo*, un síndrome caracterizado por cefaleas, acufenos, dificultad de audición, vértigo, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía o alteración de la percepción de los colores), confusión, alucinaciones y psicosis.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipotensión, bradicardia y bloqueos AV o intraventriculares (a menos que lleven un marcapaso), choque, insuficiencia renal o cardíaca o con un intervalo QTc > 470 ms.

Las principales interacciones farmacológicas se muestran en la tabla 38-4.

Tabla 38-4 Interacciones medicamentosas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Interacción con	Resultado
Adenosina	Dipiridamol	Inhibe el metabolismo de la adenosina y potencia sus acciones
	Metilxantinas (cafeína, teofilina)	Bloquean los receptores A_1 de la adenosina y antagonizan las acciones de la adenosina
	BBA, verapamilo	Mayor riesgo de bradicardia y bloqueo AV
Amiodarona	Digoxina, flecainida	Aumenta las Cp de digoxina y flecainida
	BBA, diltiazem, verapamilo	Aumenta el riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión de la función ventricular
	Fármacos que prolongan el QT*	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	Incrementa los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales, digoxina, diltiazem, fenitoína, flecainida, procainamida, quinidina	Reduce la dosis de estos fármacos a la mitad cuando se asocian a amiodarona
Disopiramida	FA del grupo I	Mayor riesgo de IC y de bloqueos intracardíacos
	Amiodarona, sotalol, fármacos que prolongan el QT*	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	BBA, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo de bradicardia, bloqueo AV e IC
	Anticolinérgicos	Potencia los efectos anticolinérgicos
	Piridostigmina	Inhibe los efectos anticolinérgicos
Dofetilida	Fármacos que prolongan el QT*	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	Cimetidina, ketoconazol, trimetoprim, verapamilo	Aumentan las Cp de dofetilida y el riesgo de *torsades de pointes*
	Inhibidores potentes del CYP3A4	Aumentan las Cp de dofetilida y el riesgo de *torsades de pointes*
Dronedarona	Fármacos antiarrítmicos de los grupos I o III o que prolongan el intervalo QT*	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	β-bloqueantes, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo bradicardia, bloqueo AV e IC
	Digoxina, simvastatina	Dronedarona aumenta sus Cp
	Anticoagulantes orales	Se debe controlar el tiempo de protrombina
	Inhibidores de CYP3A4**	Reducir la dosis de dronedarona
	Inductores de CYP3A4	Disminuyen las Cp de dronedarona
	Fármacos sustratos de CYP2D6***	Aumentan las Cp de estos fármacos
Flecainida	Amiodarona	Aumentan las Cp de flecainida
	Digoxina	Mayor riesgo de bradicardia y bloqueo AV
	FA del grupo IA	Mayor riesgo de IC y de bloqueos intracardíacos
	β-bloqueantes, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo bradicardia, bloqueo AV e IC
	Inhibidores de CYP2D6 (quinidina y fluoxetina)	Aumentan las Cp de flecainida
Ibutilida	Fármacos que prolongan el QT	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
Lidocaína	β-bloqueantes, cimetidina, famotidina, halotano	Reducen el flujo sanguíneo hepático y aumentan las Cp de lidocaína
	Inductores enzimáticos	Disminuyen las Cp de lidocaína
Procainamida	Cimetidina	Reduce el aclaramiento renal de procainamida
	FA del grupo IA y III, diuréticos	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	β-bloqueantes, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo de bradicardia, bloqueo AV e IC
	Cimetidina, propranolol, verapamilo	Inhiben la biotransformación de procainamida y aumentan sus Cp
	Antibióticos aminoglucósidos	Procainamida potencia el bloqueo neuromuscular producido por estos antibióticos
Propafenona	Digoxina	Mayor riesgo de bradicardia y bloqueo AV
	FA del grupo IA	Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y de bloqueos intracardíacos
	β-bloqueantes, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo bradicardia, bloqueo AV e IC

(Continúa)

Tabla 38-4 Interacciones medicamentosas de los fármacos antiarrítmicos *(cont.)*

Fármaco	Interacción con	Resultado
Quinidina	β-bloqueantes, diltiazem, verapamilo	Mayor riesgo bradicardia, bloqueo AV, hipotensión e IC
	Amiodarona	Aumentan las Cp de quinidina y aumenta el riesgo de *torsades de pointes*
	Cimetidina, propranolol, verapamilo	Inhiben la biotransformación de la quinidina y aumentan sus Cp
	Inductores enzimáticos, nifedipino	Disminuyen las Cp de quinidina
	Digoxina	Quinidina disminuye el aclaramiento de la digoxina Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV
	Flecainida, metoprolol y propafenona	La quinidina es un potente inhibidor del CYP2D6 que aumenta las Cp de estos fármacos
	Anticoagulantes orales	La quinidina potencia sus efectos al desplazarlos de su unión a proteínas plasmáticas
	Tiazidas y diuréticos del asa, hipopotasemia	Aumenta el riesgo de *torsades de pointes*
	Antidepresivos tricíclicos	Potencian las acciones antimuscarínicas y α-bloqueantes de la quinidina
Sotalol	Fármacos que prolongan el QT*	Mayor riesgo de *torsades de pointes*
	Tiazidas y diuréticos del asa, hipopotasemia	La hipopotasemia aumenta el riesgo de *torsades de pointes*
Diltiazem Verapamilo	β-bloqueantes, digoxina	Mayor riesgo bradicardia, bloqueo AV e IC Aumentan la digoxinemia (reducir la dosis de digoxina a la mitad)

AV: auriculoventricular; Cp: concentraciones plasmáticas; FA: fármacos antiarrítmicos; IC: insuficiencia cardíaca.

*Fármacos antiarrítmicos del grupo IA y III, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, tiazidas, algunos antihistamínicos y macrólidos, ketoconazol.
**Antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), ciclosporina, macrólidos (claritromicina, telitromicina, claritromicina), nefazodona, inhibidores de la proteasa (nefazodona y ritonavir), diltiazem, sirolimus, tacrolimus, verapamilo, zumo de pomelo.
***Antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, metoprolol, propranolol

Inductores enzimáticos: rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan cada vez menos, reservándose para los pacientes en los que otros antiarrítmicos han fracasado, no se toleran o están contraindicados. La dosificación se resume en la tabla 38-5.

Son útiles en el tratamiento de taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares) y para prevenir las recidivas de la fibrilación auricular. También suprimen las taquicardias por reentrada intranodal y las asociadas al síndrome de WPW, ya que aumentan el período refractario y deprimen la velocidad de conducción a través de la vía accesoria. La procainamida i.v. es muy efectiva en el tratamiento hospitalario de taquicardias ventriculares sostenidas asociadas a infarto de miocardio o cardiopatías crónicas. Por su efecto inotropo negativo, la disopiramida es útil en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y por sus acciones antimuscarínicas en la fibrilación auricular inducida por un aumento del tono vagal.

B. Fármacos antiarrítmicos del grupo IB

La **lidocaína** es un anestésico local del tipo amida (v. cap. 19; v. fig. 38-7) que presenta alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+ y prolonga muy poco su reactivación.

1. Acciones farmacológicas

En pacientes en ritmo sinusal no altera la velocidad de conducción, los períodos refractarios auriculares o ventriculares o los intervalos PR y QRS del ECG (v. tabla 38-2). Sin embargo, en el ventrículo isquémico, parcialmente despolarizado, predomina el estado inactivo del canal de Na^+, por el que la lidocaína presenta una alta afinidad. En estas circunstancias, la lidocaína deprime aún más la excitabilidad y la velocidad de conducción, pudiendo convertir las áreas de bloqueo unidireccional en bidireccional y suprimir las arritmias por reentrada sin apenas modificar el ventrículo sano circundante. La lidocaína bloquea la I_{NaL} durante la fase 2 del potencial de acción, acortando la duración del potencial de acción ventricular (intervalo QT). El acortamiento es más marcado en las células de Purkinje, que presentan un potencial de acción más prolongado que en las fibras musculares ventriculares, que presentan un potencial de acción más corto; como consecuencia, la repolarización ventricular es más homogénea, lo que impide la reentrada del impulso cardíaco.

A concentraciones terapéuticas, la lidocaína no modifica la frecuencia sinusal, la conducción AV, la presión arterial o la contractilidad o el volumen minuto cardíacos. Sin embargo, suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos (acorta la duración del potencial de acción) y tardíos (v. tabla 38-2).

2. Características farmacocinéticas

Sufre intenso efecto de primer paso hepático, por lo que se administra por vía i.v., alcanzando su $C_{máx}$ en 5 min (v. tabla 38-3). Se une en un 60-80% a la α_1-glucoproteína ácida, se distribuye ampliamente y se biotransforma rápidamente en el hígado a través del CYP1A2 (y, en menor grado, del CYP3A4) en dos metabolitos activos: monoetilglicilxilidida (que presenta propiedades convulsivantes y antiarrítmicas) y glicinexilidida, que se eliminan por vía renal. En pacientes con infarto de miocardio, aumenta su unión a proteínas

Tabla 38-5 Dosificación de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Vía i.v.	Vía oral
Adenosina	Bolo de 3, 6 y 12 mg a intervalos de 1-2 min	—
Amiodarona	5 mg/kg (1,5 g/día). Mantenimiento: 600-1.200 mg/día	600-1.200 mg/día durante 1-2 semanas; luego 100-600 mg/día
Atenolol	5-10 mg que se puede repetir al cabo de 5 min (dosis máxima: 0,03-0,04 mg/kg)	25-100 mg/día
Atropina	0,5 mg cada 5 min (máximo 2 mg)	—
Digoxina	0,5-1 mg en 12-24 h	0,125-0,5 mg/día
Diltiazem	0,25-0,35 mg/kg seguido de 5-10 mg/h	60-360 mg/día
Disopiramida	1-2 mg/kg, seguido de 1 mg/kg/h	300-400 mg/día en 3-4 tomas
Dofetilida		0,125-0,5 µg/12 h
Dronedarona	—	400 mg/12 h
Esmolol	500 (µg/kg/min, seguido de 50, 100, 150 o 200 (µg/kg/min durante 4 min (máximo 1 g)	—
Flecainida	1-2 mg/kg. Luego 0,15-0,25 mg/kg/h (máximo 150 mg)	50-300 mg/día
Ibutilida	1 mg en 10 min; se puede repetir al cabo de 10 min	—
Lidocaína	50-100 mg durante 20-30 min. Luego 1-4 mg/min	—
Magnesio (sulfato)	1-2 g	0,5-1 g/h durante 24 h
Procainamida	0,2-1 g lentamente. Se puede repetir al cabo de 4-6 h	50 mg/kg (1,5-2 g/12 h)
Propafenona	1-2 mg/kg. Luego 2 mg/min (al cabo de 90-120 min)	150-300 mg/8 h o 300 mg/12 h
Propranolol	1-3 mg i.v. (0,15 mg/kg)	10-160 mg/8-12 h
Quinidina		500 mg/12 h
Sotalol	10 mg	80-320 mg/12 h
Verapamilo	5-10 mg i.v. (se puede repetir a los 10-30 min). Mantenimiento: 0,005 mg/kg/min	60-360 mg/12 h
Vernakalant	3 mg/kg durante 10 min. Segunda infusión de 2 mg/kg durante 10 min al cabo de 15 min	—

plasmáticas, lo que explica por qué puede ser necesario utilizar dosis muy altas del fármaco para suprimir las arritmias ventriculares.

Sus niveles plasmáticos disminuyen de forma biexponencial: una caída rápida inicial (semivida 8 min), que representa la distribución del fármaco de plasma a tejidos, seguida de una posterior más lenta (semivida 90-120 min), que refleja su biotransformación hepática. Dado que la eficacia antiarrítmica de la lidocaína depende del mantenimiento de sus niveles plasmáticos en el compartimiento central y estos alcanzan valores estables al cabo de 8-10 h (24-36 h en pacientes con insuficiencia hepática), es necesario administrar el fármaco en forma de un bolo inicial (50-100 mg, a un ritmo de 20-50 µg/kg/min), seguido de una infusión de 1-4 mg/min durante 24-48 h.

El aclaramiento de la lidocaína depende del flujo sanguíneo hepático, por lo que en ancianos o cuando disminuyen el volumen minuto y el flujo sanguíneo hepático (insuficiencia cardíaca, choque, cirrosis, β-bloqueantes, halotano) o la actividad del sistema microsomal hepático (cimetidina y famotidina) aumentan sus niveles plasmáticos y su semivida (hasta 150-300 min en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática) (v. tabla 35-4). En todas estas situaciones se debe reducir tanto el bolo inicial como la dosis de mantenimiento.

3. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes son neurológicas (mareos, temblor, diplopía, visión borrosa, confusión, vértigo, parestesias, nistagmo, desorientación, somnolencia, disartria y, a dosis altas, convulsiones), digestivas (estreñimiento, náuseas) y cardiovasculares (bradicardia, bloqueos intracardíacos, hipotensión y ensanchamiento del QRS con riesgo proarritmia). Sin embargo, la lidocaína es el antiarrítmico que menos deprime la contractilidad cardíaca.

La lidocaína está contraindicada en pacientes con historia de alergia a los anestésicos locales de tipo amida, epilepsia, hepatopatías graves, hipotensión y bradicardia o bloqueo AV avanzado en pacientes sin marcapaso, ya que, al suprimir los ritmos de escape idioventriculares, puede producir un paro cardíaco. Sus interacciones figuran en la tabla 38-4.

4. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en las taquiarritmias ventriculares asociadas a infarto de miocardio, cirugía cardíaca o las producidas por fármacos (digoxina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y, puesto que no deprime la contractilidad, en las que aparecen en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se recomienda su utilización en la fase prehospitalaria del infarto de miocardio para prevenir la fibrilación ventricular, ya que aumenta la mortalidad total por asistolia. La dosificación se resume en la tabla 38-5.

C. Fármacos antiarrítmicos del grupo IC

La **flecainida** y la **propafenona** (v. fig. 38-7) presentan una elevada afinidad por el estado activo del canal de Na^+ y prolongan de forma marcada su reactivación, siendo los fármacos que más deprimen la I_{Na} y los que mayor incidencia de efectos arritmogénicos producen. También bloquean diversas corrientes de salida de K^+. A dosis altas, la propafenona inhibe la $I_{Ca,L}$ y bloquea los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos.

1. Acciones farmacológicas

A concentraciones terapéuticas, son los fármacos antiarrítmicos que más deprimen la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (ensanchan el QRS) (v. tabla 38-2). Por eso, facilitan la aparición de bloqueos intracardíacos y arritmias por reentrada, particularmente en pacientes con alteraciones previas de la conducción ventricular (p. ej., postinfarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías). Aunque no modifican la duración del potencial de acción ventricular (no prolongan el QT), prolongan el período refractario ventricular, al retrasar de forma marcada la reactivación del canal de Na^+. Sin embargo, prolongan la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios auriculares, siendo este efecto más marcado a frecuencias auriculares rápidas, lo que explica su efectividad para convertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal. También deprimen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario del nódulo AV y de las vías accesorias AV. Modifican poco la frecuencia sinusal, pero suprimen el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.

Apenas modifican la contractilidad cardíaca, la presión arterial o el volumen minuto cardíaco, pero cuando se administran por vía i.v. o en pacientes con insuficiencia cardíaca, reducen la contractilidad, pudiendo desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca.

2. Características farmacocinéticas

Son resumidas en la tabla 38-3.

La propafenona se absorbe bien por vía oral, pero su biodisponibilidad es baja (5-30%), ya que sufre un importante efecto de primer paso hepático (v. tabla 38-3). Su acción aparece al cabo de 30 min, alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2-4 h y se prolonga durante 8 h. Por vía i.v., su efecto es inmediato y se prolonga durante 2 h. Se une a la α_1-glucoproteína ácida (95%), se distribuye ampliamente y se biotransforma por el CYP2D6 en diversos metabolitos, de los que la 5-hidroxipropafenona es más potente que la propia propafenona para inhibir la I_{Na}. En los metabolizadores rápidos (el 90% de la población) su semivida es de 5-8 h, y en los lentos, de 15-17 h. La propafenona y sus metabolitos se eliminan conjugados por vía renal.

La flecainida se absorbe muy bien por vía oral (biodisponibilidad del 95%) y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 1-2 h (v. tabla 38-3). Se une a proteínas plasmáticas en un 40% y se biotransforma en un 75% en el hígado, formándose metabolitos conjugados inactivos que se eliminan junto con el fármaco no biotransformado por vía renal. Su semivida es de unas 8-14 h y aumenta (19-50 h) en pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares o insuficiencia renal.

3. Reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones

Las más frecuentes son digestivas (estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, molestias abdominales, disgeusia, ictericia colestásica) y neurológicas (mareos, fatiga, parestesias, cefaleas, alteraciones del gusto, visión borrosa, diplopía), pero las más graves son las cardiovasculares (depresión de la contractilidad, hipotensión, bradicardia, bloqueos AV e intraventriculares, y taquiarritmias ventriculares). Sus acciones proarrítmicas son más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca, trastornos previos de la conducción intraventricular, cardiopatía isquémica o cardiopatías estructurales. En un 1-2% de los pacientes, la flecainida y la propafenona pueden convertir la fibrilación auricular en un flúter con conducción AV 1:1, aumentando la frecuencia ventricular hasta 160-180 latidos/min; para evitarlo, es necesario administrar previamente un fármaco que deprima la conducción AV (digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem).

Están contraindicadas en pacientes con hipotensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad del seno, bradicardia o bloqueos AV o intraventriculares (a menos que se haya implantado un marcapaso). La propafenona, por su acción β-bloqueante, podría estar contraindicada en metabolizadores lentos asmáticos.

Las principales interacciones farmacológicas se muestran en la tabla 38-4.

4. Aplicaciones terapéuticas

Los fármacos del grupo IC son de elección para revertir la fibrilación auricular a ritmo sinusal en las primeras 48 h de su aparición y para prevenir las recurrencias en pacientes sin cardiopatía estructural. Su dosificación se resume en la tabla 38-5.

Recientemente, se ha acuñado el término «píldora en el bolsillo»: el paciente se autoadministra un fármaco del grupo IC tan pronto como aparecen los síntomas de fibrilación auricular, con el fin de revertir la arritmia lo más rápidamente posible a ritmo sinusal. Sin embargo, antes es necesario probar en medio hospitalario que el paciente tolera estos fármacos y descartar la existencia de disfunción de los nódulos SA o AV, bloqueo de rama, cardiopatía estructural o un síndrome de Brugada.

También son efectivos en la profilaxis y tratamiento de taquicardias por reentrada intranodal, y, por deprimir la conducción anterógrada y retrógrada a través del nódulo AV y de las vías accesorias, en taquiarritmias asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Sin embargo, están contraindicadas en el tratamiento de extrasístoles ventriculares y taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), ya que aumentan 2-3 veces la mortalidad total y arritmogénica. Ello se debe a que deprimirían aún más la excitabilidad y la velocidad de conducción, facilitando la aparición de nuevas áreas de bloqueo y de taquiarritmias ventriculares por reentrada; es decir, la flecainida podría convertir los episodios isquémicos no fatales en fatales. Por tanto, solo se utilizarán en pacientes con taquicardias ventriculares sin cardiopatía estructural o en las recurrentes en pacientes portadores de desfibrilador automático.

III. Fármacos antiarrítmicos del grupo II: bloqueantes β-adrenérgicos

1. Acciones farmacológicas

Estos fármacos producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones cardíacas que las catecolaminas ejercen a través de los receptores β-adrenérgicos (v. cap. 17, apartado II). Como consecuencia, disminuyen la frecuencia del nódulo SA a dosis en las que suprimen los marcapasos ectópicos cardíacos (v. tabla 38-2). La reducción de la frecuencia sinusal es mínima en reposo, pero aumenta al incrementar el tono simpático, existiendo una correlación entre su acción bradicardizante y la reducción de muerte súbita cardíaca en pacientes con infarto de miocardio previo. También suprimen el automatismo anormal y los pospotenciales tempranos y tardíos que aparecen en pacientes con síndrome de QT largo, congénito o

inducido por fármacos que prolongan el intervalo QTc del ECG. A nivel del nódulo AV, disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario. Sin embargo, en el miocardio normal, los BBA no modifican la velocidad de conducción o los períodos refractarios auriculares o ventriculares (no modifican el QRS o el intervalo QT del ECG) (v. tabla 38-2).

En el *miocardio isquémico*, los bloqueantes β-adrenérgicos: *a)* suprimen el automatismo anormal y los pospotenciales tempranos inducidos por las catecolaminas que se conducen muy lentamente y que facilitan la aparición de arritmias por reentrada; *b)* en el ventrículo infartado, la destrucción de los terminales nerviosos simpáticos produce una distribución irregular de la inervación cardíaca. En estas condiciones, el aumento del tono simpático acorta la duración del potencial de acción en las zonas inervadas, pero no en las denervadas. Como consecuencia, en el límite entre ambas zonas existe una gran disparidad en la duración de la repolarización, que facilita la reentrada del impulso cardíaco. Los BBA prolongan de forma homogénea la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios ventriculares, y suprimen la reentrada; *c)* aumentan el umbral de fibrilación ventricular; *d)* poseen propiedades antiisquémicas, ya que mejoran la perfusión subendocárdica, disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 (v. cap. 40) e inhiben la agregación plaquetaria; *e)* presentan acciones antihipertensivas y ansiolíticas, y *f)* los no selectivos suprimen la hipopotasemia producida por las catecolaminas en la fase temprana del infarto de miocardio, que sensibiliza a la aparición de arritmias cardíacas. Todas estas acciones explican por qué la administración de un bloqueante β-adrenérgico en las primeras 24 h postinfarto de miocardio reduce el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca.

2. Contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca inestable, bloqueo AV, bradicardia (<50 latidos/min), hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), asma o síndrome de Wolff-Parkinson-White. Se administrarán con precaución en pacientes con vasculopatías periféricas (pueden utilizarse carvedilol y nebivolol), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes (prolongan la recuperación de la glucemia tras la administración de insulina y suprimen los signos de hipoglucemia, p. ej., temblor o taquicardia). En pacientes con cardiopatía isquémica, la supresión brusca del tratamiento produce un síndrome de retirada caracterizado por angina, arritmias e incluso infarto de miocardio.

3. Eficacia clínica

Son de elección en el tratamiento de: *1)* taquiarritmias asociadas al aumento del tono simpático (estrés, ansiedad, feocromocitoma, anestesia general, hipertiroidismo, fases pre-/postoperatorias, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cirugía cardiotorácica); *2)* taquiarritmias ventriculares asociadas a cardiopatía isquémica, prolapso mitral, insuficiencia cardíaca, síndrome de QT largo (congénito o adquirido), cardiomiopatía obstructiva, intoxicación digitálica o sensibles a catecolaminas (taquicardias idiopáticas del tracto de salida del ventrículo derecho); y *3)* por deprimir la conducción a través del nodo AV, suprimen las taquiarritmias en las que aquel forma parte del circuito de reentrada, y son fármacos de elección para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquiarritmias supraventriculares rápidas (paroxísticas, flúter y fibrilación auricular), particularmente en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o hipertiroidismo.

El **esmolol** tiene semivida muy corta (9 min); se administra i.v. en situaciones en las que se requiere un bloqueo β-adrenérgico inmediato (p. ej., en el control rápido de taquicardias supraventriculares), para minimizar las alteraciones hemodinámicas (hipertensión arterial y taquicardia) perioperatorias o cuando queremos conocer cómo toleraría el paciente el tratamiento oral con un bloqueante β-adrenérgico.

La dosificación del propranolol y esmolol se resume en la tabla 38-5.

IV. Fármacos antiarrítmicos del grupo III

Prolongan la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios cardíacos a concentraciones en las que no modifican la velocidad de conducción intracardíaca. Ello permitiría suprimir las arritmias por reentrada, particularmente aquellas con un intervalo excitable corto y, si ello no es posible, disminuir la frecuencia de la taquiarritmia y prevenir que esta degenere en FV.

1. Amiodarona

Este derivado yodado benzofuránico (v. fig. 38-7) presenta un mecanismo de acción múltiple, ya que bloquea diversas corrientes de salida de Na^+ (I_{Na}, I_{NaL}), Ca^{2+} (I_{CaL}) y K^+ (I_{to}, I_{Kr}, I_{Ks}, I_{K1} e I_{KAch}), posee propiedades vasodilatadoras y antianginosas, y, a altas dosis, bloquea de forma no competitiva los receptores α- y β-adrenérgicos. Es decir, presenta propiedades de los grupos I, II, III y IV.

1.1. Propiedades farmacológicas

Los efectos de la amiodarona varían según la duración del tratamiento. En *tratamientos agudos* y tras su administración por vía i.v., prolonga el período refractario y deprime la velocidad de conducción a través del nódulo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias (v. tabla 38-2). Estos efectos explican su gran efectividad en el tratamiento de taquicardias supraventriculares y síndromes de preexcitación (p. ej., el síndrome de Wolf-Parkinson-White) y para controlar la frecuencia ventricular en presencia de taquiarritmias supraventriculares rápidas. En *tratamientos crónicos*, la amiodarona disminuye la frecuencia sinusal y prolonga la duración del potencial de acción (intervalo QT) y los períodos refractarios de todos los tejidos cardíacos. Esta prolongación aparece a cualquier frecuencia de estimulación, es más marcada en las células que presentan una duración más corta (musculares auriculares y ventriculares) y menos marcada en las de células de Purkinje, que presentan una duración más prolongada. Como consecuencia, la amiodarona hace más homogénea la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios ventriculares, y disminuye la posibilidad de reentrada del impulso cardíaco.

La amiodarona bloquea los receptores β-adrenérgicos y la I_{CaL}, lo que explica por qué: *a)* disminuye la frecuencia sinusal y la conducción a través del nódulo AV (prolonga el intervalo PR); *b)* reduce el automatismo del sistema His-Purkinje y suprime el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos, y *c)* produce una menor incidencia de *torsades de pointes* que otros fármacos antiarrítmicos de los grupos I y III que producen una prolongación similar del intervalo QTc.

Por bloquear los receptores α-adrenérgicos y la I_{CaL}, la amiodarona produce vasodilatación sistémica y coronaria, lo que, unido a que reduce las demandas miocárdicas de O_2 (disminuye la frecuencia y contractilidad cardíacas y las resistencias vasculares periféricas o poscarga), explicaría su utilidad en el tratamiento de las taquiarritmias que aparecen en pacientes con hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica. Por bloquear la I_{CaL} y los receptores β-adrenérgicos, la

amiodarona reduce la contractilidad cardíaca; sin embargo, este efecto se contrarresta por su acción vasodilatadora, que reduce las resistencias vasculares periféricas. El resultado es que, por vía oral, la amiodarona apenas si modifica el volumen minuto, siendo de elección en las taquiarritmias ventriculares de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Además, la amiodarona bloquea los canales de Na^+ y disminuye la velocidad de conducción intraauricular, intraventricular (prolonga el QRS) y a través de las vías accesorias, y aumenta el umbral de fibrilación ventricular. Estos efectos son más evidentes en pacientes con taquiarritmias que en ritmo sinusal y en el ventrículo isquémico-despolarizado que en el sano circundante.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe de forma lenta e irregular (v. tabla 38-3) y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 3-7 h (5-10 min por vía i.v.). Se une (99%) a proteínas plasmáticas y se acumula en tejido graso, pulmón, corazón y músculo esquelético, donde alcanza concentraciones 10-50 veces superiores a las plasmáticas. Esta amplia distribución explica su prolongada $t_{1/2}$ (28-110 días) y por qué es necesario utilizar dosis de sobrecarga durante la primera semana de tratamiento a fin de acortar el tiempo necesario para saturar los depósitos tisulares y obtener un efecto antiarrítmico estable lo antes posible; si no se utilizan dosis de sobrecarga, sus efectos tardan 2-3 semanas en aparecer. Se biotransforma en su totalidad a nivel hepático (CYP3A4), produciendo varios metabolitos activos (p. ej., N-desetilamiodarona) que se eliminan principalmente por vía biliar.

1.3. Reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones

Es alta la incidencia de reacciones adversas, algunas graves y que, debido a la prolongada semivida del fármaco, pueden persistir varios meses después de suspender el tratamiento. Las más frecuentes son las digestivas (estreñimiento, náuseas y vómitos), neurológicas (neuropatías, cefaleas, mareos, vértigo, temblor, parestesia, debilidad, insomnio y pesadillas), cutáneas (fotosensibilidad, eritemas y pigmentación gris-azulada de la piel) y oftalmológicas (microdepósitos corneales de lipofuscina, disminución de la agudeza visual, visión coloreada y fotofobia). Puede producir en el 3-5% de los pacientes cuadros de hipotiroidismo, ya que inhibe la conversión de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3), disminuye los niveles plasmáticos de T_3, a la vez que aumentan los de T_3 inversa y de hormona estimulante del tiroides (TSH). Más raramente puede aparecer hipertiroidismo, que cursa con niveles elevados de T_4, T_3 aumentada o normal y TSH suprimida.

En el 5-20% de los pacientes que reciben más de 400 mg/día, aparecen neumonitis y fibrosis pulmonar intersticial asociada a disnea de esfuerzo, astenia y febrícula. La fibrosis puede revertir tras la supresión del tratamiento, aunque, en ocasiones, obliga al tratamiento con glucocorticoides, o puede ser mortal. Por vía i.v. produce tromboflebitis. A dosis altas pueden aparecer alteraciones neurológicas (ataxia y cuadros extrapiramidales), hepatotóxicas (aumento de transaminasas, hepatitis) y cardiovasculares (hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, bloqueos intracardíacos y taquicardias ventriculares; muy raramente *torsades de pointes*). Aumenta los niveles plasmáticos de creatinina al inhibir el sistema de transporte tubular de cationes orgánicos (OCT), pero no altera la función renal. Por tanto, durante el tratamiento se deben realizar exámenes periódicos de la función pulmonar, tiroidea, hepática y oftalmológica, y controlar los niveles plasmáticos de K^+ y la frecuencia sinusal, ya que la hipopotasemia y la bradicardia facilitan la aparición de *torsades de pointes*.

Está contraindicada en pacientes con alergias al yodo, hipo- o hipertiroidismo, enfermedades pulmonares crónicas, hepatopatías graves, bradicardia marcada o bloqueos senoauriculares, o AV avanzados (a menos que se haya implantado un marcapaso), hipotensión arterial o un QTc > 470 ms. No se debe administrar durante la lactancia y en el primer trimestre de embarazo, ya que existe un alto riesgo de disfunción tiroidea neonatal, crecimiento intrauterino retardado, parto prematuro, anomalías neurológicas y bradicardia fetal.

Como inhibe diversas isoformas del citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2D6 y 3A4) y la glucoproteína P, puede incrementar los niveles plasmáticos de diversos fármacos (v. tabla 38-4).

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en la profilaxis y tratamiento de la mayoría de las arritmias supraventriculares y ventriculares que aparecen en pacientes con cardiopatías estructurales (p. ej., insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, cardiomiopatías, valvulopatías) en las que la mayoría de los antiarrítmicos están contraindicados. También suprime los extrasístoles ventriculares y controla las taquicardias ventriculares resistentes a lidocaína o procainamida, con la ventaja de que, a diferencia de los antiarrítmicos de los grupos I y IV, no aumenta la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco previo. La amiodarona también disminuye la frecuencia de descargas en pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable.

Revierte el flúter y la fibrilación auriculares a ritmo sinusal, y es el fármaco más efectivo para prevenir las recurrencias de la fibrilación auricular. Administrada pre-/postoperatoriamente, disminuye la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria. Su capacidad para deprimir la conducción a través del nódulo AV y de las vías accesorias explica su gran efectividad en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (paroxísticas, flúter y fibrilación auriculares) y de la unión AV, así como de las asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White, y para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. La dosificación se resume en la tabla 38-5.

La **nexterona** es una nueva formulación i.v. de amiodarona que utiliza 7-β-sulfodextrina sulfobutiléter como excipiente; ello aumenta la hidrosolubilidad del fármaco y evita la aparición de cuadros de hipotensión arterial.

2. Dronedarona

2.1. Propiedades farmacológicas

Este derivado de la amiodarona carece de yodo en su molécula (v. fig. 38-7), lo que reduce el riesgo de reacciones adversas tiroideas, y presenta un grupo metilsulfonamida que reduce su lipofilia, su semivida y el riesgo de acumulación tisular y toxicidad extracardíaca en tratamientos crónicos. Al igual que la amiodarona, inhibe las corrientes de Na^+, Ca^{2+} y K^+ (I_{to}, I_{Kr}, I_{Ks}, I_{K1} e I_{KAch}) y bloquea los receptores muscarínicos, α- y β-adrenérgicos cardíacos. La dronedarona produce un efecto vasodilatador mediado a través del bloqueo de la I_{Cal} y de la liberación de óxido nítrico.

Sus acciones son similares a las de la amiodarona, aunque produce menos bradicardia que esta. Prolonga de forma uniforme la duración de los potenciales de acción y los períodos refractarios en todos los tejidos cardíacos, así como los intervalos RR, PR y QTc del ECG, y deprime la conducción a través del nódulo AV (v. tabla 38-2).

2.2. Características farmacocinéticas

Se resumen en la tabla 38-3.

Se absorbe bien por vía oral, pero tiene un importante efecto de primer paso (biodisponibilidad = 5%) que aumenta si se administra con alimentos grasos.

Se biotransforma por el CYP3A4 en metabolitos activos (N-debutilo) e inactivos. La dronedarona y su metabolito N-debutilo alcanzan su $C_{máx}$ al cabo de 3-6 h, se unen en un 99% a proteínas plasmáticas, se distribuyen ampliamente y atraviesan la barrera hematoencefálica. Se excreta por heces (84%) y orina (6%), principalmente como metabolitos, y presenta una $t_{1/2}$ de 20-24 h. No se observan diferencias farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. Se administra a dosis fijas (400 mg dos veces al día), con lo que aventaja a la amiodarona, que requiere ajustar la dosis de forma individual para reducir la incidencia de reacciones adversas.

2.3. Reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones

Las más comunes son las gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y dispepsia), cardíacas (bradicardia y prolongación del intervalo QT), cutáneas (erupciones, eczema, prurito, dermatitis y fotosensibilidad), fatiga y astenia. Aumenta los niveles plasmáticos de creatinina, al inhibir el sistema de transporte tubular de cationes orgánicos, pero no altera la función renal. Se han notificado casos de neumonitis y fibrosis pulmonar, pero no parece producir toxicidad neurológica y tiroidea. La aparición de disnea o tos no productiva obliga a evaluar la función pulmonar y suspender el tratamiento si la toxicidad pulmonar se confirma. Durante el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación cardiovascular, al menos cada 6 meses, para descartar la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca. Se debe también analizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, tras una semana de tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica, así como determinar los niveles de creatinina plasmática antes del inicio del tratamiento y 7 días después.

Está contraindicada en alérgicos a las sulfamidas, con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular permanente, bloqueo AV de segundo o tercer grado (PR > 280 ms) o síndrome del seno enfermo (salvo si el paciente es portador de un marcapaso), bradicardia (<50 lpm), insuficiencia hepática grave, toxicidad pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona, intervalo QTc ≥ 470 ms o tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 o de fármacos que prolongan el intervalo QT del ECG (v. interacciones en la tabla 38-4). También está contraindicada durante el embarazo o el período de lactancia, ya que se excreta por la leche materna.

2.4. Indicaciones

Está indicada en adultos clínicamente estables con fibrilación auricular paroxística o persistente para mantener el ritmo sinusal tras una cardioversión eléctrica o reducir la frecuencia ventricular durante recurrencias de esta arritmia. La dosificación figura en la tabla 38-5.

El estudio ATHENA demostró que, en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente, la dronedarona reducía la mortalidad cardiovascular y arrítmica, las hospitalizaciones por fibrilación auricular y por síndromes coronarios agudos, y la incidencia de ictus. Sin embargo, aumenta la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular permanente o con insuficiencia cardíaca.

3. Sotalol

Es un bloqueante β-adrenérgico no selectivo que, además, bloquea la I_{Kr}. Es decir, presenta propiedades de los grupos II y III. Prolonga la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios auriculares y ventriculares (prolonga el intervalo QT), del nódulo AV (prolonga el intervalo PR) y de las vías accesorias AV (v. tabla 38-2). Sin embargo, la prolongación de la duración de los potenciales de acción es más manifiesta en ritmo sinusal que durante la taquicardia, lo que limita su utilidad antiarrítmica. Como otros bloqueantes β-adrenérgicos, presenta propiedades antianginosas y antihipertensoras, pero deprime menos la contractilidad cardíaca. A dosis terapéuticas, reduce la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal, pero no modifica la conducción intraauricular o intraventricular (no modifica el QRS).

Se absorbe bien por vía oral (v. tabla 38-3) y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2-3 h. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina el 90% de la dosis administrada como tal por vía renal. Su $t_{1/2}$ es variable (7-20 h), y aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

La incidencia de reacciones adversas es similar, aunque menor, que con otros β-bloqueantes. Sin embargo, prolonga el intervalo QTc y puede inducir la aparición de *torsades de pointes*, particularmente en presencia de bradicardia, hipopotasemia, insuficiencia renal o cuando se asocia a fármacos que prolongan el intervalo QTc. El sotalol está contraindicado en pacientes con asma, hipotensión, bradicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca sintomática, debiendo suspender el tratamiento cuando el QTc > 470 ms o el QT aumenta más del 25% con respecto a su valor basal.

Previene las recurrencias del flúter y la fibrilación auricular y, por deprimir la conducción a través del nódulo AV y de las vías accesorias, controla la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares o síndrome de WPW. También es efectivo frente a taquicardias por reentrada intranodal y extrasístoles y taquicardias ventriculares recurrentes cuando la función ventricular no está muy comprometida. A diferencia de otros bloqueantes β-adrenérgicos, no modifica la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio, y desconocemos sus efectos en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dosificación figura en la tabla 38-5.

4. Dofetilida

Este bloqueante selectivo de la I_{Kr} prolonga la duración de los potenciales de acción y de los períodos refractarios auriculares y ventriculares (prolonga el QTc). Sin embargo, no modifica la frecuencia o la contractilidad cardíaca o los intervalos PR o QRS del ECG (v. tabla 38-2). Se absorbe muy bien por vía oral y alcanza su $C_{máx}$ al cabo de 2-5 h. El 80% de la dosis administrada se elimina como tal por vía renal y el 20% restante como metabolitos inactivos. Presenta una $t_{1/2}$ de 7-13 h que aumenta en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina y el intervalo QTc el ECG. La dofetilida produce cefaleas, mareos, náuseas, diarrea y dolor abdominal. La principal reacción adversa es la aparición de *torsades de pointes* en el 1-3% de los pacientes. El riesgo aumenta en mujeres y en pacientes con bradicardia, hipopotasemia, insuficiencia renal o tratados con fármacos que prolongan el intervalo QTc del ECG. Ello obliga a hospitalizar al paciente y monitorizar el ECG y los niveles plasmáticos de potasio los primeros 3 días de tratamiento, y calcular la dosis según el aclaramiento de creatinina. La dofetilida está contraindicada en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 20 mL/min o un QTc > 470 ms, que reciben fármacos que prolongan el intervalo QT del ECG o con hipopotasemia. La dofetilida se utiliza para mantener el ritmo sinusal en pacientes con flúter o la fibrilación auricular, pudiendo utilizarse incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dosificación figura en la tabla 38-5.

5. Ibutilida

Esta metanosulfonamida bloquea la I_{Kr} y aumenta la I_{NaL}. Como consecuencia, prolonga los potenciales de acción cardíacos, pero este efecto disminuye a frecuencias cardíacas rápidas. Produce mínimos efectos sobre la frecuencia y contractilidad cardíacas, la conducción AV o la duración del QRS (v. tabla 38-2). Se administra por vía i.v. en medio hospitalario, alcanzando su $C_{máx}$ al cabo de 40 min. Se une a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente y se elimina por vía renal (el 7% sin biotransformar), aunque su $t_{1/2}$ presenta marcadas variaciones interindividuales. Durante la infusión pueden aparecer náuseas, cefaleas, hipotensión, bloqueo AV y taquicardia ventricular monomórfica. La principal complicación es la prolongación de QTc, que conduce a la aparición de *torsades de pointes* en un 2-4% de los

pacientes. Ello obliga monitorizar el ECG durante y, al menos, 4 h después de la infusión. Está contraindicada en pacientes con un QTc > 470 ms o tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT, hipopotasemia o hipomagnesemia, o descompensación de la insuficiencia cardíaca. Se utiliza para revertir el flúter o la fibrilación auricular a ritmo sinusal. La dosificación figura en la tabla 38-5.

V. Fármacos antiarrítmicos del grupo IV: verapamilo y diltiazem

Como se ha explicado, la I_{CaL} es responsable del acoplamiento excitación-contracción, la frecuencia de disparo del nódulo SA, el período refractario y la velocidad de conducción a través del nódulo AV, el automatismo anormal y los pospotenciales tempranos que aparecen en pacientes con prolongación del intervalo QTc, y regula el tono vascular. Los bloqueantes de la I_{CaL} presentan propiedades antihipertensoras y antianginosas (v. caps. 37, 39 y 40), pero el verapamilo y el diltiazem, no las dihidropiridinas, poseen acciones antiarrítmicas que pasamos a analizar.

1. Mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos

Los canales de Ca^{2+} tipo L también presentan tres estados conformacionales: reposo, activo e inactivo (v. cap. 37, apartado II, 2). A potenciales comprendidos entre –50 y –30 mV, los canales de Ca^{2+} se encuentran en estado de reposo. Se activan de forma transitoria cuando el potencial de membrana se despolariza por encima de –30 mV y, a continuación, se inactivan, si bien los procesos de activación e inactivación son mucho más lentos que los de la I_{Na}. El verapamilo y el diltiazem presentan una alta afinidad por el estado inactivo y prolongan la reactivación del canal de Ca^{2+}, por lo que el bloqueo de la I_{CaL} es mayor a frecuencias cardíacas rápidas, ya que, en estas condiciones, los canales están más tiempo en estado inactivo y disminuye el intervalo diastólico. Esto explica por qué a concentraciones terapéuticas estos fármacos apenas modifican la conducción AV en ritmo sinusal, pero la deprimen en pacientes con taquicardias supraventriculares.

No modifican la velocidad de conducción o el período refractario auricular o ventricular (no modifican los intervalos QRS o QT del ECG) (v. tabla 38-2), pues estos tejidos generan potenciales de acción dependientes de Na^+. Los nódulos SA y AV generan potenciales de acción dependientes de Ca^{2+}, por lo que disminuyen la frecuencia sinusal, prolongan el período refractario y disminuyen la conducción a través del nódulo AV (prolongan el intervalo PR), y suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas, la reducción de la frecuencia sinusal es mínima, ya que la acción depresora directa de estos fármacos sobre el nódulo SA es contrarrestada por su potente acción vasodilatadora, que aumenta por vía refleja el tono simpático cardíaco. Por su acción antianginosa (v. cap. 40), suprimen algunas arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica.

Deprimen la contractilidad y el volumen minuto cardíacos, pero estos efectos se contrarrestan por su acción vasodilatadora arteriovenosa, que disminuye la poscarga. Sin embargo, en pacientes con depresión previa de la función ventricular o cuando los reflejos simpáticos están parcialmente inhibidos (p. ej., pacientes tratados con β-bloqueantes) o se administran a altas dosis, ambos fármacos pueden precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca.

2. Reacciones adversas, interacciones y contraindicaciones

Las reacciones adversas se describen en el capítulo 37, apartado V y las interacciones figuran en la tabla 38-4. Están contraindicados en pacientes con bradicardia, enfermedad del seno, bloqueo AV avanzado, hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg), infarto agudo de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca. No modifican la conducción a través de las vías accesorias y, en pacientes con fibrilación auricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White, pueden facilitar la conducción a su través y aumentar de forma peligrosa la frecuencia ventricular. Tampoco deben administrarse durante el embarazo o la lactancia.

3. Aplicaciones terapéuticas

Por su acción depresora sobre el nódulo AV, se utilizan para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con flúter o fibrilación auriculares, y son de elección en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y angina de pecho. Sin embargo, no revierten el flúter o la fibrilación auriculares a ritmo sinusal, y en las taquicardias supraventriculares paroxísticas por reentrada que involucran el nódulo AV han sido reemplazados por la adenosina. El verapamilo puede suprimir algunas formas de taquicardia ventricular idiopática, aunque, en pacientes con taquicardias ventriculares y cardiopatía estructural, puede producir hipotensión marcada y paro cardíaco, por lo que su uso está contraindicado. La dosificación figura en la tabla 38-5.

VI. Otros fármacos antiarrítmicos

Incluimos en este apartado diversos fármacos que no se encuadran en ninguno de los grupos anteriores.

1. Adenosina

Este nucleósido púrico endógeno estimula los receptores A_1 en la aurícula y los nódulos SA y AV, activa la I_{KAdo} e inhibe la I_{CaL}. La activación de la I_{KAdo} hiperpolariza el potencial de membrana del nódulo SA e inhibe su actividad automática, acorta la duración del potencial de acción en las células auriculares y disminuye la velocidad de conducción a través del nódulo AV (prolonga el PR) (v. tabla 38-2). La inhibición de la I_{CaL} también deprime la frecuencia de disparo de las células del nódulo SA y, a nivel del nódulo AV, disminuye la velocidad de conducción y prolonga el período refractario. También produce vasodilatación coronaria y sistémica, mediada a través de la estimulación de los receptores A_2 y de la liberación de NO y prostaglandinas desde las células endoteliales. A nivel coronario, redistribuye el flujo coronario, pudiendo reducir el flujo subendocárdico y producir isquemia coronaria. Sin embargo, no modifica la contracción cardíaca ni la velocidad de conducción por las vías accesorias.

Tras su administración i.v., es captada por eritrocitos y células endoteliales, donde se biotransforma rápidamente por la adenosina desaminasa, siendo su $t_{1/2} < 10$ s. Produce cefaleas, mareos, náuseas, enrojecimiento cutáneo, disnea, broncoespasmo, opresión torácica, hipotensión, bradicardia o asistolia, y bloqueo AV de segundo o tercer grado; pero, dada su corta semivida, estas reacciones adversas son transitorias. Está contraindicada en pacientes con broncoconstricción o asma, enfermedad del nódulo del seno, bloqueo AV avanzado, hipotensión grave o angina inestable, y se administrará con precaución en pacientes con fibrilación auricular y síndrome de WPW, ya que puede acelerar la conducción por la vía accesoria. Sus interacciones se resumen en la tabla 38-4.

Es de elección en el diagnóstico y tratamiento de las taquicardias supraventriculares en las que participa el nódulo AV (reentrantes intranodales y por vía accesoria), pero es inefectiva en el flúter o la fibrilación auricular. Dosificación en la tabla 38-5.

2. Digoxina

Sus acciones electrofisiológicas cardíacas se han analizado en el capítulo 35. Por deprimir la conducción a través del nódulo AV, la digoxina se utiliza para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con flúter y/o fibrilación auricular, y es de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca, situación en la que diltiazem y el verapamilo están contraindicados. La digoxina no controla la frecuencia ventricular cuando el tono simpático es alto (ejercicio, hipertiroidismo). En estas situaciones, debe asociarse a otros fármacos que deprimen la conducción a través del nódulo AV (β-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, amiodarona). Ver dosificación en la tabla 38-5.

3. Sulfato de magnesio

Bloquea la I_{CaL} e inhibe la acumulación intracelular de Ca^{2+} y la producción de radicales libres en el miocardio. Por vía i.v., se utiliza en el tratamiento de las *torsades de pointes* que aparecen en pacientes con síndrome de QT largo (congénito o adquirido) y de algunas taquiarritmias ventriculares que aparecen en la fase aguda del infarto de miocardio o en la intoxicación digitálica. Ver dosificación en la tabla 38-5.

4. Atropina

Bloquea los receptores muscarínicos-M2 en las células de los nódulos SA y AV (v. cap. 15). Como consecuencia, aumenta la frecuencia sinusal y acorta el período refractario, y acelera la velocidad de conducción a través del nódulo AV. Se utiliza en pacientes con bradicardia sintomática, particularmente si se acompaña de hipotensión arterial (p. ej. postinfarto de miocardio), bloqueo AV avanzado, ritmos idioventriculares lentos o asistolia. Ver dosificación en la tabla 38-5.

5. Vernakalant

Este fármaco (v. fig. 38-7) produce un bloqueo de la I_{Na} que aumenta a frecuencias rápidas y es más marcado en las aurículas, que presentan un potencial de membrana unos 10 mV más positivo que en los ventrículos. También bloquea las corrientes de K^+ que determinan exclusivamente (I_{Kur}, I_{KAch}) o preferentemente (I_{to}) la repolarización auricular. Como consecuencia, prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario auricular a dosis en las que apenas modifica estos parámetros a nivel ventricular (intervalos QRS y QT del ECG) (v. tabla 38-2).

Su farmacocinética se resume en la tabla 38-3. Se administra por vía i.v. Es metabolizado por CYP2D6 y presenta una semivida de 2 h, y no es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Produce disgeusia, estornudos, parestesia, hipotensión y taquicardias ventriculares monomórficas no mantenidas. Por ello, se administra monitorizando el ECG y la presión arterial durante y 2-4 h después de terminar la perfusión. Está contraindicado en pacientes con estenosis aórtica grave, presión arterial sistólica < 100 mmHg, insuficiencia cardíaca (NYHA clase III-IV), QTc > 470 ms, y bradicardia o bloqueo AV de segundo y tercer grado en ausencia de marcapasos. No se debe administrar en pacientes tratados con antiarrítmicos de los grupos I o III en las 4 h previas o con un infarto de miocardio en los últimos 30 días. Ver las interacciones en la tabla 38-4.

Se utiliza para la cardioversión de la fibrilación auricular de reciente comienzo (≤7 días de duración) en pacientes no quirúrgicos y ≤3 días en pacientes quirúrgicos. Su dosificación queda indicada en la tabla 38-5.

6. Otros fármacos antiarrítmicos

La **ranolazina** es un fármaco antianginoso (v. cap. 40) que bloquea la I_{NaL}, que participa en la génesis de la fase 2 del potencial de acción cardíaco. La densidad de esta corriente es mayor en las células de Purkinje que en el endocardio y epicardio ventricular, por lo que, en circunstancias patológicas (p. ej., cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca), el aumento de la I_{NaL} produce una prolongación no uniforme de los potenciales de acción y los períodos refractarios ventriculares que facilitaría la reentrada del impulso cardíaco. Por otro lado, en el miocardio isquémico, el aumento patológico de la I_{NaL} produce un acúmulo intracelular de Na^+, que, a su vez, estimula el intercambiador Na^+-Ca^{2+} induciendo un acúmulo de la $[Ca^{2+}]_i$. El acúmulo intracelular de Na^+ y Ca^{2+} se traduce en alteraciones mecánicas (disminuye la distensibilidad ventricular), eléctricas (aumenta la incidencia de arritmias) y metabólicas (disminuyen los niveles celulares de ATP). En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, la ranolazina disminuye la incidencia de extrasístoles y TV, taquicardias supraventriculares y fibrilación auricular. En estudios preliminares, la ranolazina ha demostrado ser efectiva para convertir la fibrilación a ritmo sinusal y en pacientes con síndrome de QT largo congénito tipo 3 asociado a mutaciones en el gen *SCN5A* que codifica la subunidad α del canal de Na^+ que genera la I_{NaL}.

VII. Nuevas estrategias antiarrítmicas

Las arritmias modifican las propiedades eléctricas, estructurales y contráctiles del corazón. Estos cambios, a los que denominamos «remodelado cardíaco», siguen un curso temporal. A corto plazo (minutos), se producen cambios en las concentraciones intra-/extracelulares de ciertos iones o en la actividad de ciertos canales y bombas iónicas, que alteran las propiedades electrofisiológicas cardíacas (remodelado eléctrico). A medio plazo (horas/días), se altera la expresión y actividad de canales iónicos y receptores en la membrana de los cardiomiocitos, mientras que, a largo plazo (semanas/meses), el remodelado implica cambios estructurales (fibrosis, hipertrofia, inflamación), que constituyen el sustrato anatómico que facilita la perpetuación de la arritmia. Los pacientes ancianos o con cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia cardíaca o cardiomiopatías presentan alteraciones estructurales muy similares, lo que explica la alta incidencia de arritmias que presentan.

Los fármacos antiarrítmicos se diseñaron para suprimir las alteraciones eléctricas, no para modificar el sustrato arritmogénico que genera y mantiene la arritmia, por lo que no debería sorprendernos su pobre efectividad en pacientes con cardiopatías asociadas. Desde esta perspectiva, fármacos que utilizamos para prevenir la isquemia cardíaca (antianginosos, estatinas, antiagregantes plaquetarios), retrasar la progresión de la placa de ateroma (estatinas), revertir/prevenir la progresión de la hipertrofia y la fibrosis cardíaca e inhibir la activación neurohumoral (inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: inhibidores de la enzima de conversión-IECA, antagonistas de los receptores AT1-ARA II y antagonistas de los receptores de la aldosterona) o los ácidos omega-3 podrían ser considerados, hasta cierto punto, fármacos antiarrítmicos. Aunque estos fármacos pueden reducir la incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares, es necesario realizar ensayos clínicos que permitan confirmar su eficacia antiarrítmica e identificar los subgrupos de pacientes que más podrían beneficiarse de estos fármacos.

VIII. La elección de un fármaco antiarrítmico

La reducida eficacia y el riesgo de proarritmia que los fármacos antiarrítmicos conllevan, unido a que cada vez disponemos de más alternativas no farmacológicas (marcapasos, desfibriladores, ablación, cirugía), obligan a seguir una serie de pasos para seleccionar de forma individual la estrategia antiarrítmica más idónea.

a) *Identificar y eliminar los factores precipitantes.* Antes de prescribir un fármaco antiarrítmico, se han de identificar y corregir los posibles factores que podrían estar implicados en su génesis/mantenimiento [café, alcohol, tabaco, alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia)] y tratar las comorbilidades (hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, valvulopatías, hipertensión arterial) que constituyen el sustrato anatómico de la arritmia. En ocasiones, las arritmias son inducidas por fármacos (agonistas β-adrenérgicos, antiarrítmicos, digoxina, inhibidores de fosfodiesterasa, teofilina), y la simple supresión del tratamiento puede ser suficiente para suprimir la arritmia.

b) *Identificar el tipo de arritmia y evaluar su posible repercusión clínica y hemodinámica.* La presencia de una arritmia no implica que esta deba tratarse. Los pacientes con arritmias poco sintomáticas y sin alteraciones hemodinámicas quizás no deberían tratarse de forma crónica con fármacos antiarrítmicos. Por el contrario, en pacientes que presentan síntomas (palpitaciones, mareos, disnea, síncope), fenómenos tromboembólicos (ictus) o taquiarritmias ventriculares potencialmente fatales, el tratamiento debe ser muy agresivo, asociando los fármacos antiarrítmicos con otros tratamientos no farmacológicos.

c) *Evaluar si el tratamiento farmacológico ofrece ventajas sobre otras formas de tratamiento* no farmacológicas (maniobras vagales, marcapasos, desfibriladores, ablación, cirugía). En pacientes resucitados tras un episodio de fibrilación ventricular, el tratamiento de elección es implantar un desfibrilador automático, y en pacientes con síndrome de WPW lo es la ablación de la vía accesoria y no la administración de fármacos antiarrítmicos. Con excepción de la amiodarona, los fármacos antiarrítmicos están contraindicados en taquiarritmias ventriculares graves que aparecen en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. En estos pacientes, la combinación de la amiodarona con BBA, IECA/ARA II, antagonistas de la aldosterona o estatinas es una excelente alternativa terapéutica.

d) *Establecer los objetivos a corto y largo plazo del tratamiento.* En pacientes con fibrilación auricular, el objetivo es revertir la arritmia a ritmo sinusal y mantener este utilizando fármacos de los grupos IC o III. Si ello no es posible, el objetivo es controlar la frecuencia ventricular con digoxina, β-bloqueantes, verapamilo o diltiazem, asociando ambas alternativas a anticoagulantes orales para prevenir los accidentes tromboembólicos. La amiodarona es el fármaco más eficaz y seguro en pacientes con cardiopatía estructural, pero produce una alta incidencia de reacciones adversas, por lo que muchos pacientes suspenden el tratamiento. En cualquier caso, la reaparición de la arritmia no implica siempre un fracaso terapéutico, pues la reducción en la frecuencia, gravedad y duración de los episodios de fibrilación auricular representa un éxito terapéutico en muchos pacientes.

e) *Recordar a quién no debemos administrar un fármaco antiarrítmico.* Debemos conocer las propiedades de los fármacos antiarrítmicos para reducir el riesgo de reacciones adversas graves (proarritmia, toxicidad orgánica). No debemos administrar amiodarona en pacientes con neumonitis intersticial, disopiramida en presencia de insuficiencia cardíaca o sotalol en un paciente con insuficiencia renal y QTc > 470 ms. Digoxina, dofetilida y sotalol se eliminan por vía renal, debiendo ajustar su dosis en función del aclaramiento de creatinina. También debemos recordar las posibles interacciones de los fármacos antiarrítmicos con otros fármacos ampliamente utilizados en el paciente cardiológico (v. tabla 38-4) y cómo la presencia de alteraciones electrolíticas o de la cardiopatía subyacente pueden modificar la respuesta clínica (p. ej., los fármacos del grupo I están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica).

En resumen, la elección del fármaco antiarrítmico viene definida no solo por la arritmia, sino también por la sintomatología, la presencia de patología cardiopatía o extracardíaca, las características farmacológicas del fármaco (en particular, su seguridad), la experiencia del prescriptor, las posibles estrategias no farmacológicas y la opinión del paciente, que cada vez desempeña un papel más importante en la selección del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Camm J, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol 2010;63:1483.e1-1483.e83.

Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. The ECS textbook of cardiovascular medicine. 2nd. Oxford University Press: European Society of Cardiology; 2009.

Datino T, Benito B, editors. Manual de arritmias y electrofisiología cardíaca. Barcelona: Ediciones Pulso; 2011.

Delpón E, Caballero R, Tamargo J. Efectos, farmacología y dosificación de la amiodarona. Rev Esp Cardiol 2003;3(Supl D):4D-17D.

Delpón and Tamargo, Delpón E, Tamargo J. Electrofisiología cardíaca. In: Fisiología Humana. Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M, Tamargo J. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 4.ª edición. México 2010: 497-508.

Duggan ST, Scott LJ. Intravenous vernakalant: a review of its use in the management of recent-onset atrial fibrillation. Drugs 2011;71:237-52.

Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. Pharmacol Rev. 2010;62:760-81.

Kaski JK, Haywood C, Mahida S, Baker S, Khong T, Tamargo J. Oxford Handbook of Drugs in Cardiology. Ed. Oxford University Press; 2010. 1-729.

Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:719-28.

López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25:1341-62.

Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, et al. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. Physiol Rev 2007;87:425-56.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res 2004;62:9-33.

Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Ranolazine: an antianginal drug with antiarrhythmic properties. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9:815-27.

Tamargo J. (coordinador). Farmacología Cardiovascular. Ed. Sociedad Española de Cardiología 2009: 1-286.

Zipes DP, Camm J, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. Guías de Práctica Clínica del ACC/AHA/ESC 2006 sobre el manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita. Rev Esp Cardiol 2006;59:1328.e1-1328.e51.

Capítulo 39

Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis

A. Sánchez-García y J. Saiz

I. Farmacología de la hipertensión arterial

A. Introducción

El control de la hipertensión arterial constituye uno de los pilares esenciales en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se estima que afecta a un 26% de la población y que para el año 2025 casi un 30% de la población será hipertensa. En España, su prevalencia en adultos es de aproximadamente un 35%; de este grupo de personas, un 35% no es consciente de que tiene hipertensión, un 45% de los sujetos hipertensos no recibe tratamiento y dos tercios de los hipertensos tratados no están controlados de forma adecuada. La incidencia de hipertensión aumenta con la edad, hasta el punto de que más de la mitad de las personas de entre 60-69 años de edad y aproximadamente el 75% de los mayores de 70 años son hipertensos. En estudios observacionales, se demostró que en un intervalo de edades entre 40 y 89 años, por cada 20 mmHg de incremento de presión sistólica o 10 mmHg de presión diastólica, se duplicaba la mortalidad por isquemia miocárdica y derrame cerebral; y en estudios longitudinales se ha indicado que valores de presión arterial en los intervalos de 130-139 y 80-89 mmHg se asocian con un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular dos veces superior a aquellos cuya presión arterial está por debajo de 120/80 mmHg.

En el año 2003 se publicaron dos amplios informes acerca del manejo del paciente hipertenso: *a)* el JNC 7, y *b)* el de la ESH/ESC. Posteriormente, la ESH/ESC publicó una nueva guía para el tratamiento de esta enfermedad. La clasificación de los grados de hipertensión se refleja en la tabla 39-1. Ambos informes establecen como cifras de hipertensión ≥ 140/90 mmHg (≥130/80 mmHg en diabéticos). El protocolo norteamericano adopta unos criterios más sencillos y tiene como objetivos generales la concisión y la claridad. De esta manera, fusiona los antiguos estadios 2 y 3 en un único grado, e incluye una nueva categoría denominada prehipertensión.

El grado de prehipertensión (120-139/80-89 mmHg) del JNC 7 no implica una enfermedad, sino más bien se establece para identificar a aquellos individuos en situación de alto riesgo para desarrollar esta patología. Estas personas no son tributarias de la utilización de fármacos, pero deben modificar su estilo de vida con el objetivo de mantener los valores de presión dentro de lo que se considera normal (<120/80). Todos los individuos con hipertensión (grados 1 y 2), además de modificar su estilo de vida, deben ser tratados con hipotensores con el objetivo de obtener unos valores de presión < 140/90 mmHg.

Existen cinco grandes grupos de hipotensores: *a)* diuréticos; *b)* inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA); *c)* antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II (ARA-II); *d)* β-bloqueantes, y *e)* bloqueadores de los canales de calcio. Numerosos fármacos presentan también propiedades hipotensoras de interés, como es el caso de los inhibidores de renina, los α-bloqueantes periféricos, los vasodilatadores directos y los simpaticolíticos de acción central, que se describirán de forma más breve. Sus sitios críticos de acción aparecen en la figura 39-1.

B. Fármacos diuréticos

Los diuréticos constituyen el grupo de fármacos más comúnmente utilizado para modificar el volumen y/o la composición de los líquidos corporales en varias situaciones clínicas, incluida la hipertensión arterial. Si bien todos incrementan la pérdida de sal y agua, con la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo, actúan de manera diferente a nivel renal (v. cap. 47). Se emplean: *a)* las **tiazidas** (hidroclorotiazida, bendroflumetiazida) y sus derivados (clortalidona, indapamida, metolazona) que han sido el principal pilar del tratamiento antihipertensor durante más de 40 años y siguen siendo el grupo más extensamente utilizado; su eficacia antihipertensora es superior a la de los otros dos grupos de diuréticos, pero precisan de una función renal aceptable (aclaramiento de creatinina > 30 mL/min) para ejercer su efecto hipotensor, a diferencia de lo que ocurre con: *b)* los **diuréticos del asa** (furosemida, torasemida) que pueden actuar con función renal disminuida, por lo que son utilizados en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca grave, y *c)* los **ahorradores de K^+**, que incluyen los inhibidores de canales de Na^+ del epitelio renal (amilorida y triamtereno) y los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona).

1. Tiazidas

Las tiazidas y derivados inhiben la reabsorción de Na^+ en la porción proximal del túbulo contorneado distal por un mecanismo que implica la inhibición del cotransportador Na^+-Cl^- de la membrana luminal, incrementando así la excreción de Na^+, Cl^- y agua; asimismo, aumentan la excreción de K^+ y Mg^{2+}, HCO_3^- y fosfatos (v. acciones completas en cap. 47, apartado III). Los efectos sobre la excreción de Ca^{2+} son variables; tras su administración crónica, las tiazidas disminuyen su excreción. De forma paralela, producen un descenso tensional dependiente de la dosis. La opinión generalizada era que dosis de hidroclorotiazida por encima de los 25 mg/día son ineficaces, pero estudios más recientes mostraron que dosis más elevadas logran mayor respuesta antihipertensora, aunque los efectos adversos se incrementan.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 39-1 Clasificación de la hipertensión arterial según los protocolos del Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) y la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)

JNC-7				ESH/ESC			
Categoría	**PAS**		**PAD**	**Categoría**	**PAS**		**PAD**
Normal	<120	y	<80	Óptima	<120	y	<80
Prehipertensión	120-139	o	80-89	Normal	120-129	y/o	80-84
				Límite alto de normalidad	130-139	y/o	85-89
Hipertensión				Grado 1	140-159	y/o	90-99
Grado 1	140-159	o	90-99	Grado 2	160-179	y/o	100-109
Grado 2	≥160	o	≥100	Grado 3	≥180	y/o	≥110

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
Valores expresados en mmHg.

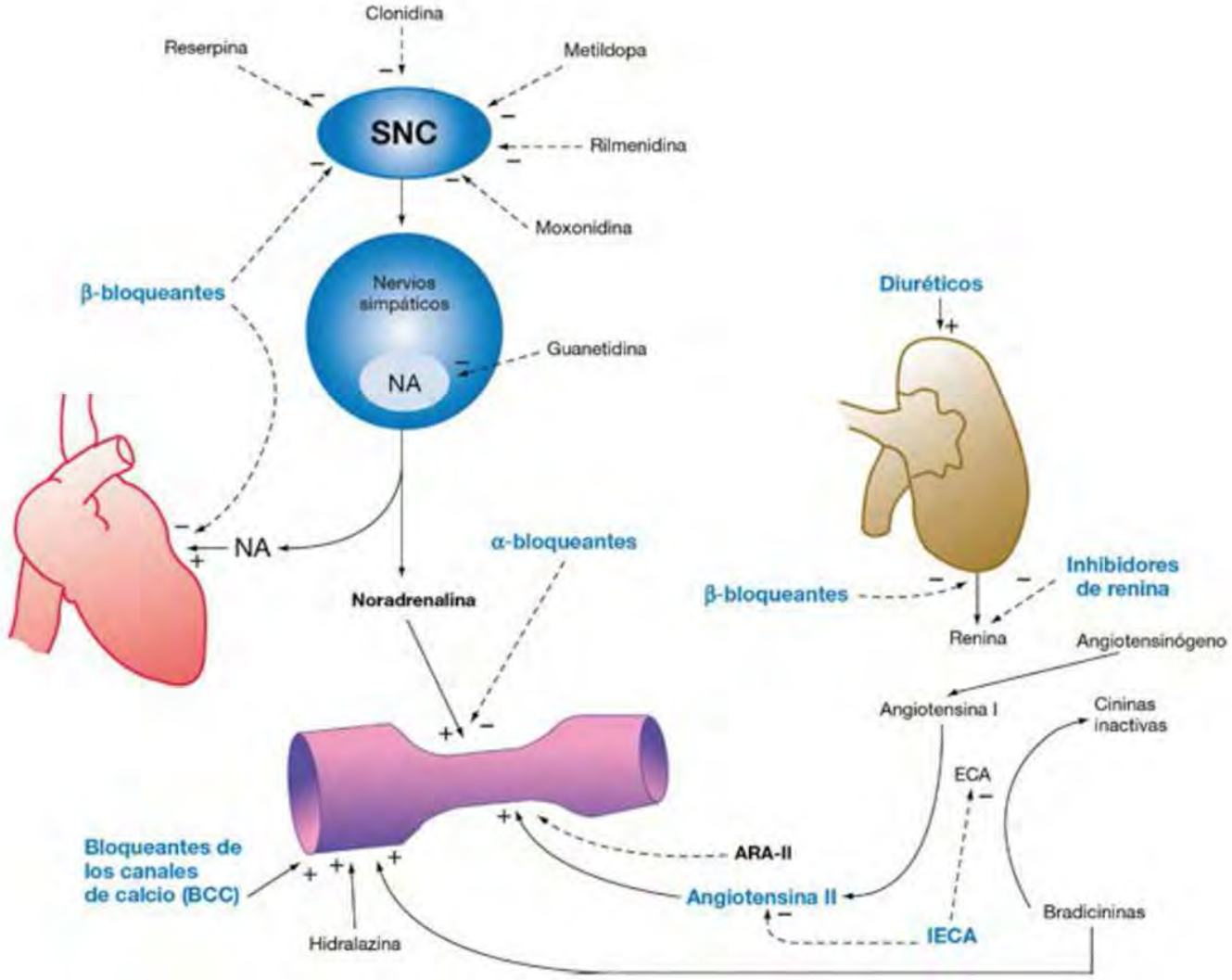


Figura 39-1 Principales puntos de actuación de los medicamentos antihipertensores. *Línea continua:* acción facilitadora; *línea discontinua:* acción inhibidora.

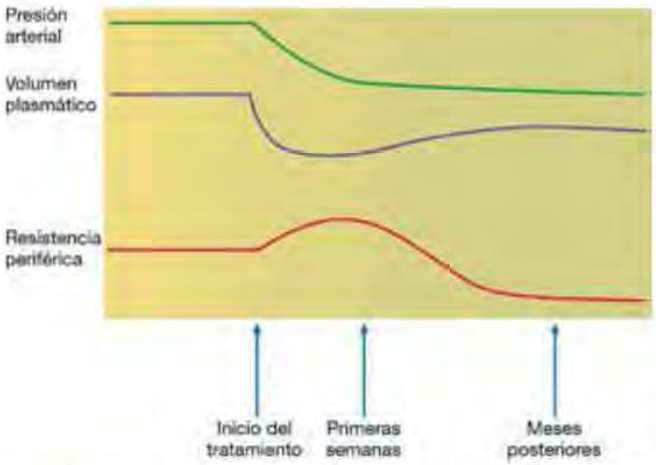


Figura 39-2 Esquema de los cambios hemodinámicos responsables de los efectos hipotensores de los diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos, mediante el aumento inicial de la excreción de sodio y agua, reducen el volumen extracelular y el gasto cardíaco. Sin embargo, a pesar de que el gasto cardíaco y el volumen extracelular se normalizan durante un tratamiento prolongado, el efecto hipotensor se mantiene, debido a que las resistencias vasculares periféricas disminuyen (fig. 39-2). Se desconoce cómo ocurren estos hechos. Se ha propuesto que el efecto hipotensor de las tiazidas contribuya mediante la activación de los canales de K^+ regulados por ATP en las arteriolas de resistencia, con la consiguiente hiperpolarización de la membrana que impide la entrada de Ca^{2+} y la contracción del músculo liso arteriolar, reduciendo a nivel sistémico la resistencia vascular periférica.

Los pacientes con valores bajos de renina (obesos, diabéticos, ancianos y afroamericanos) son especialmente sensibles a las tiazidas. Estudios clínicos controlados y a largo plazo han demostrado que pueden reducir la morbimortalidad cardiovascular. Disminuyen la incidencia de enfermedades coronarias e insuficiencia cardíaca y, en el anciano, reducen la mortalidad coronaria hasta en un 47%. Son particularmente efectivos en la prevención del accidente cerebrovascular cuando son comparados con IECA o β-bloqueantes. La evaluación ecocardiográfica ha demostrado que la clortalidona disminuye la masa ventricular izquierda. Este efecto y la reducción de la mortalidad de la hidroclorotiazida completan la gama de acciones que hacen de este grupo la base del tratamiento antihipertensor.

La clortalidona tiene una $t_{1/2}$ más prolongada (40-60 frente a 8-15 h) que la hidroclorotiazida y una potencia antihipertensora de 1,5 a 2 veces mayor, por lo que es el diurético de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto por su mayor eficacia hipotensora como, y más importante aún, por la prevención de la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. La eficacia antihipertensora de las tiazidas disminuye cuando la filtración glomerular desciende por debajo de 30 mL/min; no así la de **metolazona** e **indapamida**, que conservan su eficacia. Los efectos antihipertensores de dosis bajas no se hacen evidentes hasta 4-6 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Las tiazidas se usan frecuentemente en combinación con los ahorradores de potasio, triamtereno o antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Esta última asociación es muy efectiva para disminuir la presión arterial y reducir el riesgo de hipopotasemia y muerte súbita. El efecto de las tiazidas se añade al de otros antihipertensores por lo que son frecuentes las asociaciones con β-bloqueantes, IECA o ARA-II, porque los mecanismos de acción son complementarios y reducen la incidencia de reacciones adversas. Los diuréticos también minimizan la retención de sodio y agua causada por los vasodilatadores y algunos agentes simpaticolíticos.

Los efectos secundarios más importantes derivan de su acción renal (fig. 39-3). La hipopotasemia, dependiente de la dosis y tres veces más

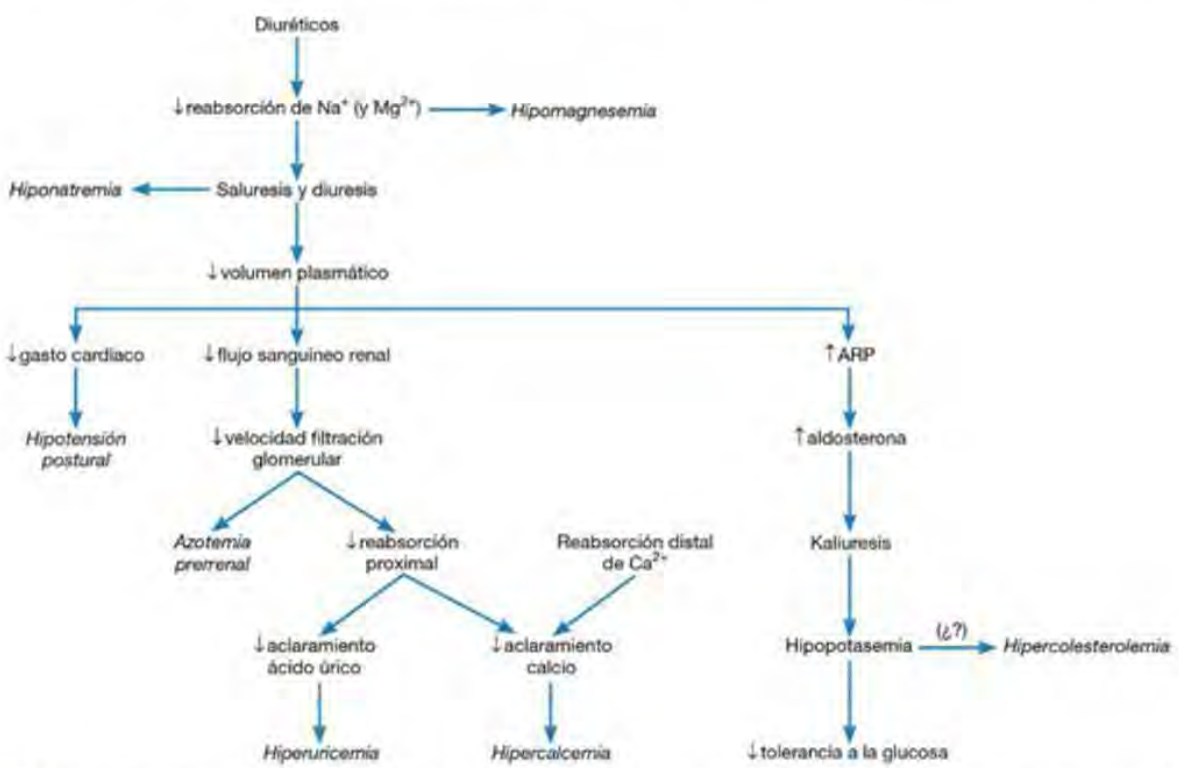


Figura 39-3 Esquema que resume los principales mecanismos involucrados en varias acciones adversas de los diuréticos tiazídicos. ARP: actividad de renina plasmática.

pronunciada con clortalidona que con hidroclorotiazida, es el más importante y frecuente. Predispone a la aparición de arritmias graves en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica crónica. Se ha descrito una interacción potencialmente letal al asociar diuréticos tiazídicos con quinidina, que puede ocasionar taquicardia ventricular polimórfica o *torsades de pointes*, un riesgo que aumenta en presencia de hipopotasemia. Favorecen también la pérdida de Mg^{2+}. La excreción de ácido úrico y de Ca^{2+} está reducida, lo que significa un efecto beneficioso en pacientes ancianos con riesgo de osteoporosis y en sujetos con hipercalciuria.

Un efecto adverso habitual es la disfunción eréctil de carácter reversible, cuya incidencia es menor con dosis bajas. A pesar de que los diuréticos tiazídicos disminuyen la tolerancia a la glucosa y elevan los niveles plasmáticos de LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos totales, estudios recientes continúan demostrando su eficacia para disminuir el riesgo cardiovascular.

La dosis diaria antihipertensora de tiazidas recomendada ha disminuido de forma progresiva (tabla 39-2): 6,25 mg de hidroclorotiazida en combinación a 12,5-25 mg/día en monoterapia (a excepción de algunos pacientes en los que se ha demostrado la necesidad de aumentar la dosis a 50 mg/día). Con la clortalidona se recomienda que el tratamiento se inicie con dosis de 12,5 mg/día en pacientes jóvenes hasta una dosis máxima de 25 mg/día. Si con estas dosis no se reduce adecuadamente la presión arterial, debe añadirse un segundo fármaco en lugar de aumentar las dosis de los diuréticos.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, los diuréticos tiazídicos pueden disminuir el efecto de los fármacos anticoagulantes, uricosúricos y la insulina, y aumentar el de los anestésicos, los glucósidos digitálicos, el litio, los diuréticos del asa y la vitamina D. Los AINE disminuyen los efectos hipotensores de los diuréticos.

2. Otros diuréticos antihipertensores

Los **diuréticos de asa** bloquean la reabsorción de Cl^- mediante la inhibición del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana luminal de la porción diluyente de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Favorecen la pérdida de Na^+, K^+ y Ca^{2+} (v. cap. 47, apartado II). Aunque son los diuréticos más potentes, su acción es breve y no son antihipertensores eficaces. Se reservan para pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociada. La **torasemida** tiene una duración de acción prolongada (mayor de 12 h). Es útil en pacientes con fallo renal, cuando las tiazidas no son efectivas o están contraindicadas; a dosis bajas es un buen antihipertensor con poco efecto diurético y efectos adversos mínimos, pues, además, no aumenta la eliminación de K^+. La torasemida puede utilizarse en pacientes con diabetes mellitus.

Los **diuréticos ahorradores de K^+** inhiben el intercambio Na^+/K^+ en el túbulo contorneado distal y en el colector (v. cap. 47, apartado IV). Existen dos clases de ahorradores de K^+: *a)* los antagonistas

Tabla 39-2 Dosificación oral de los hipotensores más comúnmente usados

Clase	Fármaco	Rango de dosis/día (mg/día)	Frecuencia diaria
Diuréticos tiazídicos y análogos	Clorotiazida	125-500	1-2
	Clortalidona	12,5-25	1
	Hidroclorotiazida	12,5-50	1
	Indapamida	1,25-2,5	1
	Metolazona	2,5-5	1
	Politiazida	1-4	1
Diuréticos de asa	Bumetanida	0,5-2	2
	Furosemida	20-80	2
	Torasemida	2,5-10	1
Diuréticos ahorradores de potasio	Amilorida	5-10	1-2
	Triamtereno	50-100	1-2
Antagonistas de aldosterona	Eplerenona	50-100	1
	Espironolactona	25-100	1
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA)	Benazepril	5-40	1
	Captopril	25-100	2
	Enalapril	5-40	1-2
	Fosinopril	5-40	1
	Lisinopril	5-40	1
	Moexipril	7,5-30	1

Tabla 39-2 Dosificación oral de los hipotensores más comúnmente usados *(cont.)*

Clase	Fármaco	Rango de dosis/día (mg/día)	Frecuencia diaria
	Perindopril	4-8	1
	Quinapril	5-40	1
	Ramipril	1,25-20	1
	Trandolapril	1-4	1
Antagonistas de los receptores AT_1 de angiotensina II (ARA-II)	Candesartán	8-32	1
	Eprosartán	400-800	1-2
	Irbesartán	150-300	1
	Losartán	25-100	1-2
	Olmesartán	20-40	1
	Telmisartán	20-80	1
	Valsartán	80-320	1
β-bloqueantes	Atenolol	25-100	1
	Betaxolol	5-20	1
	Bisoprolol	2,5-10	1-2
	Metoprolol	50-100	1
	Nadolol	40-120	1
	Propranolol	40-160	2
	Timolol	20-40	2
β-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA)	Acebutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1
	Pindolol	10-40	2
α-β-bloqueantes	Carvedilol	12,5-50	1
	Labetalol	200-800	2
	Nebivolol	5-10	2
Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridinas	Diltiazem	120-540	1
	Verapamilo	120-360	1
Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridinas	Amlodipino	2,5-10	1
	Felodipino	2,5-20	1
	Isradipino	2,5-10	2
	Nicardipino	60-120	1
	Nifedipino	30-60	2
	Nisoldipino	10-40	1

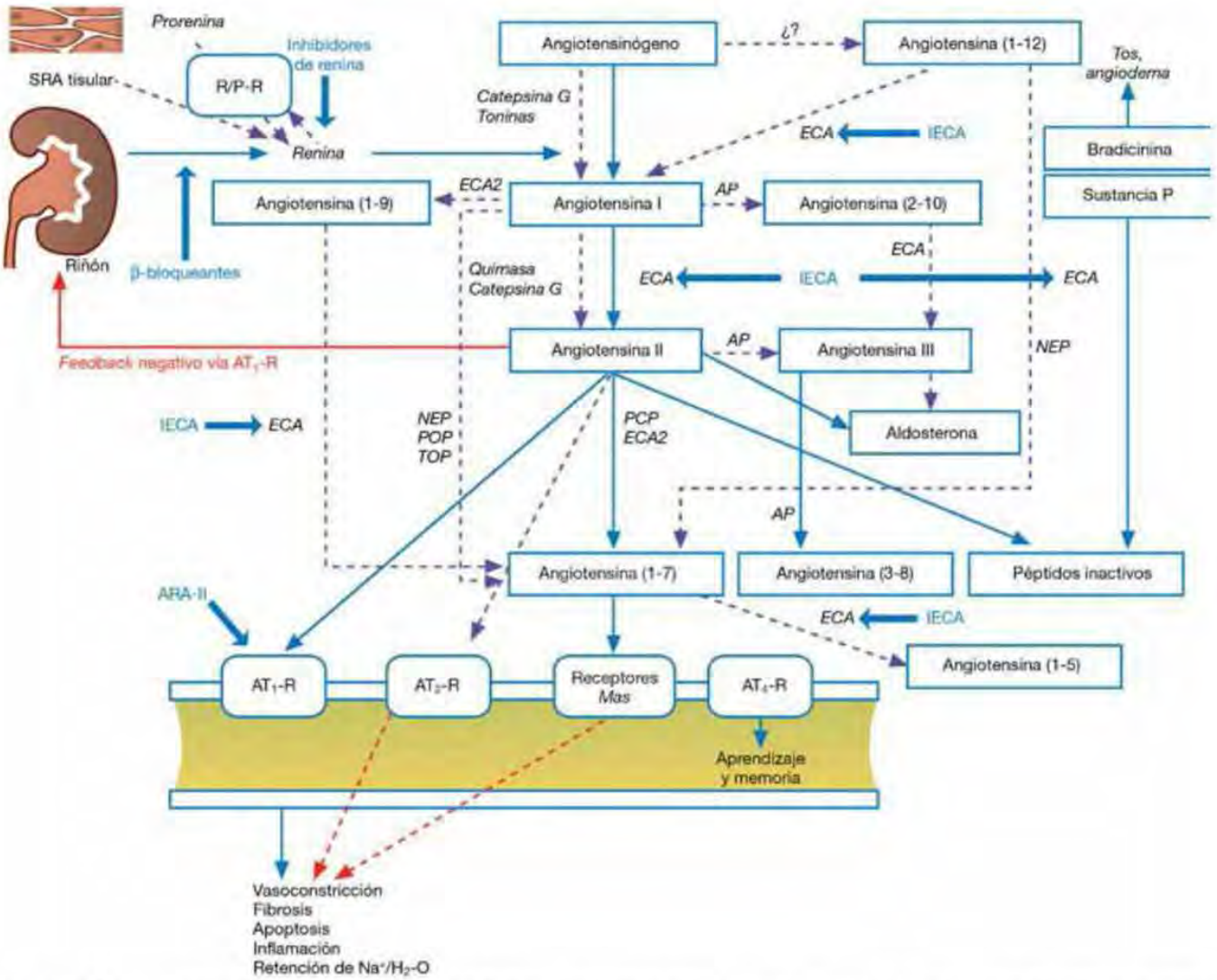


Figura 39-4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las flechas negras indican estimulación y las rojas inhibición. Las líneas discontinuas muestran vías alternativas basadas en estudios experimentales. Los β-bloqueantes, los inhibidores de renina, los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II (ARA-II) reducen la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA). AP: aminopeptidasa; AT-R: receptor de angiotensina; ECA: enzima de conversión; ECA2: enzima de conversión tipo 2; NEP: neprilisina o endopeptidasa neutra; PCP: prolil carboxipeptidasa. POP: prolil oligopeptidasa; R/P-R: receptor renina/prorrenina; TOP: thimet oligopeptidasa. *(Modificado de Staessen et al., 2006.)*

de receptores de mineralocorticoides (espironolactona, no selectivo, y eplerenona, selectivo), y *b)* los inhibidores de canales de Na+ del epitelio renal (triamtereno y amilorida). La **espironolactona** y la **amilorida** poseen una actividad hipotensora moderada. Consiguen mantener mejor las concentraciones celulares de K^+ que adicionando suplementos de este ión, por lo que se utilizan en asociación con las tiazidas. La amilorida parece tener efectos vasodilatadores adicionales. La espironolactona disminuye la presión arterial, especialmente en pacientes con concentraciones bajas de renina y elevadas de aldosterona, y muestra propiedades antifibróticas y antiproliferativas por bloquear las acciones vasculares y cardíacas de la aldosterona. La adición de este fármaco al tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca reduce de forma significativa la morbimortalidad. La **eplerenona** posee mayor especificidad que la espironolactona por el receptor mineralocorticoide, por lo que no produce ginecomastia. Su efecto antihipertensor parece ser independiente de sus acciones sobre el transporte epitelial de fluidos y electrólitos. Mejora la función diastólica y disminuye la proteinuria en pacientes afectos de una nefropatía diabética. La adición de este fármaco reduce la morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda. En el caso de los ahorradores de potasio, puede aparecer hiperpotasemia marcada, especialmente si se asocian a fármacos que inhiben la excreción renal de K^+, como los IECA, ARA-II y AINE, o se usan en pacientes con deterioro de la función renal.

C. Fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina

El sistema renina angiotensina (SRA) es un sistema hormonal peptídico formado por varias enzimas, péptidos activos e inactivos, que, en conjunto, desempeñan un papel importante en la fisiología cardiovascular, al regular la presión arterial y la homeostasis de volumen (v. cap. 22) (fig. 39-4).

Consta de dos ejes distintos contrarreguladores. El clásico, formado por la enzima de conversión (ECA)/angiotensina II/receptor AT_1, es responsable

de las acciones vasoconstrictoras, proliferativas, hipertensoras y fibróticas. Su hiperactividad se asocia a hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, como hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal terminal. Este eje es el objetivo fundamental para el tratamiento antihipertensor. El otro eje, formado por ECA2/angiotensina (1-7)/receptor Mas, es una vía alternativa que representa un mecanismo intrínseco al inducir acciones vasoprotectoras opuestas al eje clásico, produciendo efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares, y es un posible objetivo para nuevas estrategias terapéuticas. Los receptores AT_2 pueden, asimismo, participar en este efecto contrarregulador (v. más adelante). El descubrimiento reciente de un nuevo péptido, angiotensina (1-12), como sustrato alternativo que se forma intracelularmente a partir del angiotensinógeno, por mecanismos no dependientes de renina, y que da lugar a angiotensina II y angiotensina (1-7), aumenta la complejidad de este sistema.

El SRA puede ser inhibido a distintos niveles. Los β-bloqueantes reducen la liberación de renina, los IECA impiden la formación de angiotensina II y la inactivación de bradicinina, los ARA-II bloquean la acción de angiotensina II sobre el receptor AT_1, y los inhibidores de renina bloquean el sistema en su origen.

1. Inhibidores orales de renina

El **aliskirén,** aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial, inhibe con alta afinidad y especificidad la renina humana al fijarse a su lugar catalítico, bloqueando de esta forma el SRA en su punto de activación. Al contrario que IECA y ARA-II, que incrementan la actividad plasmática de renina (APR), el aliskirén reduce la APR al inhibir directamente la capacidad de la renina para generar angiotensina I a partir del angiotensinógeno. Además, reduce la formación de angiotensina II formada por vías no dependientes de la ECA e inhibe la activación de la prorrenina.

Su dosificación es de 150-300 mg/día, con una biodisponibilidad oral menor del 3% y una $t_{1/2}$ plasmática de unas 24 h; los alimentos ricos en grasa disminuyen su absorción oral. Sus concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario se alcanzan después de 5-8 días de tratamiento. Entre un 47-51% está unido a las proteínas plasmáticas independientemente de su concentración. Ligeramente metabolizado (20%) a través del CYP3A4, se elimina fundamentalmente por vía biliar y heces.

Presenta buena tolerabilidad; los efectos adversos más comunes son diarrea, cefaleas, nasofaringitis, mareos, fatiga, hipotensión y trastornos gastrointestinales. Al igual que el resto de los fármacos que interfieren con el SRA, está contraindicado en el embarazo y en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal. Debe tenerse precaución en pacientes con cirrosis biliar. Está contraindicada su asociación con inhibidores potentes de la glucoproteína-P por aumentar los niveles de aliskirén. El zumo de pomelo, al inhibir el CYP3A4, y los transportadores hepáticos (OATP2B1 y OATP1A2) disminuyen los niveles de aliskirén. Finalmente, asociado a furosemida disminuye significativamente las concentraciones de esta.

No se recomienda su uso en combinación con IECA o ARA-II, porque aumenta el riesgo de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal, incluyendo insuficiencia renal, muy especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal.

2. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

La ECA es una enzima no específica responsable del metabolismo de varios péptidos pequeños, incluida la conversión de angiotensina I en II. Acorde con el radical que se fija al átomo de cinc de la molécula de ECA, los IECA se clasifican en varios grupos: sulfhidrilo, carboxilo y fosforilo (v. caps. 22 y 36). A excepción del captopril y el lisinopril, la mayor parte (fig. 39-5) actúan como profármacos que precisan una transformación previa a nivel hepático. No existen

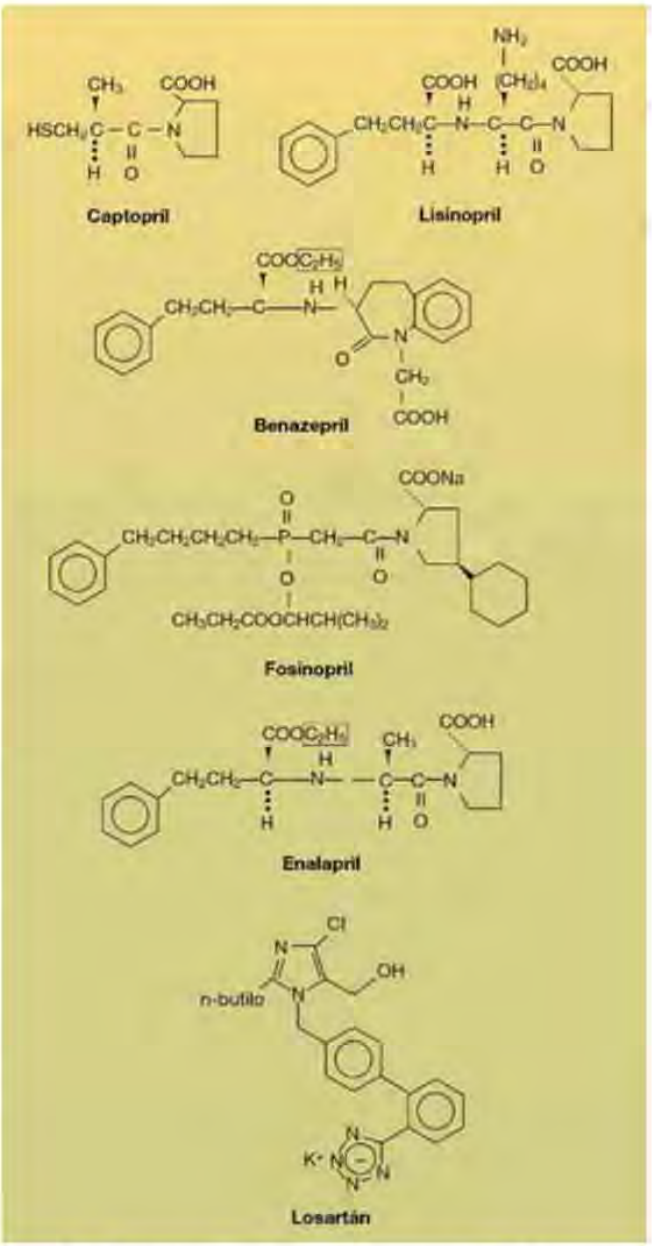


Figura 39-5 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II (ARA-II).

diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia clínica, si bien las hay de tipo farmacocinético.

Inicialmente reducen la formación de angiotensina II, pero, con el tiempo, las concentraciones del péptido se incrementan, debido, probablemente, a su síntesis a partir de vías no dependientes de la ECA (cimasa), por lo que la persistencia de su efecto hipotensor debe explicarse por otros mecanismos.

La ECA es la misma enzima que degrada la bradicinina, por lo que, al inhibirla, se incrementan las concentraciones de este péptido vasodilatador, que, a su vez, aumenta la formación de NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, y de prostaglandinas vasodilatadoras (los AINE disminuyen el efecto hipotensor de los IECA). Asimismo, la tos que a veces aparece en el tratamiento con IECA, y que obliga a suspender su uso, es atribuida al exceso de bradicinina y sustancia P. Además, los IECA elevan las concentraciones

de angiotensina (1-7) por dos mecanismos: *a)* inhibir su degradación por la ECA, y *b)* aumentar las concentraciones de angiotensina I (v. fig. 39-4).

Los IECA disminuyen la resistencia vascular periférica total que no se acompaña de taquicardia refleja, debido, al parecer, a un efecto sobre barorreceptores, estimulación vagal y/o disminución de la actividad simpática. Reducen las concentraciones plasmáticas de adrenalina, noradrenalina y vasopresina. Puede aparecer una hipotensión brusca con la primera dosis en sujetos con elevada actividad de renina plasmática, principalmente si tienen depleción de volumen por restricción de sodio o tratados con diuréticos. Las personas de raza negra, que suelen presentar concentraciones bajas de renina, así como los ancianos, responden peor a los IECA que los pacientes de raza blanca y los jóvenes.

Incrementan el flujo sanguíneo renal que promueve la excreción de sodio y agua. Sin embargo, la velocidad de filtración glomerular no se modifica o desciende ligeramente y así disminuye la fracción de filtración. Esto se debe a una mayor dilatación de la arteriola eferente sobre la aferente, que conduce a una reducción de la presión hidrostática en el capilar del glomérulo. Frenan la progresión de microalbuminuria hacia una manifiesta proteinuria, previniendo el desarrollo de nefropatía, atenuando la progresión a insuficiencia renal en pacientes con nefropatías y retrasando la progresión a una nefropatía en pacientes diabéticos dependientes de insulina. Junto con los ARA-II, son los hipotensores que han demostrado mayor eficacia en la prevención de la nefropatía diabética. La mejoría hemodinámica favorece la reversión de la hipertrofia tanto en el corazón como en los vasos. Por ello, la disminución de la presión arterial por los IECA se realiza de una forma que tiende a proteger la función de dos órganos vitales: el corazón y los riñones.

La aparición de hiperpotasemia no es frecuente en pacientes con una función renal normal. Esta es más común en personas con insuficiencia renal, diabéticas o en los pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina o AINE.

La dosificación se resume en la tabla 39-2. La adición de un diurético a dosis bajas (6,25 mg de hidroclorotiazida) aumenta su eficacia mucho más que el incremento de las dosis del IECA. Su asociación a bloqueadores de los canales de calcio tiene también efectos hipotensores aditivos y, por su acción venodilatadora, reduce el edema maleolar que estos provocan. Se ha demostrado que, cuando coexisten otras patologías, como insuficiencia cardíaca (v. cap. 36), diabetes (v. cap. 54) o un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, los IECA se muestran superiores a otros antihipertensores.

Están contraindicados en pacientes con estenosis de la arteria renal, ya sea bilateral o de riñón único, en el embarazo o con antecedentes de edema angioneurótico. Si el angioedema es producido por IECA no se deben utilizar y, si se cambiara a un ARA-II, al no excluir la recurrencia del cuadro, se hará con extrema precaución. Hay que suspender su administración si las concentraciones de $K^+ > 6$ mmol/L o la creatinina aumenta más del 50% o por encima de 256 mmol/L. La mejor forma de solucionar la tos que en algunos sujetos (5-10%) producen los IECA es cambiarlos por un ARA-II. Los antiácidos reducen su biodisponibilidad.

3. Antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina II

El **losartán** fue el primer ARA-II clínicamente útil. Posteriormente fue sintetizado el resto de los sartanes, y algunos de ellos son profármacos (**candesartán cilexetilo y olmesartán medoxomilo**). Difieren en varios aspectos: *a)* características farmacocinéticas; *b)* tipo de antagonismo (competitivo o insuperable); *c)* afinidad relativa por el receptor AT_1, y *d)* velocidad de disociación del receptor. Estas distintas propiedades farmacológicas pueden tener importancia clínica en relación con su duración de acción. Teniendo en cuenta las diferencias farmacodinámicas sobre el tipo de bloqueo del receptor AT_1, sus propiedades farmacológicas independientes del bloqueo AT_1 y las distintas características farmacocinéticas, parece que no se puede hablar de un efecto de clase y que, posiblemente, estemos ante fármacos con propiedades distintas.

La angiotensina II ejerce sus efectos biológicos al unirse con alta afinidad a dos subtipos de receptores distintos AT_1 y AT_2. La mayoría de los efectos de la angiotensina II se deben a la activación de receptores AT_1. No está aún clara la importancia funcional de los receptores AT_2, pues se expresan a menudo en concentraciones muy bajas en el sistema cardiovascular. Existe, al parecer, un complejo mecanismo regulatorio cruzado entre ambos subtipos de receptores que sugiere que el receptor AT_1 pudiera controlar la expresión del receptor AT_2. Así, el receptor AT_2 se expresó en la pared vascular de las arterias de resistencia periférica de pacientes diabéticos hipertensos solo en presencia de bloqueo del receptor AT_1 con ARA-II. Finalmente, el estímulo de receptores AT_2 contrarresta la mayoría de los efectos que la angiotensina II tiene al activar los receptores AT_1 al producir efectos vasodilatadores, dependientes de NO, antiproliferativos y antiapoptósicos. Los ARA II son bloqueantes selectivos del receptor AT_1 e incrementan, al suprimir el *feedback* negativo de la secreción de renina, la formación de angiotensina I y II, lo que provoca que: *a)* la angiotensina II active los receptores AT_2, y *b)* aumente la formación de angiotensina (1-7) directamente a partir de la angiotensina II por la ECA, e indirectamente al aumentar la actividad de la ECA2 utilizando los otros sistemas enzimáticos formadores de angiotensina (1-7) (v. fig. 39-4).

Los ARA-II disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, alcanzando valores estables al cabo de 4-6 semanas. El efecto hipotensor no se acompaña de taquicardia refleja, no aparece tolerancia en tratamientos crónicos y no se produce hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Se ha descrito un efecto renoprotector en pacientes con nefropatía diabética tipo 2. Puede aparecer hipotensión brusca en pacientes cuya presión arterial dependa en exceso de la angiotensina II, por lo que en ellos se empezará con dosis bajas. La incidencia de hiperpotasemia aumenta si los ARA-II se asocian a IECA, diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+ o fármacos que liberen este catión (heparina). Por el contrario, la asociación de ARA-II a tiazidas o diuréticos de asa, además de potenciar el efecto hipotensor de cada fármaco por separado, contrarresta la hipopotasemia tiazídica. Los AINE puedan inhibir las acciones vasodilatadoras y natriuréticas de los ARA-II.

Son fármacos muy bien tolerados y, a diferencia de los IECA, la aparición de tos y angioedema es mucho menos frecuente. Están contraindicados en el embarazo, así como en la estenosis de la arteria renal, ya sea bilateral o de riñón único. La dosificación está expuesta en la tabla 39-2.

D. Bloqueantes β-adrenérgicos

Los β-bloqueantes, analizados en el capítulo 17, apartado II muestran diversos perfiles farmacológicos que se traducen en diferentes propiedades hemodinámicas, vasculares y metabólicas. Disminuyen la fuerza contráctil del miocardio y la frecuencia cardíaca, por lo que, inicialmente, reducen el gasto cardíaco. Esto provoca un mecanismo reflejo, mediado por barorreceptores, que incrementa la resistencia periférica para mantener la presión arterial a través del bloqueo de los receptores β_2 vasodilatadores y la activación del simpático que estimula los receptores α_1-adrenérgicos vasoconstrictores, a pesar de lo cual la presión arterial desciende. Estos cambios iniciales son más evidentes con los β-bloqueantes desprovistos de actividad simpaticomimética intrínseca (ISA). Sin embargo, cuando la administración se prolonga, la resistencia periférica total se normaliza e incluso disminuye en pacientes hipertensos, persistiendo la acción hipotensora y bradicardizante.

En la acción hipotensora participan varios componentes. El efecto cardíaco β-bloqueante propiamente dicho parece ser el de mayor relevancia. Pero a ello, se suman la actividad hiporreninémica, los cambios de la sensibilidad del barorreceptor, el aumento de la biosíntesis de prostaciclina y los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), en donde se atenúa la activación adrenérgica, en especial para los preparados más liposolubles, como el propranolol. No obstante el hecho de que la eficacia antihipertensora es compartida por todos los β-bloqueantes, independientemente del grado de presentación de otras propiedades (liposolubilidad, estabilizadoras de membrana, ISA y vasodilatadoras), es el bloqueo de los receptores β_1 a nivel cardiovascular, unido al bloqueo de los β_2-adrenoceptores presinápticos, con la consiguiente disminución de las resistencias periféricas, la explicación más plausible de su acción antihipertensora. Las diferencias mencionadas probablemente influyen en la farmacocinética clínica y el espectro de efectos adversos de los fármacos.

La mayoría de los efectos adversos son consecuencia del bloqueo de los receptores β, y están descritos en el capítulo 17. En el SNC, los β-bloqueantes ejercen varios efectos caracterizados por trastornos del sueño (pesadillas, insomnio) y tendencia depresiva. Sin embargo, no existe una correlación clara entre las características lipofílicas y la incidencia de estos efectos adversos. La suspensión brusca de algunos β-bloqueantes puede producir un síndrome de abstinencia probablemente debido a un estado de hipersensibilidad por aumento del número de receptores β-adrenérgicos, lo cual puede dar lugar a la aparición de angina en pacientes con insuficiencia coronaria; por eso, ha de suspenderse la administración de estos fármacos poco a poco, disminuyendo la dosis en un espacio de tiempo entre 10 y 14 días.

Potencian los efectos hipotensores de los vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos y α-bloqueantes, pudiendo asociarse con ellos. Pero la asociación con verapamilo o diltiazem aumenta el riesgo de hipotensión, bradicardia y bloqueo auriculoventricular. La asociación con fenilpropanolamina, seudoefedrina, efedrina y adrenalina puede causar elevación de la presión arterial debido a la vasoconstricción mediada por la activación de receptores o inducida por estos agentes. Asimismo, los AINE pueden minimizar el efecto antihipertensor de algunos β-bloqueantes; tal efecto puede deberse a la inhibición de la síntesis vascular de prostaciclina y también a la retención de Na^+.

Estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, diabetes mellitus y claudicación intermitente. Están contraindicados en pacientes con bradicardia grave, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, y, especialmente los no cardioselectivos, en el asma o broncoespasmo moderado a grave.

La primacía de los β-bloqueantes como fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión se ha cuestionado debido a dos hechos: *a)* los β-bloqueantes tradicionales, en especial el atenolol, son menos efectivos para reducir las complicaciones cardiovasculares y la incidencia de accidentes cerebrovasculares que otros hipotensores, especialmente en ancianos, y *b)* existen datos que sugieren que algunos β-bloqueantes podrían tener menor efecto sobre la presión aórtica central que otra clase de agentes hipotensores. Sin embargo, son fármacos de elección en pacientes hipertensos con enfermedades concomitantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda con fallo cardíaco, cardiopatía isquémica, arritmias, disección aórtica, migraña, hipertiroidismo y circulación hipercinética (taquicardia, palpitaciones, ansiedad). Véase la dosificación en la tabla 39-2.

E. Antagonistas de receptores α_1 y β

El **labetalol,** forma racémica de cuatro estereoisómeros, posee actividad antagonista adrenérgica β_1, β_2 y α_1, y actividad β_2-agonista parcial e inhibición de la recaptación de noradrenalina (v. fig. 39-6). Por su capacidad para bloquear los α_1-adrenoceptores, disminuye las resistencias vasculares sin reducción del gasto cardíaco. La ausencia de taquicardia refleja es consecuencia del bloqueo β. El efecto adverso más importante es la hepatotoxicidad. La actividad hipotensora es intensa y rápida, pero se acompaña de hipotensión ortostática, en particular al inicio del tratamiento. Por ello, su interés queda restringido a las urgencias y emergencias hipertensoras.

El **carvedilol** posee una potencia antagonista de receptores α_1 y β en proporción 1:10. Posee también actividad antioxidante que repercute en sus efectos cardioprotectores. Reduce la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca cuando se utiliza como tratamiento coadyuvante con diuréticos e IECA. Además de su efecto α-bloqueante débil, produce vasodilatación, porque incrementa la síntesis de NO endógeno. A diferencia de los β-bloqueantes tradicionales, no tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina ni sobre el perfil lipídico.

El **nebivolol** es un antagonista selectivo de los receptores β_1 con una propiedad adicional vasodilatadora por un mecanismo dependiente del endotelio. La elevada selectividad de este fármaco explica también el mínimo efecto que causa sobre la reactividad respiratoria en pacientes asmáticos y la ausencia de efecto sobre la sensibilidad a la insulina. Es altamente efectivo y seguro como antihipertensor cuando se utiliza en monoterapia o en asociación. Además, ha mostrado ser muy beneficioso en el paciente con insuficiencia cardíaca, por lo que puede ser un tratamiento alternativo viable en la hipertensión con insuficiencia cardíaca.

F. Bloqueadores de los canales de calcio

Estos fármacos modulan distintas funciones dependientes del calcio en el músculo liso vascular, miocitos cardíacos y tejido de conducción en el corazón (v. cap. 37). Los prototipos son el **nifedipino,** el **diltiazem** y el **verapamilo.** Todos comparten la capacidad de inhibir la entrada de Ca^{2+} a través de canales sensibles al voltaje tipo L, pero existen diferencias significativas entre ellos en cuanto al lugar de unión y estructura, que en parte son responsables de sus diferentes efectos clínicos en relación con el dromotropismo, el inotropismo negativo y la selectividad vascular. La relación entre selectividad vascular e inotropismo negativo se estima es de 10:1 para nifedipino, y quizá de 1.000:1 para algunas dihidropiridinas de segunda generación, en comparación con la relación 1:1 para el diltiazem y el verapamilo. Así, a dosis clínicas, las dihidropiridinas apenas presentan efectos inotropos negativos, mientras que sí aparecen con diltiazem y verapamilo.

Su efecto hipotensor se debe a su capacidad relajante del músculo liso arteriolar y a la disminución de la resistencia vascular periférica. Los más usados como hipotensores son las dihidropiridinas de segunda generación, como amlodipino, felodipino y nicardipino, y los preparados de liberación mantenida de diltiazem y verapamilo. Aumentan el aporte miocárdico de oxígeno por dilatación coronaria y prevención de la constricción, y por reducir la demandas miocárdicas de oxígeno al disminuir la presión sistólica (v. cap. 40). Muestran mayor efecto hipotensor en ancianos y mayor protección frente a accidentes cerebrovasculares. Por el contrario, se observa mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en hipertensos tratados con estos fármacos. En los pacientes de raza negra se obtiene una respuesta hipotensora equiparable a la de los diuréticos, y mejor que la observada con IECA, ARA-II o β-bloqueantes. La asociación a un diurético muestra efectos hipotensores aditivos.

Los efectos adversos e interacciones son analizados en el capítulo 37. La hipotensión puede ser pronunciada con preparaciones de dihidropiridinas de liberación inmediata, y provocar una isquemia coronaria por la taquicardia refleja y el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno. Esta hipotensión se acentúa si las dihidropiridinas se administran a pacientes que están siendo tratados con β-bloqueantes. Los cambios rápidos y pronunciados de la presión arterial no suelen ser producidos por los preparados de liberación lenta o las dihidropiridinas de larga duración. Los efectos adversos

específicos de las no dihidropiridinas se relacionan con el bloqueo de los canales de Ca^{2+} en los nodos senoauricular y auriculoventricular, y con el inotropismo negativo. Tales efectos bradiarrítmicos se potencian si se asocian a β-bloqueantes, digoxina, amiodarona y otros fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o afectan la función del nodo senoauricular. Inhiben el CYP3A, incrementando las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Su eficacia hace que se recomienden como tratamiento inicial en pacientes con hipertensión sistólica aislada, ancianos y, especialmente, para reducir la incidencia de derrame cerebral.

G. Bloqueantes α-adrenérgicos

Sus principales características farmacológicas se han descrito en el capítulo 17. El más empleado en la actualidad para el tratamiento de la hipertensión arterial es la **doxazosina,** y en menor grado la **prazosina,** y la **terazosina.** La terazosina y la doxazosina tienen una $t_{1/2}$ más larga y su efecto puede durar 18 y 36 h, respectivamente, lo que permite una dosis única diaria. Puesto que los receptores α_1-adrenérgicos son los encargados del mantenimiento del tono vascular a través de la contracción del músculo liso de arteriolas y venas, su bloqueo produce vasodilatación tanto de los vasos de resistencia como de las venas, provocando la disminución de las resistencias periféricas y la hipotensión. En muchos pacientes aparece retención de Na^+ y agua, por lo que es aconsejable la asociación de un diurético. Los α_1-bloqueantes parecen inducir efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas: reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, así como el colesterol total, las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), e incrementan los valores de las HDL. Asimismo, mejoran la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Tras el tratamiento prolongado disminuyen la masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

El efecto adverso más común de los α_1-bloqueantes es la aparición de una acentuada hipotensión, en particular de índole postural, que aparece, por lo general, con la primera dosis, con cefalea, mareo y síncope. El paciente anciano tratado con otros antihipertensores, diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio, o con cierto grado de depleción de volumen, es más susceptible a presentar este cuadro. Se puede prevenir iniciando el tratamiento con dosis mínimas, 1 mg por vía oral, a la hora de acostarse, e incrementar gradualmente la dosis cada 2 semanas en función de la respuesta. No es probable que dosis superiores a los 20 mg/día mejoren una respuesta no obtenida previamente. Producen, además, congestión nasal, cefalea, debilidad y somnolencia. La doxazosina incrementa la frecuencia cardíaca, y su uso en monoterapia incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes hipertensos con o sin diabetes

Los α_1-bloqueantes se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada y principalmente asociados a diuréticos, β-bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y otros hipotensores.

H. Hipotensores de acción central

La utilización desde hace años de fármacos antihipertensores, como la α-metildopa y la clonidina, permitió profundizar en el conocimiento sobre cómo el SNC interviene en la regulación de la presión arterial. Las fibras del tracto solitario y el núcleo respectivo constituyen la vía aferente que recoge señales desde los barorreceptores periféricos del seno carotídeo y cayado de la aorta. Las áreas bulbares presoras y depresoras integran estas aferencias y corrigen, vía autonómica, la modificación inicial. Los mecanismos neuroquímicos implicados son predominantemente de naturaleza adrenérgica. La α-metildopa y la clonidina, entre otros, modifican la transmisión adrenérgica a nivel central. Aunque su interés clínico ha disminuido ante la eficacia y tolerabilidad de los fármacos anteriormente descritos, sirven como fármacos de segunda o tercera línea, en determinadas situaciones infrecuentes, o en terapia combinada.

Nuevos fármacos activos a nivel central son los *agonistas imidazólicos* moxonidina y rilmenidina, que actúan como agonistas de los receptores imidazólicos I_1, causan inhibición simpática central comparable a la de los agonistas α_2 centrales, y su perfil hemodinámico es similar al de la clonidina y análogos, si bien por su baja afinidad por los α_2 centrales presentan un perfil menor de efectos adversos más favorable.

La **clonidina** es un derivado imidazólico cuyos efectos hipotensores se deben a la activación de los α_{2A}-adrenoceptores en el tronco cerebral, determinando una disminución de las descargas pre- y posganglionares en el sistema noradrenérgico, lo que origina hipotensión, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Parte de sus acciones son mediadas por receptores imidazólicos del tipo I_1 en el tronco cerebral, por los cuales la clonidina presenta afinidad. La activación de estos receptores I_1 provoca también la inhibición del tono simpático periférico. Así, la clonidina se considera un agonista mixto que estimula ambos tipos de receptores, α_{2A} e I_1. Adicionalmente, la activación de los receptores α_2-presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos posganglionares. Así pues, los α_2-agonistas disminuyen la presión arterial mediante un efecto sobre el gasto cardíaco y sobre la resistencia periférica. Otros agonistas α_2-presinápticos son el **guanabenz** y la **guanfacina**, no disponibles en España.

Debido a la propia naturaleza de sus efectos, tiende a producir hipotensión ortostática de escasa relevancia clínica, excepto en situaciones de hipovolemia. La disminución del tono simpático cardíaco reduce la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca; este hecho podría precipitar una insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles.

Con elevada frecuencia produce xerostomía, que suele ir acompañada de sequedad de ojos y tumefacción y dolor de las glándulas parótidas, sequedad de mucosas y reacciones adversas de naturaleza central, sedación y especialmente somnolencia, así como disfunción sexual, impotencia, trastornos del sueño y tendencia a la depresión. Se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos centrales. La clonidina puede desencadenar un síndrome de abstinencia tras la suspensión del tratamiento, sobre todo si se han utilizado dosis elevadas (superiores a 0,3 mg/día). El síndrome se caracteriza por sudoración, taquicardia, palidez, cefaleas y dolor abdominal, y puede acompañarse, de entrada, por un incremento tensional señalado.

Dentro de los esquemas terapéuticos actuales de la hipertensión arterial, su uso está prácticamente descartado. Puede utilizarse para el diagnóstico de un feocromocitoma en un paciente con hipertensión. La clonidina y la guanfacina pueden ser útiles también en el síndrome de hiperactividad con déficit de atención, si cursa con marcada hiperactividad e impulsividad (v. cap. 34, II, 5).

La **α-metildopa,** un análogo de la dihidroxifenilalanina (DOPA) (fig. 39-6), estimula los α_2-adrenoceptores centrales, previa transformación en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina, sustancia que actúa como falso neurotransmisor α_2-agonista en el área ventrolateral rostral del bulbo, provocando así una acción hipotensora. Esta acción se debe principalmente a la disminución de resistencias periféricas, con poca repercusión sobre el gasto o de la frecuencia cardíaca. El efecto tiene una duración prolongada de hasta 24 h, tras un efecto máximo entre 6 y 8 h, a pesar de que su absorción oral es rápida y su semivida es corta. Puede producir retención de sal y agua, por lo que es necesario asociarla a diuréticos. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión de la embarazada y como hipotensor de reserva para formas resistentes a otras opciones mejor toleradas, a dosis de 0,5-1 g repartido en dos tomas diarias, hasta un máximo de 2 g/día.

La acción α_2-adrenérgica central provoca sedación, somnolencia, torpeza mental y tendencia depresiva. Se ha descrito disminución de la libido, parkinsonismo, ginecomastia y galactorrea. Puede aparecer sequedad de boca, cefaleas y mareos. Otras reacciones adversas no relacionadas con su acción principal son la hepatitis, habitualmente reversible, anemia hemolítica y, con menor frecuencia, leucopenias, trombocitopenias, síndrome lupoide y pancreatitis.

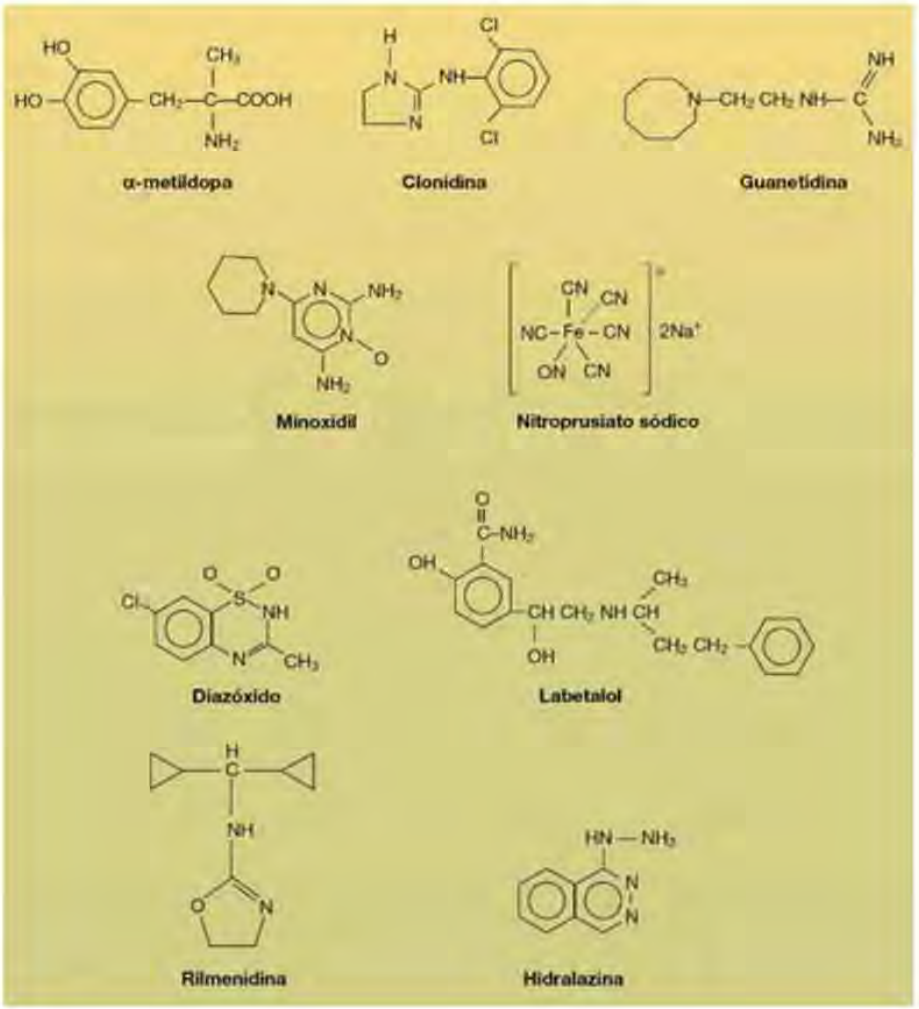


Figura 39-6 Estructura química de diversos fármacos antihipertensores.

La **moxonidina** y la **rilmenidina** (esta última no disponible en España) son antihipertensores de acción central por su acción agonista sobre receptores imidazólicos (v. fig. 39-6). Existen tres subtipos de receptores de esta clase con una distribución diferenciada. Los I_1 quedan restringidos al área ventrolateral rostral, concretamente al área C1 del núcleo reticular, hipocampo, hipotálamo y cuerpo estriado, lugar donde los receptores α_2 son menos abundantes. La activación de estos receptores se correlaciona con el efecto hipotensor de estos fármacos. La moxonidina presenta una afinidad tres veces mayor por estos receptores que la rilmenidina, y una afinidad por los receptores I_1 40 veces mayor que por los α_2, por lo que tiene menos reacciones adversas que la clonidina. Los receptores imidazólicos I_1 se localizan también en los túbulos renales. Ambos sitios podrían contribuir a las acciones antihipertensoras y natriuréticas de las imidazolinas. Junto con la acción antihipertensora y sin que modifiquen el gasto cardíaco, revierten parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda.

Tras un tratamiento prolongado, reducen las concentraciones de triglicéridos y colesterol LDL o, en algunos casos, de colesterol total, en pacientes con hiperlipidemia, y la rilmenidina incrementa los valores de colesterol HDL. Reducen la resistencia a la insulina, mejoran la tolerancia a la glucosa y facilitan la secreción de insulina, en especial en sujetos obesos o en pacientes que presentan resistencia a la insulina, por lo que se utilizan en pacientes con síndrome metabólico.

La dosis de moxonidina es de 0,2 a 0,4 mg/día. Se absorbe bien por vía oral, con una $t_{1/2}$ de 2 h. La eliminación es prácticamente total por vía renal, sin modificar el 50%, por lo que la farmacocinética se altera profundamente en caso de insuficiencia renal.

No produce hipotensión ortostática ni síndrome de abstinencia de tipo clonidina; el perfil de efectos adversos es similar al de los otros hipotensores centrales, pero con menor frecuencia e intensidad. Los efectos más frecuentes son sequedad de boca, para la que se desarrolla tolerancia, cansancio, inquietud y cefalea.

I. Vasodilatadores periféricos

1. Hidralazina

Es un derivado ftalazínico (v. fig. 39-6) que produce relajación del músculo arteriolar con escasa actividad sobre el territorio venoso. Interfiere en la acción de IP3 sobre la liberación de Ca2+ a partir del retículo sarcoplásmico. Incrementa la frecuencia y el gasto cardíaco por aumento de la descarga simpática mediada por barorreceptores, y por estimulación directa cardíaca. El descenso de la presión arterial y la hiperactividad simpática favorecen la liberación de renina y la retención de sodio, contrarrestando aún más los efectos vasodilatadores. Por ello, se debe asociar siempre a un diurético y un β-bloqueante.

Su biodisponibilidad es escasa por el efecto primer paso (el 16% en acetiladores rápidos y el 35% en acetiladores lentos). Si bien sufre una importante acetilación hepática con repercusión en las concentraciones plasmáticas, dependiendo del fenotipo acetilador lento o rápido, en la práctica otras vías metabólicas también deben ser importantes para la eliminación, ya que el aclaramiento plasmático no difiere notablemente entre ambos grupos de pacientes. Su $t_{1/2}$ es de 1-2 h, pero sus efectos vasodilatadores persisten durante 6-8 h.

Provoca tres tipos de reacciones adversas debidas a la activación simpática refleja, la reacción tipo lupus y los trastornos inespecíficos. La taquicardia,

cefaleas y rubefacción se pueden prevenir con antiadrenérgicos. Hay que tener precaución al administrarla a pacientes con isquemia coronaria y debe evitarse en sujetos con aneurisma disecante de aorta o hemorragia cerebral reciente a la vista del incremento del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo cerebral. El síndrome tipo lupus suele aparecer tras tratamiento crónico, y su incidencia guarda relación con la dosis, el género, el fenotipo acetilador y la raza. Cursa con artralgias, fiebre, artritis y esplenomegalia. Finalmente, puede producir anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, y con menor frecuencia una polineuropatía, que se corrige con la administración de piridoxina. Asimismo, se han descrito hepatopatías y discrasias hemáticas.

Puede ser útil en algunos sujetos con hipertensión grave y en el tratamiento de las emergencias hipertensoras en embarazadas. La dosis oral es de 25 a 100 mg dos veces al día, con un máximo de 200 mg dos veces al día para reducir la probabilidad del síndrome tipo lupus.

2. Nitroprusiato

Es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y eficaz que existe. Actúa relajando intensamente la fibra muscular de los vasos tanto de resistencia como de capacitancia. En la propia célula genera óxido nítrico (NO), cuyo papel vasodilatador está mediado por GMPc (v. cap. 36).

Por su potente acción venodilatadora, disminuye las presiones capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo, mejorando los signos de congestión pulmonar; por su potente acción vasodilatadora arteriolar, disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, aunque apenas modifica la frecuencia cardíaca. A nivel coronario, además de los vasos epicárdicos, dilata los vasos pequeños de resistencia, por lo que puede dar lugar a «robo» coronario. No obstante, es útil en la insuficiencia cardíaca del infarto agudo de miocardio con hipertensión (v. cap. 36, apartado I, D, 1).

Se administra en goteo intravenoso continuo. Su acción comienza al cabo de 1-2 min, persistiendo durante solo 3-5 min, ya que el fármaco es captado rápidamente por los eritrocitos, donde interactúa con grupos –SH y se convierte en iones cianuro. Este es reducido por la rodanasa hepática a tiocianato, que se elimina lentamente por vía renal. La acumulación de este, en infusiones prolongadas, provoca un síndrome psicoorgánico.

Los efectos tóxicos a corto plazo se deben a una vasodilatación excesiva y, consecuentemente, hipotensión intensa. Con menor frecuencia, pueden ser consecuencias de la conversión del nitroprusiato en cianuro y tiocianato. La acumulación tóxica del primero ocasiona mareos, acidosis metabólica y arritmias. La acumulación de tiocianato puede producir anorexia, náuseas, fatiga, desorientación y psicosis tóxica. Las concentraciones excesivas de tiocianato pueden ocasionar también hipotiroidismo, ya que este inhibe la captación de yodo por el tiroides. El nitroprusiato agrava la hipoxemia arterial en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica y producir un desacoplamiento entre la ventilación y la perfusión.

Por su potente y rápida acción vasodilatadora, es el fármaco de elección en el tratamiento de las emergencias hipertensoras (accidente cerebrovascular, encefalopatía hipertensora), en los pacientes con aneurisma disecante de la aorta (asociado a un β-bloqueante para reducir la frecuencia y velocidad de la contracción cardíaca) y para producir hipotensión controlada durante la cirugía.

Se recomienda, al igual que ocurre con los otros vasodilatadores «directos», la asociación con diuréticos con el fin de prevenir la sobrecarga de fluidos y asegurar, de ese modo, la continuidad de la respuesta hipotensora. Se trata de un medicamento para empleo en unidades de cuidados intensivos. La velocidad de infusión inicial es de 0,25 a 1 μg/kg/min en solución de dextrosa al 5% y protegida de la luz, aumentándose a intervalos de 5 min hasta alcanzar unos valores de presión capilar pulmonar que vayan acompañados del máximo incremento del volumen minuto sin producir hipotensión arterial.

3. Minoxidilo

El minoxidilo (v. fig. 39-6) ejerce una potente acción hipotensora, eficaz frente a formas graves o resistentes de hipertensión arterial, por lo que es una alternativa a la nefrectomía bilateral –hipertensiones malignas– y en hipertensiones refractarias a las dosis máximas de combinaciones de fármacos estándar.

Actúa por un metabolito activo –minoxidilo-N-O-sulfato– sobre los canales de K^+ dependientes de ATP que pueden ser responsables del mantenimiento del tono vascular durante los episodios de isquemia y en otros estados fisiopatológicos con concentración reducida de ATP intracelular. Constituyen un nexo entre el metabolismo energético celular y el tono contráctil. La apertura de estos canales provoca hiperpolarización con relajación de la fibra vascular arteriolar, disminución de las resistencias periféricas, hipotensión potente y duradera, taquicardia y aumento del gasto cardíaco. No actúa sobre los vasos de capacitancia. Incrementa el flujo sanguíneo en piel, músculo estriado, tubo digestivo y corazón. El incremento del flujo sanguíneo cardíaco da lugar a un aumento reflejo de la contractilidad y gasto cardíaco.

Es absorbido por vía oral, biotransformado en el hígado y aproximadamente un 20% de la dosis administrada se excreta por vía renal sin transformar. La $t_{1/2}$ plasmática es de aproximadamente 3-4 h, pero su efecto se prolonga durante 1-2 días, debido a que se acumula en el músculo liso vascular.

Produce retención hídrica con edemas ocasionalmente refractarios, efusiones pericárdicas (el 3% de los pacientes), angina, anomalías electrocardiográficas e hipertricosis sin anomalías endocrinológicas (v. cap. 72). Está contraindicado en las mujeres embarazadas y en los pacientes con arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o valvulopatías. Es excretado en la leche materna.

Se reserva su utilización para el tratamiento de la hipertensión grave que no mejora con otros antihipertensores, en particular en varones con insuficiencia renal. La dosis media es de 10 a 40 mg/día y, en caso de utilizarse, debe ser asociado a diuréticos y/o β-bloqueantes.

4. Diazóxido

Es una tiazida (v. fig. 39-6) sin acción diurética, probablemente debido a la carencia del grupo sulfonamídico. Descartada pronto para uso como antihipertensor de uso crónico, se ha empleado, hasta la introducción del nitroprusiato, como fármaco de elección en las emergencias hipertensoras en administración intravenosa.

El mecanismo de acción es similar al del minoxidilo, con efectos exclusivamente arteriolares. También incrementa la frecuencia y el gasto cardíacos. La intensidad de la respuesta es difícilmente previsible y de duración muy variable, entre 4 y 20 h. Se administra a dosis de 1 a 3 mg/kg, habitualmente hasta un máximo de 150 mg en administración única. También se puede administrar en infusión lenta (15-30 mg/min hasta 20 o 30 min). Es recomendable la administración conjunta con furosemida para prevenir la sobrecarga hídrica y evitar la expansión de volumen. La extravasación produce intenso dolor local.

Las reacciones adversas más características, independientes de su propio efecto hipotensor, son los trastornos gastrointestinales, cefalea, rubefacción, hiperglucemia, así como reacciones de hipersensibilidad.

J. Consideraciones finales

El objetivo terapéutico es lograr valores de ≤140/90 mmHg para todos los pacientes con hipertensión arterial sin complicaciones, y de ≤130/80 mmHg en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica. La adopción de un estilo de vida sano, basado en el control del peso, aumento de la actividad física, dieta saludable (DASH), restricción de la ingesta de sodio, moderado consumo de alcohol (tabla 39-3) y abandono del tabaco es esencial para todos los pacientes hipertensos. Estas modificaciones en el estilo de vida reducen la presión arterial, previenen o retrasan la incidencia de hipertensión, aumentan la eficacia de los fármacos hipotensores y disminuyen el riesgo cardiovascular.

Si la adopción de estas medidas no es suficiente para alcanzar el objetivo de cifras de presión arterial, se iniciará un régimen farmacológico. En la figura 39-7 se presenta un algoritmo para el tratamiento de la hipertensión. La elección del fármaco estará influida por diversos factores: la experiencia previa con ese fármaco, el perfil de riesgo cardiovascular, la presencia de lesión en órganos diana, enfermedades concomitantes, efectos adversos de los fármacos, la edad del paciente y el coste. A pesar que las tiazidas fueron recomendadas en el JNC-7 como fármacos de primera elección en el inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes con hipertensión, datos recientes sugieren un enfoque más flexible. En el estadio 1 de hipertensión se aconsejan

Tabla 39-3 Modificaciones en el estilo de vida para prevenir y tratar la hipertensión arterial

Modificación	Recomendaciones para personas hipertensas o con prehipertensión	Reducción de la PAS (mmHg)
Reducción de peso	Mantener un peso corporal normal (índice de masa corporal < 25 kg/m²)	5-20 cada 10 kg
Adoptar una dieta tipo DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales, productos lácteos bajos en grasa, potasio, calcio y magnesio. Reducir el contenido de grasa total y saturada	8-14
Reducción de la ingesta de sodio	No más de 100 mmol/día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro sódico/día)	2-8
Actividad física	Realización de ejercicio físico aeróbico, como caminar a buen ritmo (al menos 30 min/día la mayoría de los días de la semana)	4-9
Moderado consumo de alcohol*	Limitar el consumo a no más de 30 mL de alcohol/día en hombres, y 15 mL de alcohol/día en mujeres o personas delgadas	2-4

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; PAS: presión arterial sistólica.
*15 mL de alcohol/día equivalen a unos 300 mL de cerveza o 150 mL de vino (12% alcohol) o 25 mL de whisky de 35°.

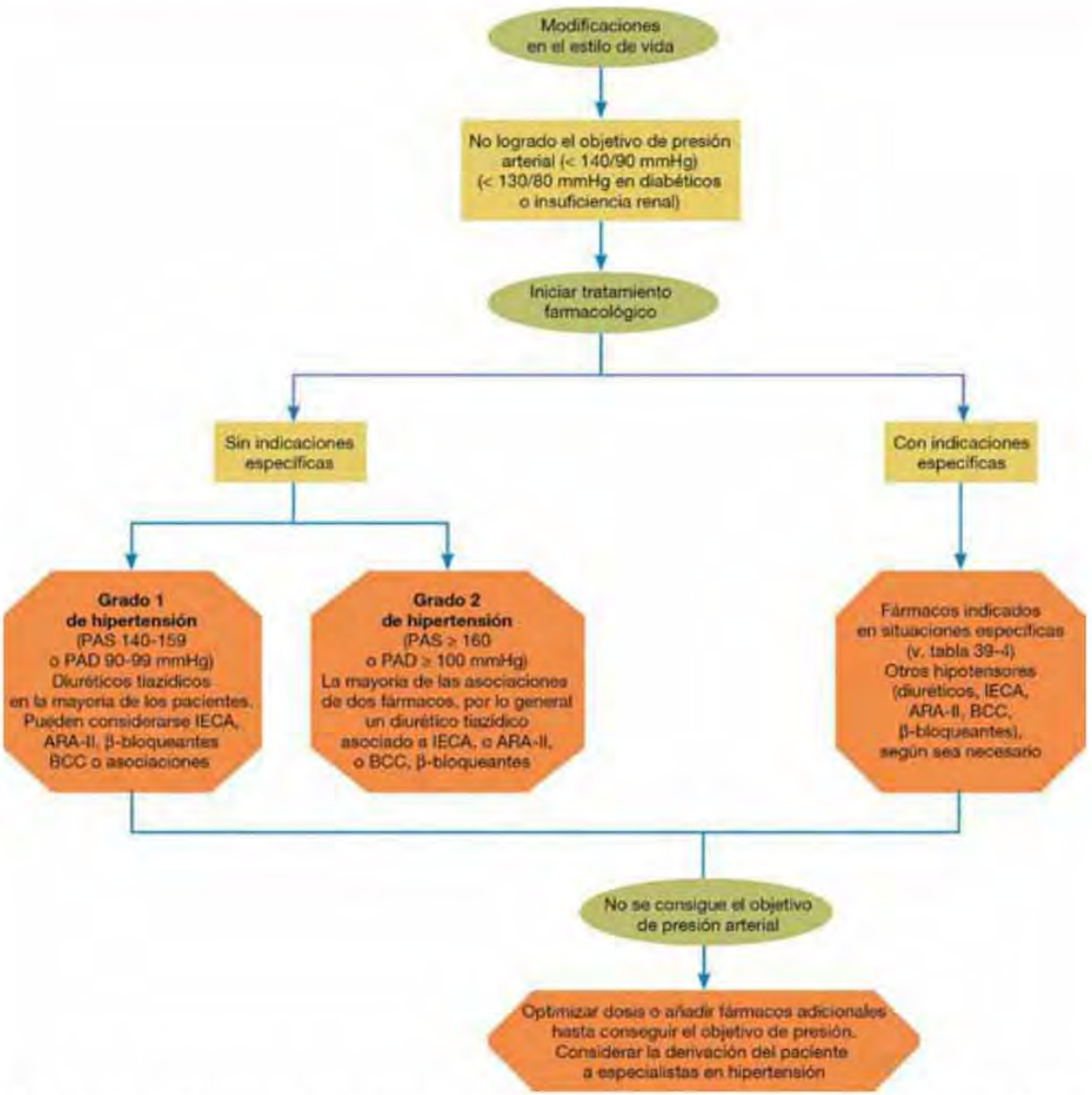


Figura 39-7 Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial. ARA-II: antagonistas del receptor AT_1 de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. *(Modificado de Chobanian et al., 2003.)*

cambios en el estilo de vida antes de iniciar la terapia con fármacos. Puede administrarse inicialmente cualquiera de los cuatro grupos más relevantes: diuréticos tipo tiazida, IECA, ARA II o bloqueadores de los canales de calcio, en función de la experiencia del médico, la aceptación del paciente y la presencia de enfermedades concomitante (tabla 39-4). Estudios recientes indican que los β-bloqueantes tradicionales, como atenolol y metoprolol, no son tan eficaces en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular como las otras cuatro clases, por lo que su uso como agentes de primera línea, particularmente en ancianos, debe limitarse a pacientes con patologías asociadas. No está claro si el uso de nuevos β-bloqueantes con propiedades vasodilatadoras, como carvedilol, deben ser, de igual forma, restringidos. En el estadio 2 de hipertensión, el tratamiento farmacológico debe iniciarse de inmediato junto con cambios en el estilo de vida.

En algunos pacientes se puede iniciar la terapia con asociaciones de dos fármacos. La mayoría de las combinaciones incluyen dosis bajas de una tiazida que potencia el efecto de los otros hipotensores (IECA, ARA-II, β-bloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio). La evaluación de hipertensión secundaria debe ser considerada cuando tres o más fármacos antihipertensores de diferentes clases no controlan la presión arterial.

La mujer embarazada hipertensa debe ser controlada cuidadosamente debido al elevado riesgo tanto para la madre como para el feto. La metildopa, el labetalol y bloqueadores de los canales de calcio son los fármacos preferidos para garantizar la seguridad del feto.

Finalmente, la terapia combinada debería abordarse desde una perspectiva globalizadora, indagando en el beneficio de combinar los hipotensores actuales con fármacos que, como las estatinas y las glitazonas, y tal vez los antioxidantes y antiagregantes, pudieran mejorar el perfil antihipertensor de las estrategias hipotensoras actuales, reafirmando la concepción fisiopatológica actual de la enfermedad cardiovascular como el proceso final común de gran cantidad de entidades, hasta hace poco consideradas de forma inconexa.

II. Farmacología de la hipertensión arterial pulmonar

A. Concepto

La hipertensión arterial pulmonar es un trastorno incapacitante crónico de la vasculatura pulmonar, que se caracteriza por aumento de la presión arterial pulmonar como resultado del incremento de la resistencia vascular pulmonar. Si no se trata, evoluciona a una insuficiencia cardíaca derecha con una supervivencia media de 2,8 años. Su patología no se conoce exactamente, pero se caracteriza por vasoconstricción pulmonar vascular, proliferación celular del músculo liso y trombosis. Estos cambios son el resultado de un desequilibrio entre: *a)* sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo) y vasoconstrictoras (tromboxano A_2, endotelina, serotonina); *b)* inhibidores de crecimiento y factores mitógenos, y *c)* factores antitrombóticos y protrombóticos. El tratamiento va dirigido a restablecer el equilibrio entre estos sistemas. La OMS la clasifica en cinco grupos etiológicos y cuatro grupos funcionales (I-IV). Los antagonistas de receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán, sitaxentán), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo) y la prostaciclina (epoprostenol, iloprost, teprostinil, beraprost) representan las diferentes clases de fármacos que se usan actualmente en monoterapia y en combinación para el tratamiento de este cuadro (fig. 39-8).

B. Estrategias terapéuticas

1. Terapia básica

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar tienen una circulación pulmonar restringida, por lo que una demanda incrementada de oxígeno podría agravar dicha hipertensión y provocar un fallo cardíaco derecho. Debido a este hecho, estos pacientes deben realizar actividades adecuadas a su capacidad física. Pero, cuando se instaura una hipoxemia crónica, está indicado un suplemento de *oxígeno* con el objeto de mantener una saturación de oxígeno mayor del 90%. Aunque no existen estudios clínicos concluyentes, el uso de **anticoagulantes orales** (con una *International Normalized Ratio* [INR] entre 1,5 y 2,5; v. cap. 45, apartado III, D) se basa en la existencia de factores de riesgo que favorecen la tromboembolia venosa, como insuficiencia cardíaca, sedentarismo y una predisposición trombofílica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha descompensada mejoran notablemente con **diuréticos** que reducen el llenado ventricular derecho. La **digoxina** puede incrementar el gasto cardíaco y disminuir los niveles circulantes de noradrenalina; será más beneficiosa si la hipertensión arterial pulmonar cursa con una fibrilación auricular crónica o intermitente.

2. Prostaciclina y derivados

La prostaciclina intravenosa, **epoprostenol**, mejora la tolerabilidad al ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en un número

Tabla 39-4 Recomendaciones para el uso de hipotensores en situaciones específicas basadas en evidencias de ensayos clínicos

Indicación específica	Fármacos recomendados					
	Diurético	BB	IECA	ARA-II	BCC	ANT-ALDO
Insuficiencia cardíaca	•	•	•	•		•
Antecedentes de infarto de miocardio		•	•			•
Alto riesgo cardiovascular	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Insuficiencia renal crónica			•	•		
Prevención de recidiva de ACVA	•		•			

ACVA: accidente cerebrovascular; ANT-ALDO: antagonista de la aldosterona; ARA-II: antagonista del receptor AT_1 de la angiotensina; BB: β-bloqueante; BCC: bloqueador de los canales de calcio; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina.

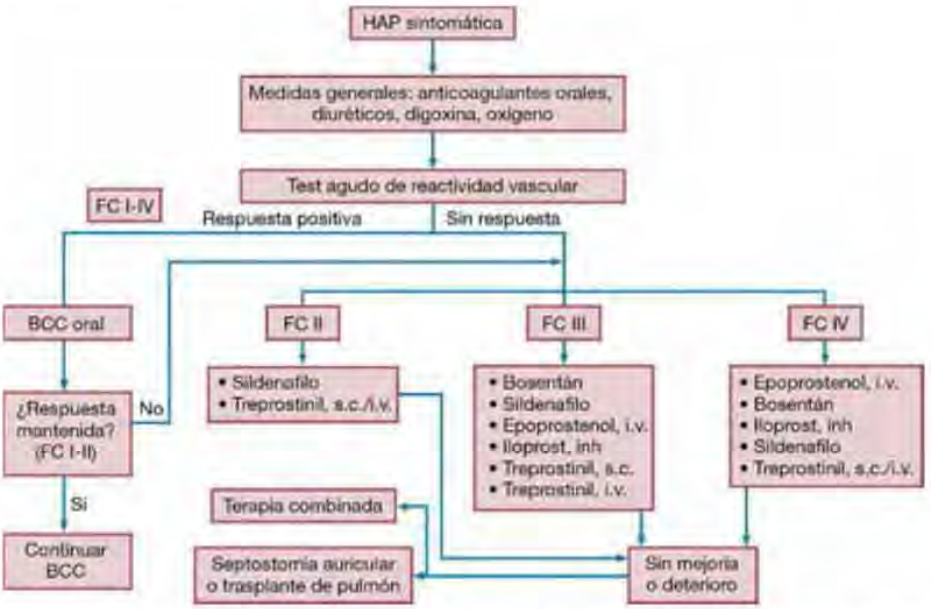


Figura 39-8 Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. BCC: bloqueantes de los canales de calcio; FC I-IV: clases funcionales según la OMS; HAP: hipertensión arterial pulmonar; inh: inhalatoria; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea. *(Tomado de Anderson and Nawarskas, Cardiol Rev, 2010.)*

elevado de pacientes con hipertensión pulmonar primaria, y consigue reducir la necesidad de un trasplante pulmonar. Debe administrarse únicamente en infusión intravenosa continua debido a su corta $t_{1/2}$ (3 min) y a su inactivación a pH bajo. Para su administración crónica, el epoprostenol es infundido por bomba de infusión portátil conectada a la vena subclavia. La dosis óptima depende de cada paciente. Por lo general, se necesitan varios meses para ajustar poco a poco la dosis y obtener eficacia clínica óptima; frecuentemente se sitúa entre 25 y 50 ng/kg/min.

A pesar de mejorar la función clínica en algunos pacientes, la infusión de epoprostenol no es el tratamiento ideal, debido a que no resulta cómoda para el paciente y tiene un coste elevado. Los efectos secundarios comunes son dolor mandibular, congestión facial, jaqueca y diarrea. El principal problema es la infección en la zona de inserción del catéter venoso.

El **teprostinil** es un análogo estable de la prostaciclina que puede ser administrado en infusión subcutánea, con lo que disminuyen algunas de las complicaciones potenciales relacionadas con el catéter venoso central. Existen preparados para administración intravenosa. El **beraprost oral** es el primer análogo de la prostaciclina biológicamente estable y activo por vía oral. Se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanza la concentración máxima a los 30 min y su semivida es de 35 a 40 min. El **iloprost inhalado** es un análogo químicamente estable de la prostaciclina que puede ser administrado por inhalación. Una de sus desventajas es su corta duración de acción, que obliga a inhalar entre 6 y 12 veces al día. Puede producir tos y síntomas relacionados con vasodilatación sistémica. Se han descrito casos de síncope y aún no se ha establecido su eficacia a largo plazo.

3. Antagonistas de los receptores de endotelina

El **bosentán,** antagonista no selectivo del receptor de endotelina (v. cap. 22, apartado I, C, 4), ha sido aprobado como tratamiento por vía oral para pacientes con hipertensión pulmonar primaria de las clases funcionales III y IV de la OMS que no mejoran con las terapias tradicionales. Los efectos de la endotelina 1 están mediados a través de sus receptores ET_A y ET_B. La activación de los receptores ET_A causa vasoconstricción sostenida y proliferación de las células del músculo liso vascular, mientras que los receptores ET_B median el aclaramiento de la endotelina pulmonar e inducen la producción de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales. El bosentán es un antagonista dual (ET_A y ET_B) del receptor de endotelina activo por vía oral. Es metabolizado por el hígado y puede inducir una elevación de las concentraciones de aminotransferasa. Las alteraciones hepáticas parecen ser dependientes de la dosis, y es obligatorio el control mensual de la función hepática y cada 3 meses del hematocrito. Al ser metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4, su asociación con inhibidores de estas isozimas no está recomendada. Si se asocia a sildenafilo, metabolizado por CYP3A4, se incrementan hasta el 50% las concentraciones de bosentán, mientras disminuyen un 50% las de sildenafilo. Finalmente, por incrementar significativamente las concentraciones de bosentán está contraindicada su coadministración con ciclosporina, gliburida o ritonavir. El fármaco está contraindicado en el embarazo debido a su potencial efecto teratogénico, existiendo riesgo de infertilidad en el varón.

El **sitaxentán** y el **ambrisentán** son bloqueadores selectivos del receptor ET_A y son activos por vía oral. Estos fármacos podrían bloquear los efectos vasoconstrictores de los receptores ET_A mientras mantienen los efectos vasodilatadores de los ET_B. En pacientes bajo tratamiento con antagonistas de los receptores ET_A se han descrito casos de hepatitis aguda, lo que obliga a controlar la función hepática.

4. Otras terapias

4.1. Óxido nítrico

Si en la hipertensión arterial pulmonar existe un defecto en la producción de óxido nítrico y, por tanto, una menor vasodilatación, este agente ha sido considerado como una terapia potencial en esta enfermedad. En la especie humana, la inhalación aguda de óxido nítrico tiene efectos vasodilatadores pulmonares específicos. Algunos estudios sugieren, además, que la administración con L-arginina, el sustrato de la enzima óxido nítrico sintetasa, reduce la presión en la arteria pulmonar y aumenta la tolerabilidad al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar.

4.2. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Dos características importantes patológicas de la hipertensión arterial pulmonar son la disminución de la producción de óxido nítrico endotelial y el aumento de la expresión y actividad de la 5-fosfodiesterasa en el músculo liso de la arteria pulmonar y en las células del miocardio ventricular derecho. El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa soluble, que estimula la producción de GMPc, y la 5-fosfodiesterasa hidroliza al GMPc. La disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento de la actividad de la 5-fosfodiesterasa disminuyen los niveles de GMPc, lo que, a su vez, aumenta el calcio y potasio intracelular, promoviendo vasoconstricción, proliferación de células de músculo liso y resistencia a la apoptosis.

Mediante la inhibición de la hidrólisis del GMPc, los inhibidores de 5-fosfodiesterasa **sildenafilo, taladafilo y vardenafilo** (este último aún no aprobado por la FDA para este uso) aumentan sus niveles, con los consiguientes efectos vasodilatadores, antiproliferativos y proapoptósicos, que pueden invertir el remodelado de la arteria pulmonar (v. cap. 21, apartado II, 6.3). La 5-fosfodiesterasa se expresa a niveles mínimos en los vasos sistémicos, distintos de la circulación del pene, permitiendo la selectividad relativa de estos fármacos a la circulación pulmonar. Además, existen datos que indican que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa pueden aumentar directamente la contractilidad del ventrículo derecho a través de la inhibición mediada por el GMPc de la 3-fosfodiesterasa. Por lo tanto, el efecto combinado de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa en el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar es aumentar el inotropismo del ventrículo derecho y disminuir la poscarga del ventrículo derecho.

Los efectos adversos son similares para sildenafilo y taladafilo, destacando dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda y extremidades, sofocos, epistaxis, diarrea, mialgia, pirexia, insomnio y edema. Su uso se asocia con alteraciones visuales debidas, al parecer, a la inhibición de la 6-fosfodiesterasa de la retina. Se ha descrito, además, la aparición de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica con pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. En ocasiones aparece también una pérdida de la audición. Una de las principales preocupaciones de seguridad del uso de estos fármacos es el riesgo de hipotensión. Debido a su metabolismo hepático por CYP450, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa están sujetos a interacciones farmacológicas por fármacos que inhiban o induzcan esas isoenzimas. La dosis de sildenafilo ($t_{1/2}$ = 4 h) es de 20 mg/3 veces/día, y la de tadalafilo ($t_{1/2}$ =15 h), de 40 mg/día. La dosis de taladafilo debe reducirse a la mitad con ClCr entre 31-80 mL/min, y evitarlo con ClCr < 30mL/min o en hemodiálisis.

4.3. Terapia combinada

La combinación de fármacos que actúan por diferentes mecanismos puede maximizar sus beneficios clínicos. La terapia adyuvante con sildenafilo o bosentán ha producido mejorías importantes en algunos pacientes que recibían análogos de prostaciclina por vía oral, inhalatoria o intravenosa.

III. Farmacología de la insuficiencia vascular periférica

La farmacología de la enfermedad vascular periférica está dirigida a prevenir, suprimir o restituir en lo posible las obstrucciones de la luz vascular, con el fin de evitar o aliviar las lesiones reversibles originadas en el correspondiente órgano tributario. Entre las arteriopatías *orgánicas oclusivas,* destacan, sobre todo, la arterioesclerosis obliterante y la oclusión arterial aguda por embolia arterial, y son menos frecuentes la tromboangitis obliterante y otras arteritis. Entre las vasculopatías *funcionales* destacan la enfermedad y el síndrome de Raynaud, la acrocianosis, la *livedo reticularis,* el eritema pernio y el pie de trinchera.

Dentro de la *enfermedad arterioesclerótica,* destacan: el territorio *miocárdico,* cuya farmacología se expone en el capítulo 40, las oclusiones vasculares de las extremidades que provocan el cuadro de la *claudicación intermitente,* los accidentes cerebrovasculares agudos que ocasionan fenómenos de *isquemia* e *infarto cerebrales,* y la *enfermedad cerebrovascular crónica,* que forma un conjunto de cuadros clínicos de evolución crónica, diferenciable tanto del envejecimiento neuronal fisiológico como de las demencias (v. cap. 34).

El tratamiento de la enfermedad arterioesclerótica exige un abordaje polivalente en que los fármacos forman solo un componente, a veces el menos importante. Se requieren medidas higiénicas de ejercicio físico, alimentación correcta, abstención de tabaco, control de enfermedades predisponentes (hipertensión, diabetes, hiperlipemias, etc.). En cuanto a los fármacos, será preciso utilizar los fármacos pertinentes según la enfermedad de base: antihipertensores, hipolipemiantes, antidiabéticos. Una vez establecida la enfermedad obstructiva, su tratamiento de elección es el quirúrgico, pero de manera complementaria se recurre a otras medidas farmacológicas cuya eficacia es, con frecuencia, muy discutible. Unas veces se utilizan como única solución terapéutica, otras como complemento de la acción quirúrgica para prevenir la recaída. Los fármacos utilizados son los *antiagregantes plaquetarios* y *anticoagulantes orales,* que se estudian en el capítulo 45, los *vasodilatadores* y los *hemorreológicos.*

Las vasculopatías funcionales requieren una terapia vasodilatadora que puede ser de acción miotropa directa o por reducción del tono constrictor adrenérgico (bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas del calcio).

Los **bloqueadores de los canales de calcio** son tratados ampliamente en el capítulo 37 y su eficacia en la isquemia coronaria se explica en el capítulo 40. En la *enfermedad de Raynaud,* los antagonistas del calcio suprimen o reducen la frecuencia e intensidad del vasoespasmo digital, mejoran los síntomas y aceleran la cicatrización de las úlceras digitales. En el momento actual se consideran fármacos de elección y su eficacia es mayor en la enfermedad de origen idiopático que en otras formas asociadas a colagenosis (fenómeno de Raynaud), probablemente porque en estas la gravedad del vasoespasmo y la presencia de lesiones fijas de las arterias digitales podrían contrarrestar la vasodilatación inducida por el antagonista, algo que no sucede en los pacientes con enfermedad de Raynaud propiamente dicha. En cuanto a la dosificación, consúltese el capítulo 37. Aunque la mayor experiencia almacenada ha sido con el **nifedipino,** otros antagonistas son igualmente útiles. Cuando el espasmo vascular queda restringido al territorio vertebrobasilar (migraña de Bickerstaff), el fármaco profiláctico de elección es el **nimodipino,** en dosis de 10 mg, dos o tres veces al día.

El **iloprost** es un derivado sintético carbaciclínico de la prostaciclina que mantiene las principales acciones de esta, pero es más estable y, por lo tanto, su acción es más duradera (v. cap. 21). Inhibe intensamente la agregación plaquetaria provocada por diversos agentes (v. cap. 46), tiene cierta actividad fibrinolítica y produce intensa vasodilatación arterial; la relación de potencia antiagregante/vasodilatadora es 2,7/1 *in vivo.* Reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial media, con ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Aumenta el flujo renal e, independientemente de este efecto, tiene actividad natriurética. Muestra también cierta actividad citoprotectora, que podría ser útil para contrarrestar la lesión tisular posreperfusión. Su biodisponibilidad es inferior al 20%, se metaboliza por oxidación, tiene una eliminación bifásica y su semivida de eliminación es de unos 30 min. Muestra su máxima eficacia en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica: fenómeno de Raynaud, isquemia por ateroesclerosis obliterante, angiopatía diabética y tromboangitis obliterante. La administración es intermitente: hasta 2 ng/kg/min durante 5-12 h durante 3-6 días en un fenómeno de Raynaud persistente, hasta 14-28 días en alteraciones más graves. En pacientes a los que no ha sido posible practicar la revascularización quirúrgica, el iloprost ha sido uno de los escasos remedios terapéuticos. Se ha utilizado también para reducir el gasto plaquetario por agregación durante la circulación extracorpórea.

Puede producir trastornos vasculares (sofocos, cefalea e hipotensión) y reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea). La hipotensión es dependiente de la dosis.

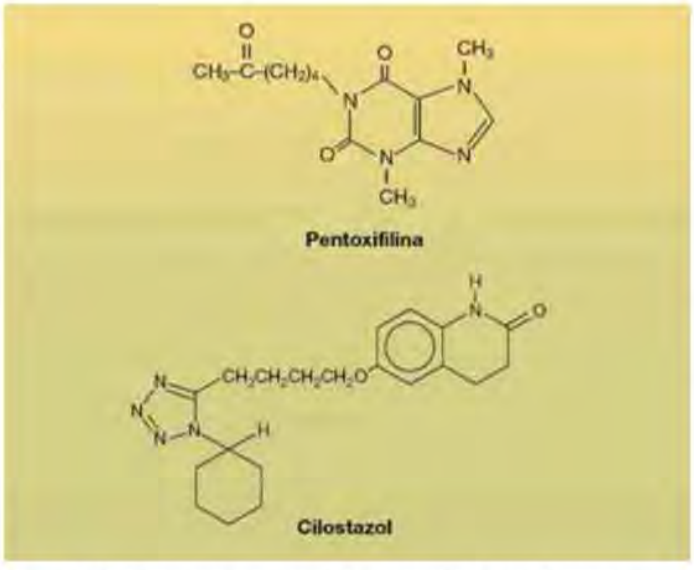


Figura 39-9 Estructura química de la pentoxifilina y el cilostazol.

La **pentoxifilina** es un derivado de las xantinas: 1-(5-oxohexil)-teobromina (fig. 39-9). Su mecanismo de acción se ha centrado en la acción hemorreológica: reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez, por facilitar la deformabilidad de la membrana de los hematíes y reducir su capacidad de agregación. La pentoxifilina se fija con cierta intensidad a los hematíes, donde quizá modifique su función, aumentando el ATP endógeno y reduciendo la pérdida de K^+, que, a veces, aparece en situaciones de hipoxia. Se ha observado también cierta capacidad antiagregante plaquetaria, que puede estar relacionada con su capacidad para aumentar el AMPc plaquetario y favorecer la formación de PGI_2 en la pared vascular y una pequeña reducción del fibrinógeno plasmático; estos dos efectos también podrían contribuir a la acción hemorreológica. Se absorbe con rapidez por vía oral y se distribuye ampliamente por los tejidos; la comida interfiere en su absorción. Es metabolizada por completo en los hematíes y en el hígado en diversos metabolitos que se eliminan por el riñón. La semivida es de 1-1,5 h. Existen también preparados orales de liberación retardada.

En las vasculopatías de las extremidades, su acción se objetiva por el aumento moderado de la tolerancia al ejercicio en enfermos con claudicación intermitente, pero su eficacia es muy discutible; de hecho, este aumento es inferior al que se puede conseguir con un entrenamiento físico correcto. En cualquier caso, cuando es posible, el tratamiento de elección es el quirúrgico. La dosis es de 400 mg por vía oral, 2-3 veces al día. La eficacia de la terapia puede tardar varias semanas en ser objetivada. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, mareo, vértigo y cefaleas, en general moderadas.

El **cilostazol** es un derivado 2-oxo-quinolínico (v. fig. 39-9) que inhibe poderosamente la isoforma 3A de la fosfodiesterasa, presente en el sistema cardiovascular (IC_{50}: 0,2 μM); en consecuencia, incrementa los niveles intracelulares de AMPc. Además, inhibe la captación de adenosina, lo que puede contribuir también a dicho incremento. Como resultado, el cilostazol inhibe la agregación plaquetaria, ejerce una cierta acción antitrombótica, relaja el músculo liso vascular provocando vasodilatación, y se ha observado *in vitro* que puede inhibir la mitogénesis y la migración de células musculares lisas de los vasos. En el corazón provoca efectos cronotrópicos e inotropos positivos. Puede reducir los triglicéridos e incrementar ligeramente el colesterol HDL. El efecto clínico más constante ha sido el incremento del tiempo transcurrido hasta aparecer la claudicación intermitente, por ejemplo, en diabéticos. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3,5 h; es metabolizado de manera completa en el hígado por el sistema de citocromo P450, y puede provocar interacciones con el omeprazol y la eritromicina. La semivida de eliminación es de unas 10 h. Puede producir una ligera hipotensión arterial y taquicardia; se ha descrito algún caso de arritmia ventricular, si bien en otras ocasiones ha ejercido efectos antiarrítmicos (enfermedad de Brugada). La dosis es de 50-100 mg cada 12-24 h. Mejora los síntomas objetivos y subjetivos de la claudicación intermitente de origen diverso.

IV. Farmacología de la angiogénesis

En el capítulo 22 (apartado III) se explica ampliamente la naturaleza de la angiogénesis frente a la vasculogénesis, y el papel que desempeña en la edad adulta, en la que los nuevos vasos se forman solamente por angiogénesis. Así ocurre en los procesos fisiológicos, como son los propios del ciclo reproductivo femenino, el crecimiento del cabello o la cicatrización de las heridas. Pero ocurre igualmente en procesos patológicos, como el crecimiento de tumores, psoriasis, artritis reumatoide y en la degeneración macular relacionada con la edad y las retinopatías proliferativas (p. ej., retinopatía diabética). En estas situaciones se plantea la posibilidad de actuar farmacológicamente (v. cap. 22).

BIBLIOGRAFÍA

Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary Arterial Hypertension. Cardiol Rev 2010;18:148-62.

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006;47:296-8.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. N Engl J Med 1997;336:1117-24.

Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2009;361:1864-71.

Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. Hypertension 2012;60:898-905.

Barrios V, Escobar C. Aliskiren in the management of hypertension. Am J Cardiovasc Drugs 2010;10(6):349-58.

Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest 2012;142:448-56.

Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, García-Torres C, Ridao M, Peiró S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. J Hypertens 2012;30:168-76.

Chobanian AV. The hypertension paradox - More uncontrolled disease despite improved therapy. N Engl J Med 2009;3(61):878-87.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.

DiNicolantonio JJ, Hackam DG. Carvedilol: a third-generation β-blocker should be a first-choice β-blocker. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012;10:13-25.

Duggan ST, Chwieduk CM, Curran MP. Aliskiren: a review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension. Drugs 2010;70:2011-49.

Duprez DA. Pharmacological interventions for peripheral artery disease. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1465-2177.

Eladari D, Hübner A. Novel mechanisms for NaCl reabsorption in the collecting duct. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011;20:506-11.

Elliot WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. J Clin Hypertens 2011;13(9):687-9.

Ferrario CM. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. Hypertension 2010;55[part 2]:445-52.

Jadhav M, Yeola C, Zope G, Nabar A. Aliskiren, the first direct renin inhibitor for treatment of hypertension: the path of its development. J Postgrad Med 2012;58:32-8.

Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. Lancet 2006;367:168-76.

Kaplan NM. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: a tale of tortoises and a hare. Hypertension 2011;58:994-5.

Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. Br J Clin Pharmacol 2011;72:394-401.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J Hypertens 2007;25:1105-87.

Matthew RW, Agarwal R. Thiazide and thiazide-like diuretics perspectives on individualization of drug and dose based on therapeutic index. Hypertension 2012;59:1089-90.

Mitchell HC, Graham RM, Pettinger WA. Renal function during long-term treatment of hypertension with minoxidil: comparison of benign and malignant hypertension. Ann Intern Med 1980;93:676-81.

Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. Biochem Biophys Res Commun 2006;350:1026-31.

Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: selective I(1)-imidazoline receptors activation. Cardiovasc Ther 2012;30:209-16.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, (the ALTITUDE Investigators. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Eng J Med 2012;. Nov 3 (Epub ahead of print).

Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension 2012;59:1104-9.

Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension 2012;59:1110-7.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group. N Engl J Med 2001;344:3-10.

Savoia C, Touyz RM, Volpe M, Schiffrin EL. Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients. Hypertension 2007;49:341-6.

Savoia C, Volpe M. Angiotensin receptor modulation and cardiovascular remodeling. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12:381-4.

Schmieder RE, Ruilope LM, Barnett AH. Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand. J Nephrol 2011;24:569-80.

Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens 2011;13:639-43.

Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. Lancet 2006;368:1449-56.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? Rev Esp Cardiol. 2006;6(Supl C):10C-24C.

Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. J Clin Hypertens. 2011;13:658-61.

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-25.

Wang L, Zhao JW, Liu B, Shi D, Zou Z, Shi XY. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:335-44.

Wile D. Diuretics: a review. Ann Clin Biochem 2012;49:419-31.

Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. β-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012;.

Capítulo **40**

Fármacos antianginosos

J.M. Baeyens

I. Principios generales

1. Definición y clasificación de la angina de pecho. Objetivos del tratamiento

Una de las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados es la cardiopatía isquémica ocasionada por un déficit de riego sanguíneo coronario. La principal manifestación sintomática de esta patología es la *angina de pecho;* otras manifestaciones clínicas son el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita. La angina de pecho se caracteriza por un malestar o dolor retroesternal intenso y de carácter compresivo, que a menudo irradia al hombro izquierdo y a la superficie flexora del brazo izquierdo o a otras localizaciones. La Sociedad Española de Cardiología, atendiendo a la forma de presentación clínica, ha clasificado a la angina de pecho en tres grupos:

a) *Angina de esfuerzo.* El dolor se desencadena por ejercicios físicos, emociones u otras circunstancias que aumentan la demanda de oxígeno por el miocardio. Se diferencian cuatro grados progresivamente crecientes de gravedad, según que el esfuerzo desencadenante sea desde extenuante (grado I) hasta mínimo (grado IV). Suele deberse a una ateroesclerosis coronaria oclusiva.

b) *Angina de reposo.* Ocurre de forma espontánea, sin relación con esfuerzos. Aparentemente se debe a un vasoespasmo coronario que reduce el aporte de oxígeno al miocardio. Una forma especial de angina de reposo es la angina variante o de Prinzmetal, que se caracteriza por una elevación transitoria del segmento ST del electrocardiograma (ECG) durante la crisis.

c) *Angina mixta.* Coexisten la angina de esfuerzo y la de reposo sin predominio claro de ninguna de ellas.

Según su forma evolutiva, se puede diferenciar entre angina estable e inestable. La *angina estable* es aquella cuyas características clínicas no han variado en el último mes; suele tratarse de una angina de esfuerzo de larga evolución. La *angina inestable* ha aparecido o empeorado considerablemente en los últimos 30 días, se presenta en reposo o tiene una duración prolongada (20 min o más). Por lo general, se debe a un empeoramiento agudo de la irrigación cardíaca por rotura parcial de una placa ateromatosa con trombosis coronaria incompleta, aunque también puede deberse a vasoespasmo u otras causas. El término *inestable* indica que la evolución del paciente es imprevisible, pero no necesariamente desfavorable; no obstante, su pronóstico suele ser peor que el de la angina estable y generalmente requiere tratamiento hospitalario. Una entidad clínica que comparte su fisiopatología y abordaje terapéutico con la angina inestable, aunque la gravedad de la isquemia miocárdica es mayor, es el *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.*

El objetivo del tratamiento de la angina de pecho es conseguir una mejoría tanto de la calidad de vida, reduciendo la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas anginosos, como del pronóstico vital de los pacientes, reduciendo la mortalidad y los acontecimientos cardiovasculares. La mayoría de los fármacos antianginosos solo consiguen una mejoría sintomática, por lo que es necesario asociar otros fármacos (antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina) e introducir cambios en el estilo de vida para mejorar el pronóstico vital (v. apartado VI).

2. Fisiopatología de la angina de pecho

En condiciones basales, el corazón extrae gran parte (65-75%) del oxígeno contenido en la sangre coronaria que lo irriga. Cuando aumenta el trabajo cardíaco, se incrementan los requerimientos miocárdicos de oxígeno, los cuales no pueden satisfacerse exclusivamente por una extracción adicional del oxígeno sanguíneo, por lo que es preciso aumentar el riego coronario. En un individuo sano, el flujo sanguíneo coronario se incrementa de cuatro a seis veces si es necesario; por ello, tanto en condiciones basales como cuando aumenta el trabajo cardíaco, hay un perfecto equilibrio entre la demanda de oxígeno por el miocardio y el aporte de este gas por la circulación coronaria. Sin embargo, en los individuos sanos, el riego sanguíneo de las distintas regiones cardíacas es heterogéneo y, en comparación, existe una irrigación menor de la región subendocárdica que de la subepicárdica. Esto se debe a que durante la sístole todo el músculo cardíaco se contrae hacia el centro del ventrículo, lo que genera un gradiente de presión intramiocárdica. Así, la presión en el área subendocárdica es mucho mayor que en la región subepicárdica y el flujo sanguíneo coronario en los vasos transmurales y subendocárdicos es mínimo. Para compensar esta relativa isquemia subendocárdica causada por la contracción cardíaca, durante la diástole se pone en marcha un mecanismo autorregulador que favorece una vasodilatación coronaria subendocárdica y genera mayor aporte sanguíneo a esta zona que a la subepicárdica. En cualquier caso, a pesar de este mecanismo compensador, los aumentos de la demanda o las disminuciones de la oferta de oxígeno al corazón podrán causar alteraciones isquémicas más fácilmente y en mayor medida en la zona subendocárdica.

En el ataque anginoso se produce una isquemia miocárdica transitoria como consecuencia de un *desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno cardíacos* (fig. 40-1). Este desequilibrio se debe, fundamentalmente, a una disminución patológica de la oferta debida a alteraciones graves en la circulación coronaria. La causa más frecuente de disminución de riego sanguíneo coronario es la ateroesclerosis. Las placas ateromatosas, al obstruir la circulación, impiden que se produzca un aumento de riego coronario suficiente para compensar los mayores requerimientos ocasionados por situaciones de esfuerzo. Más raramente, el riego sanguíneo miocárdico se ve reducido por vasoespasmos coronarios que pueden provocar ataques anginosos en situaciones de reposo. En determinados individuos, la ateroesclerosis y el vasoespasmo coexisten en la génesis del ataque anginoso. Un factor etiopatogénico adicional en los pacientes con angina inestable es la

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

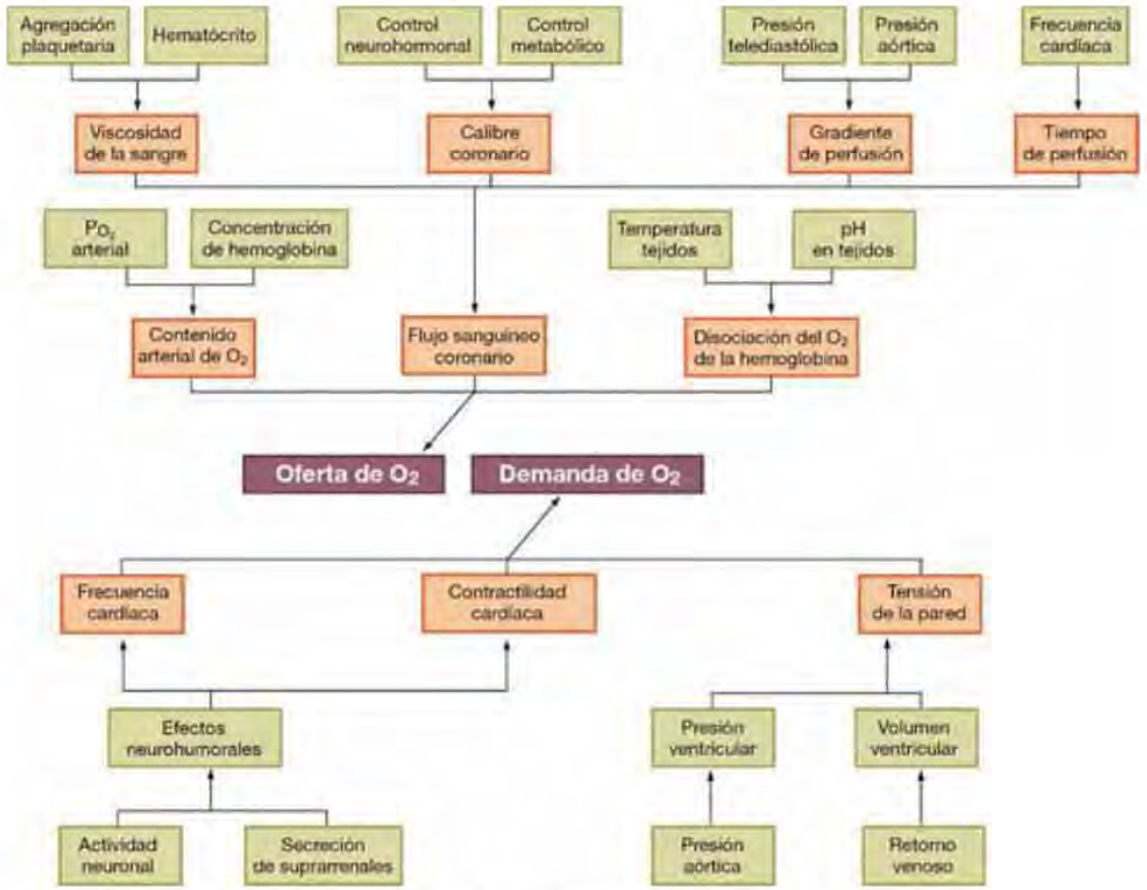


Figura 40-1 Factores que influyen en la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio.

trombosis coronaria que disminuye el aporte de sangre y, por lo tanto, de oxígeno al miocardio.

El desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno cardíacas tiene importantes consecuencias sobre el metabolismo mitocondrial que genera la energía necesaria para mantener la contractilidad cardíaca. En condiciones aerobias, el 60-90% de la energía, trifosfato de adenosina (ATP), producida en las mitocondrias del corazón normal se debe al metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y el 10-40% restante al metabolismo aeróbico de glucosa y lactato. En condiciones de isquemia miocárdica, la oxidación de los ácidos grasos sigue siendo la fuente principal de energía, lo que puede ejercer efectos perjudiciales sobre el miocardio, ya que: *a)* requiere más oxígeno que la oxidación de la glucosa para generar la misma cantidad de ATP; *b)* reduce la oxidación de la glucosa al competir por los mismos sustratos, y *c)* aumenta la glucólisis anaerobia, la producción de lactato y de protones en las células isquémicas reduciendo el pH intracelular; esta acidosis altera la homeostasis del calcio en el cardiomiocito y su capacidad contráctil.

3. Mecanismos fundamentales de la acción antianginosa de los fármacos

Los fármacos antianginosos carecen de actividad antiálgica propiamente dicha, pero suprimen el dolor anginoso ya establecido y/o previenen la aparición de las crisis anginosas porque *restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio* (v. fig. 40-1). Esto se debe a la capacidad de los fármacos para modificar uno o varios de los factores hemodinámicos que controlan dicho equilibrio.

La demanda de oxígeno miocárdica es directamente proporcional a la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y la tensión de la pared ventricular durante la sístole (v. fig. 40-1). A su vez, los valores de estas variables dependen de factores neurohumorales (principalmente, el tono simpático cardíaco) y de la cuantía del retorno venoso y de la presión arterial. Por lo tanto, los fármacos que reduzcan los valores de frecuencia y contractilidad cardíacas, el retorno venoso y la presión arterial podrán *disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio.*

La oferta de oxígeno al miocardio depende del contenido arterial de oxígeno, de su capacidad para disociarse de la hemoglobina y del flujo sanguíneo coronario (v. fig. 40-1). Este último está determinado fundamentalmente por el calibre coronario, la viscosidad sanguínea, el tiempo de perfusión endocárdica (que depende de la frecuencia cardíaca y, en particular, de la duración de la diástole, ya que la compresión de los vasos intramurales y del plexo subendocárdico durante la sístole reduce el flujo transmural coronario) y el gradiente de perfusión coronario (determinado por la diferencia entre la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión diastólica aórtica). Los fármacos antianginosos podrán *aumentar la oferta de oxígeno al miocardio* al inhibir el vasoespasmo coronario, incrementar la duración de la diástole (y, por lo tanto, la distribución transmural de flujo coronario) y/o reducir la presión telediastólica ventricular, con el consiguiente aumento del gradiente de perfusión.

Los principales grupos de fármacos antianginosos son los nitratos, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio. Todos ellos son capaces de reducir el consumo miocárdico de oxígeno o aumentar su aporte por distintos mecanismos (tabla 40-1). Otros antianginosos, como la ivabradina y algunos análogos de los nitratos (nicorandil), actúan por mecanismos semejantes. Así, el menor consumo de oxígeno puede conseguirse disminuyendo el retorno venoso (nitratos, nicorandil) o reduciendo la frecuencia y la contractilidad cardíacas (β-bloqueantes, algunos antagonistas del calcio, ivabradina). Muchos antianginosos también impiden el vasoespasmo coronario (antagonistas del calcio, nitratos, nicorandil) y, consecuentemente, aumentan el aporte de oxígeno al miocardio (v. tabla 40-1).

Tabla 40-1 Efectos de los principales fármacos antianginosos que contribuyen a su utilidad terapéutica en la angina de pecho

Antianginoso	Consumo de oxígeno				Aporte de oxígeno		
	Presión arterial	Retorno venoso	Frecuencia cardíaca	Contractilidad	Flujo coronario		Vasoespasmo coronario
					Total	Área isquémica	
Nitratos	= ↓	↓↓	= ↑	= ↑	= ↑	↑	↓
β-bloqueantes	= ↓	= ↑	↓↓	↓↓	= ↓	↓ = ↑	= ↑
Antagonistas del calcio	= ↓	= ↓	↓ = ↑	= ↓	↑		↓↓

Algunos de los nuevos antianginosos tienen pocos o nulos efectos hemodinámicos. Actúan inhibiendo parcialmente la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (trimetazidina) o normalizando la homeostasis del calcio en el cardiomiocito (ranolazina), al bloquear determinadas corrientes iónicas que indirectamente generan una sobrecarga de calcio y aumentan la tensión de la pared ventricular.

II. Nitratos

1. Características químicas

Los nitratos más utilizados clínicamente son: **trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida.** Todos ellos contienen en su estructura química uno o más ésteres del ácido nítrico (C-O-NO_2) que son esenciales para el efecto antianginoso (fig. 40-2).

2. Efectos farmacológicos

2.1. Efectos vasculares

La vasodilatación es el efecto más importante de los nitratos, por acción directa e inmediata sobre el territorio vascular, fácilmente evidenciable con las dosis terapéuticas. Los nitratos dilatan venas, arterias y arteriolas de un modo desigual, predominando la venodilatación con dosis bajas.

Dosis pequeñas causan importante venodilatación que origina una redistribución del volumen circulante desde el corazón y los pulmones hacia las piernas y las áreas esplácnica y mesentérica. Dosis de nitratos ligeramente mayores aumentan el diámetro y la conductancia arterial, que permite al ventrículo izquierdo una eyección sanguínea más eficiente. La dilatación de las arteriolas o los vasos de resistencia requiere dosis todavía más elevadas y causa disminución de la resistencia vascular periférica y coronaria.

Dosis de nitratos que no alteran la presión arterial sistémica producen, a menudo, reducción de la resistencia pulmonar, dilatación arteriolar en la cara y el cuello con rubor, y cefalea debida a dilatación de los vasos arteriales meníngeos. Dosis elevadas pueden ocasionar hipotensión arterial con palidez, mareos y activación de una respuesta simpática compensatoria. Las grandes dosis pueden provocar tal grado de disminución de la presión arterial diastólica que la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca compensatorias agraven o incluso desencadenen el ataque de angina.

Se considera que los nitratos y otras sustancias que contienen óxido de nitrógeno (como nicorandil [v. apartado II, 8] y el vasodilatador nitroprusiato [v. caps. 36 y 39]) relajan la musculatura lisa vascular mediante la estimulación de la guanilil ciclasa soluble o citosólica, la cual favorece la formación de GMPc intracelular y la activación de una proteincinasa dependiente del GMPc (PKG) que fosforila diversas proteínas. El resultado final es la reducción en la concentración de calcio citosólico y vasodilatación por desfosforilación de la cadena ligera de la miosina (fig. 40-3). El mecanismo molecular exacto por el que los nitratos activan la guanilil ciclasa no es perfectamente conocido; se ha propuesto que liberarían intracelularmente óxido nítrico (NO), el cual, por sí mismo o tras combinarse con compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (-SH) y formar S-nitrosotioles (R-SNO), estimularía la guanilil ciclasa (v. fig. 40-3).

2.2. Otros efectos

Los nitratos relajan casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo: la musculatura bronquial, del aparato gastrointestinal, del tracto biliar, los uréteres y el útero. La intensidad de estos efectos es imprevisible, y su aplicabilidad terapéutica, escasa. En ocasiones se han empleado para tratar espasmos esofágicos o del esfínter de Oddi.

3. Mecanismo de la acción antianginosa

La actividad antianginosa de los nitratos en la *angina típica* o *de esfuerzo* depende en gran medida de su capacidad para reducir

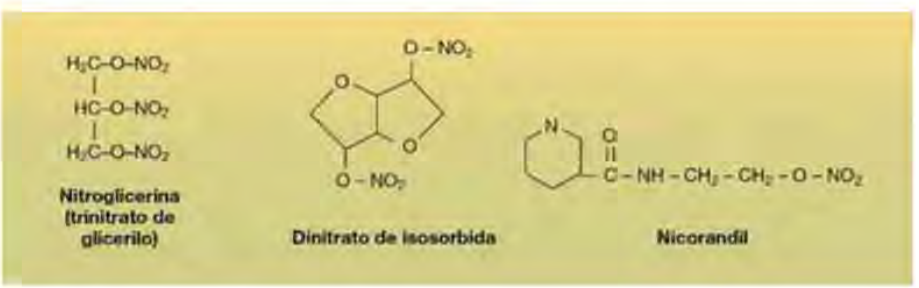


Figura 40-2 Estructura química de nitratos y nicorandil.

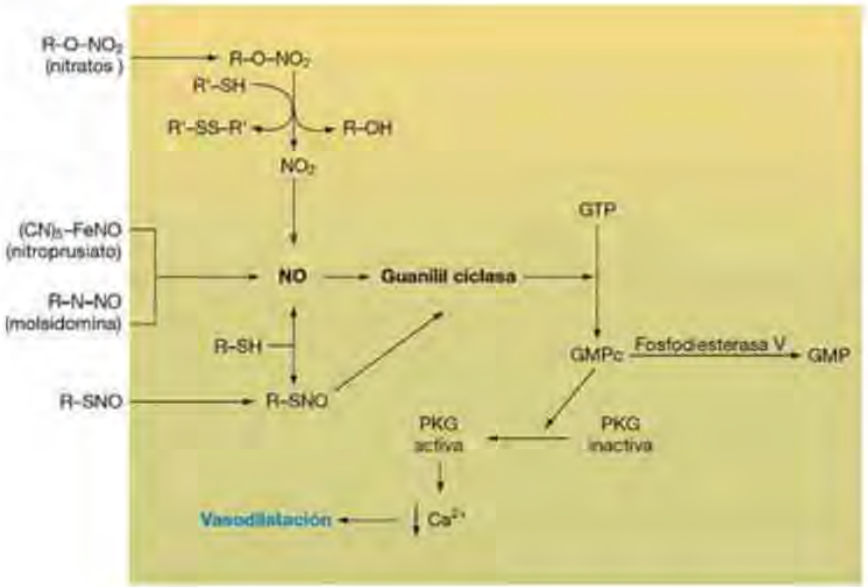


Figura 40-3 Mecanismo propuesto para explicar la relajación del músculo liso por diversos fármacos que contienen óxido nítrico (NO) en su molécula. Las sustancias lipófilas atraviesan la membrana celular y liberan NO, directamente o a través de pasos intermedios. En el caso de los nitratos orgánicos, estos pasos intermedios requieren grupos sulfhidrilo (R-SH) intracelulares. El NO y/o los nitrosotioles (R-SNO) formados a sus expensas activan la guanilil ciclasa soluble, aumentando la concentración de GMP cíclico intracelular (GMPc). El GMPc puede activar una proteincinasa dependiente de GMPc (PKG) o inactivarse (formando GMP) por acción de la fosfodiesterasa V. Mediante acciones no bien caracterizadas, la PKG activada favorece la disminución de la concentración de Ca^{++} intracelular y la relajación de la musculatura lisa vascular y de otras localizaciones.

la demanda de oxígeno por el miocardio, mediante los efectos sobre la circulación sistémica que disminuyen la precarga y la poscarga. La intensa venodilatación que originan los nitratos produce una reducción del retorno venoso y de la presión y del volumen telediastólicos ventriculares, con la consiguiente disminución de la precarga. Además, la vasodilatación arterial disminuye la tensión sistólica de la pared ventricular y la poscarga.

Los nitratos no aumentan el flujo coronario total en los pacientes con angina de esfuerzo, pero pueden redistribuir el flujo sanguíneo cardíaco desde la zona subepicárdica a la subendocárdica, con el consiguiente aumento de oxigenación del territorio subendocárdico isquémico. Los factores hemodinámicos responsables de estos hechos no son totalmente conocidos, aunque se ha demostrado la participación de la dilatación de los vasos colaterales epicárdicos e intramurales, el aumento del gradiente de presión para la perfusión a través de la pared ventricular (ocasionado por la disminución de las presiones telediastólica y sistólica ventriculares) y la recuperación del mecanismo de autorregulación anteriormente expuesto (v. apartado I, 2).

En la *angina causada por vasoespasmo coronario*, la actividad vasodilatadora directa de los nitratos probablemente representa el mecanismo más importante de su acción antianginosa, pues permite normalizar el aporte de oxígeno disminuido. No obstante, la disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio también desempeña un papel relevante.

Independientemente del tipo de angina, las consecuencias finales de la acción de los nitratos son la disminución o abolición del dolor anginoso ya instaurado y el aumento del tiempo de ejercicio o grado de estrés soportado sin que aparezcan dolor o signos de isquemia miocárdica en el electrocardiograma (ECG).

4. Características farmacocinéticas

a) *Trinitrato de glicerilo (nitroglicerina).* Se absorbe fácilmente por la mucosa sublingual, el tubo gastrointestinal y la piel, pero su aclaramiento es muy rápido, por lo que la $t_{1/2}$ de eliminación es de 2-3 min. El rápido aclaramiento se debe al intenso metabolismo hepático por la glutatión-nitrato reductasa y elevada acumulación del fármaco en el tejido vascular, donde también se metaboliza. Los metabolitos resultantes, 1,2-glicerildinitrato y 1,3-glicerildinitrato, son menos activos que el producto original y se convierten en mononitratos, que se eliminan como glucuronoconjugados por vía renal. Para una misma dosis, vía de administración y forma farmacéutica, existe gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas, en el tiempo necesario para el comienzo de la acción y en su duración (tabla 40-2), por lo que es muy importante individualizar el tratamiento. Cuando se requiere un efecto inmediato, es más útil la administración sublingual, pero la duración de su acción es corta. Para una acción prolongada se recurre a los parches transdérmicos o la infusión intravenosa continua en ciertas circunstancias (angina inestable, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva). No obstante, estas formas de administración prolongada pueden ocasionar una acusada tolerancia al efecto del fármaco (v. apartado VI).

b) *Dinitrato de isosorbida.* Se absorbe fácilmente tras administración sublingual y oral, pero su biodisponibilidad es baja, pues sufre metabolización hepática y vascular. Tanto sus concentraciones plasmáticas como la duración de sus efectos muestran variabilidad interindividual (v. tabla 40-2). La $t_{1/2}$ plasmática es más prolongada que la de la nitroglicerina y parece aumentar tras la administración repetida, aunque la intensidad de los efectos puede disminuir por desarrollarse tolerancia. Origina dos metabolitos activos, 2 y 5-mononitrato de isosorbida, que se eliminan más lentamente y son responsables en parte de la actividad del producto original.

c) *5-Mononitrato de isosorbida.* Su biodisponibilidad oral es cercana al 100% y la variabilidad interindividual de sus parámetros farmacocinéticos es pequeña. Se metaboliza en el hígado mediante reacciones de desnitración y glucuronoconjugación, siendo los metabolitos inactivos. El 95% de la dosis se excreta por vía renal en forma de metabolitos. La $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de 4-5 h (v. tabla 40-2).

5. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría se deben a su capacidad vasodilatadora. La cefalea es la más común, sobre todo al comienzo del tratamiento, disminuyendo tras unos días de terapia continuada, aunque a veces puede obligar

Tabla 40-2 Principales características de la acción antianginosa de los nitratos

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$	Comienzo de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de acción	Dosis recomendada habitual
Nitroglicerina						
Intravenosa	100	2-3 min	<1			5-200 µg/min
Sublingual	30-40		2-5	4-8	10-30 min	0,4-0,8 mg
Parche transdérmico	75-90		30-60	60-180	12-24 h	5-15 mg/24 h[a]
Dinitrato de isosorbida						
Sublingual	30-60	30-50 min	5-20	15-60	45-120 min	2,5-10 mg
Oral	20-25	1-10 h[b]	15-45	45-120	2-8 h	10-60 mg/8-12 h[c]
5-Mononitrato de isosorbida						
Oral	90-100	4-5 h	15-45	60-120	4-10 h	20-40 mg/8-12 h
Oral *retard*	90-100		60-90	180-240	10-14 h	40-120 mg/24 h

[a]El parche solo se mantiene aplicado sobre la piel durante 12-16 h cada día para minimizar el desarrollo de tolerancia.
[b]Los valores más elevados se obtienen tras administración crónica.
[c]Las dosis y los intervalos se refieren a los preparados de liberación prolongada.

a disminuir la dosis o administrar analgésicos menores. También es común la hipotensión ortostática, que ocasiona debilidad, mareos, taquicardia compensadora y reacciones sincopales de intensidad variable. En general, estas reacciones se controlan colocando al paciente en posición supina y levantándole las piernas para aumentar el retorno venoso.

Es más rara la aparición de náuseas y vómitos, rubor facial y, en algunos pacientes, bradicardia. Todos los nitratos producen a veces erupciones cutáneas, cuya incidencia parece mayor con las formas de administración transdérmica. En este último caso, para reducir su incidencia es útil ir cambiando periódicamente el lugar de aplicación. Cuando se produce una intoxicación grave o en pacientes con déficit de NADH-metahemoglobina reductasa, puede aparecer metahemoglobinemia por la acción oxidante del nitrito sobre la hemoglobina.

La asociación de nitratos y bloqueadores de la fosfodiesterasa V (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo; v. cap. 21) está contraindicada, pues puede causar una reducción muy marcada en la presión arterial. La fosfodiesterasa V es una enzima encargada de la degradación del GMPc (v. fig. 40-3), por lo que su bloqueo potencia el incremento de la concentración de GMPc intracelular y la vasodilatación inducida por los nitratos.

6. Tolerancia y respuesta de rebote

La administración continuada de nitratos determina el desarrollo de tolerancia a los efectos hemodinámicos, con la consiguiente pérdida de eficacia, lo que representa una importante limitación para su empleo. La tolerancia es cruzada entre los distintos nitratos, se desarrolla con rapidez (24-48 h) y se reduce o desaparece tras un corto período (8-12 h) libre de tratamiento. En general, es infrecuente y poco manifiesta con los preparados sublinguales de corta duración de acción, pero puede ser importante con el empleo a intervalos frecuentes de las preparaciones orales de liberación sostenida y, en particular, con las formas de administración transdérmica que liberan producto durante las 24 h del día.

La tolerancia no es farmacocinética y el mecanismo de producción no se conoce bien. El grado de tolerancia desarrollado por los distintos pacientes a un mismo régimen terapéutico es muy variable e imposible de predecir al comienzo del tratamiento. Con objeto de minimizar su incidencia y repercusiones terapéuticas es deseable la existencia de un intervalo (6-10 h) libre de tratamiento a lo largo del día. Para ello se retirará el parche durante dicho intervalo o se utilizará un régimen terapéutico oral asimétrico (p. ej., administrando el fármaco a las 8 y a las 15 h cuando se empleen productos con 12 h de duración). Durante el período libre de nitratos, algunos pacientes pueden necesitar un antianginoso adicional (bloqueante β-adrenérgico o antagonista del calcio) para evitar un rebote de la isquemia miocárdica.

Al retirar bruscamente la medicación a pacientes tratados a largo plazo con dosis elevadas, se ha observado vasoconstricción de rebote en los vasos digitales y coronarios (que puede ocasionar una crisis anginosa). Para evitar estas respuestas, para suprimir la medicación se debe reducir la dosis de fármaco progresivamente.

7. Aplicaciones terapéuticas

Los nitratos representan un tratamiento sintomático de la angina de pecho, pero no reducen la incidencia de infarto de miocardio ni la mortalidad en estos pacientes. Los datos referentes a las dosis y la duración de los efectos de los preparados más utilizados se indican en la tabla 40-2.

Angina de esfuerzo. En el *ataque anginoso agudo* ya instaurado, el fármaco de elección es la nitroglicerina por vía sublingual. El preparado más estable y con mayor rapidez de acción es el aerosol, aunque también pueden utilizarse comprimidos sublinguales (que deberán romperse con los dientes antes de situarlos bajo la lengua para aumentar la velocidad de absorción).

La dosis varía según el individuo, y oscila entre 0,4 y 0,8 mg. Si los síntomas no mejoran con la primera dosis, se puede repetir una segunda, o dosis más elevadas, con intervalos de 5 min. Si el ataque no es yugulado en un período de 15 min, el paciente debe acudir urgentemente a un hospital, pues puede tratarse de un infarto de

miocardio que requerirá otro tratamiento. El dinitrato de isosorbida por vía sublingual tarda más tiempo en comenzar a actuar, por lo que será de segunda elección.

En *la prevención del ataque anginoso* se pueden diferenciar dos formas de empleo. En la profilaxis *a corto plazo*, inmediatamente antes de un esfuerzo físico o tensión emocional que se prevé que puede desencadenar un ataque de angina, suele emplearse nitroglicerina por vía sublingual. No obstante, en este caso, la mayor duración del dinitrato de isosorbida sublingual puede hacerlo preferible en algunas circunstancias. En la profilaxis *a largo plazo* se emplean nitratos por vía oral o parches transdérmicos de nitroglicerina. No obstante, muchos autores no los consideran los fármacos de primera elección salvo en casos muy concretos. Las dosis y los preparados de elección varían según el tipo y el número de crisis, y dependiendo de la respuesta particular de cada paciente.

Angina de reposo. La nitroglicerina sublingual es también el tratamiento de elección si el ataque agudo ya se ha instaurado. Para la profilaxis a largo plazo se pueden emplear nitratos de acción prolongada, pero muchos autores consideran preferibles los antagonistas del calcio (v. apartado IV) o un tratamiento combinado con ambos tipos de fármacos.

Angina inestable. Los nitratos son útiles para el control sintomático en los pacientes con angina inestable. Es usual la administración de nitroglicerina mediante infusión intravenosa continua en los pacientes de alto riesgo; en el resto de los pacientes, la elección del fármaco, la dosis y la vía de administración idónea dependerán de la gravedad del cuadro, así como de otras circunstancias del paciente.

Insuficiencia cardíaca congestiva. La utilización de los nitratos en el tratamiento de esta enfermedad se expone en el capítulo 36.

Infarto agudo de miocardio. La administración intravenosa de nitroglicerina durante las primeras 24-48 h es útil en pacientes con infarto de miocardio e hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o isquemia persistente. Mejoran el dolor, los signos de congestión pulmonar y los signos ECG indicativos de isquemia miocárdica, pero no se reduce la mortalidad. La administración oral o transdérmica de nitratos durante las 4-6 semanas posteriores a un infarto de miocardio tampoco modifica la mortalidad de estos pacientes. En cambio, otros fármacos como los fibrinolíticos (v. cap. 45), los antiagregantes plaquetarios (v. cap. 45), los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (v. caps. 22 y 36) o los β-bloqueantes (v. apartado III, 4) han demostrado claramente su eficacia para reducir la mortalidad y/o mejorar el pronóstico de los pacientes.

8. Fármacos similares a los nitratos: nicorandil

Es un fármaco con un doble mecanismo de acción: *a)* debido a la presencia de grupos NO en su molécula, activa la guanilil ciclasa de un modo similar al descrito previamente para los nitratos, y *b)* activa la apertura de canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) en los vasos sanguíneos (de un modo similar al minoxidilo y al diazóxido, v. cap. 39). Como consecuencia, produce vasodilatación tanto venosa como arterial y reduce tanto la precarga como la poscarga, con la consiguiente reducción en la demanda y aumento del aporte de oxígeno al miocardio. Además, por la activación de los canales K_{ATP} aumenta la tolerancia del miocardio a la isquemia al mimetizar el mecanismo fisiológico de precondicionamiento isquémico (aunque no causa los breves períodos de isquemia miocárdica típicos de este mecanismo adaptativo). En los pacientes con angina de pecho estable, reduce la frecuencia de los ataques de angina y aumenta el tiempo de ejercicio para que aparezca dolor o signos ECG de isquemia. Además, en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, reduce la tasa de readmisión hospitalaria por dolor anginoso y la incidencia de síndromes coronarios agudos.

Se absorbe correctamente tras su administración por vía oral, y su biodisponibilidad es superior al 75%. Se metaboliza en el hígado mediante reacciones oxidativas y de desnitración, y los metabolitos resultantes se eliminan por vía renal. Su semivida plasmática de eliminación es de unos 45 min.

Se utiliza en la profilaxis a largo plazo en pacientes con angina de esfuerzo, por sí solo o asociado a otros antianginosos, a dosis de 10-20 mg cada 12 h. Generalmente se emplea como fármaco de segunda elección para pacientes en los que los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio están contraindicados o no son suficientemente eficaces para controlar la sintomatología. El efecto adverso más frecuente es la cefalea, que suele remitir al continuar el tratamiento. Más raramente produce mareos, náuseas y palpitaciones. Dosis elevadas pueden provocar hipotensión y taquicardia compensadora. Algunos pacientes sufren úlceras gastroduodenales, cutáneas y mucosas que obligan a suspender el tratamiento. Tras su administración repetida no se produce tolerancia a los efectos vasculares ni tolerancia cruzada con la nitroglicerina; sin embargo, sí se desarrolla tolerancia a su efecto de precondicionamiento isquémico. Está contraindicado en pacientes que reciban inhibidores de la fosfodiesterasa V.

III. Bloqueantes β-adrenérgicos

Sus características farmacológicas se describen en el capítulo 17, y su utilización en la insuficiencia cardíaca, arritmias e hipertensión arterial en los capítulos 36, 38 y 39, respectivamente. En este capítulo solo se analiza su actividad antianginosa.

1. Efectos antianginosos y mecanismo de acción

En pacientes con *angina de esfuerzo*, los β-bloqueantes aumentan la tolerancia al ejercicio, reducen la frecuencia de los ataques y sus manifestaciones ECG, y disminuyen el consumo diario de nitroglicerina y la incidencia de arritmias. La eficacia antianginosa de los diferentes β-bloqueantes es similar, independientemente de las diferencias en cuanto a liposolubilidad, capacidad estabilizante de membrana, cardioselectividad y actividad simpaticomimética intrínseca que presentan estos fármacos (v. cap. 17). No obstante, se ha sugerido que los productos con actividad simpaticomimética intrínseca pueden tener menor eficacia en pacientes con angina de esfuerzo grave. Los agentes cardioselectivos pueden presentar alguna ventaja en pacientes con broncoespasmo, aunque muchos autores consideran preferible en estos pacientes el empleo de antagonistas del calcio.

Los β-bloqueantes disminuyen las manifestaciones de isquemia miocárdica y previenen la aparición de infarto en los pacientes con *angina inestable*. En cambio, no son útiles en la *angina de reposo*, en la que el componente vasoespástico desempeña un papel etiológico importante. De hecho, pueden ocasionar un agravamiento del cuadro anginoso en estos pacientes, ya que al bloquear los β-adrenoceptores producen un predominio del tono α-adrenérgico vasoconstrictor.

El efecto beneficioso de los β-bloqueantes en la angina de esfuerzo deriva de su capacidad para *reducir la demanda de oxígeno por el miocardio*, al disminuir la estimulación simpática característica de las situaciones desencadenantes del ataque. La reducción del trabajo y del consumo de oxígeno cardíacos se debe a su capacidad de disminuir la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial. Además, causan redistribución del flujo coronario desde la zona subepicárdica hacia la subendocárdica, por lo que *favorecen el aporte de oxígeno a las zonas peor perfundidas* y con mayor riesgo de isquemia. El incremento del flujo sanguíneo subendocárdico parece debido al aumento del tiempo de perfusión diastólica (por la bradicardia) y a la disminución de la compresión sistólica endocárdica, causada por la reducción de la contractilidad cardíaca y de la presión arterial.

Pero no todas sus acciones son beneficiosas, puesto que, sobre todo a dosis altas, los efectos cronotrópico e inotrópico negativos aumentan el volumen ventricular telediastólico y prolongan el tiempo de eyección sistólica. Estos efectos incrementan los requerimientos de oxígeno y contrarrestan parcialmente su acción antianginosa. Los β-bloqueantes también pueden reducir el flujo coronario total y aumentar la resistencia vascular coronaria en los pacientes con angina de reposo con un componente vasoespástico, lo que explicaría su ineficacia en estos pacientes.

2. Características farmacocinéticas

Se exponen con detalle en el capítulo 17. Es interesante destacar que las concentraciones plasmáticas de estos fármacos no están estrechamente relacionadas con el efecto antianginoso y que su determinación no es útil como guía de la terapia.

3. Aplicación terapéutica en la angina

Son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo*. Muchos autores los consideran los agentes de elección para esta indicación si el paciente ha tenido un infarto de miocardio con anterioridad o si presenta insuficiencia cardíaca, pues en estos casos no solo controlan la sintomatología, sino que mejoran el pronóstico vital. En el resto de pacientes se consideran fármacos de primera elección tanto los antagonistas del calcio (v. apartado IV) como los β-bloqueantes (pues ambos mejoran la sintomatología, pero no el pronóstico vital), escogiendo uno u otro tipo de fármaco según las comorbilidades, contraindicaciones y preferencias del paciente.

Las dosis deben individualizarse y varían según el preparado y las características de cada paciente (tabla 40-3). La asociación de β-bloqueantes y nitratos ejerce un efecto antianginoso sinérgico y se emplea con frecuencia en pacientes con angina de esfuerzo de grados III y IV. Esta asociación es muy útil, pues los β-bloqueantes contrarrestan la taquicardia y el aumento de la contractilidad cardíaca que a veces producen los nitratos, mientras que estos antagonizan el aumento del volumen ventricular telediastólico, del tiempo sistólico de eyección y de la resistencia vascular coronaria ocasionada por los β-bloqueantes.

Están contraindicados en la *angina de reposo*; en la angina mixta deben emplearse siempre asociados a nitratos y/o antagonistas del calcio. En ausencia de contraindicaciones, se emplean como una terapia de primera línea en el tratamiento de la *angina inestable*. Algunos datos sugieren que, en estos pacientes, los β-bloqueantes reducen el riesgo de progresión hacia un infarto de miocardio y la mortalidad intrahospitalaria. En general, serían preferibles los productos sin actividad simpaticomimética intrínseca.

La administración repetida de β-bloqueantes no genera tolerancia a su efecto antianginoso. Las reacciones adversas y toxicidad se exponen detalladamente en el capítulo 17. No se debe suspender de forma brusca su administración en pacientes con insuficiencia coronaria grave, pues se puede desencadenar una respuesta de abstinencia con dolor anginoso, infarto de miocardio o, incluso, muerte súbita.

4. Eficacia postinfarto

Al emplear los β-bloqueantes en esta circunstancia hay que diferenciar dos estrategias: el uso a corto plazo inmediatamente después del infarto y el uso a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a él. Con la *administración inmediata postinfarto* se consigue reducir la aparición de reinfartos y de isquemia recurrente; además, si el paciente no recibe tratamiento concomitante con fibrinolíticos, también se consigue reducir la mortalidad y el tamaño del infarto. Para obtener estos efectos es esencial comenzar el tratamiento en las primeras 24 h y que el paciente esté hemodinámicamente estable.

Tabla 40-3 Dosificación de bloqueantes β-adrenérgicos y antagonistas del calcio en la angina de pecho

Fármaco	Dosis
β-bloqueantes	
Atenolol	50-200 mg/24 h
Bisoprolol	5-10 mg/24 h
Carvedilol	12,5-50 mg/12 h
Celiprolol	200-400 mg/24 h
Metoprolol	50-100 mg/8-12 h
Metoprolol *retard*	100-200 mg/24 h
Nadolol	40-80 mg/24 h
Oxprenolol	40-160 mg/8 h
Propranolol	40-80 mg/8-12 h
Propranolol *retard*	160 mg/24 h
Antagonistas del calcio[a]	
Amlodipino	5-10 mg/24 h
Diltiazem	60-120 mg/8 h
Diltiazem *retard*	120-320 mg/24 h
Felodipino	5-10 mg/24 h
Nicardipino	20-40 mg/8 h
Nifedipino	10-20 mg/8 h
Nifedipino *Oros*	30-120 mg/24 h
Nifedipino *retard*	20-60 mg/12 h
Nisoldipino	5-20 mg/12 h
Verapamilo	80-120 mg/8 h
Verapamilo *retard*	120-240 mg/12 h

[a]En la angina variante son necesarias las dosis máximas del rango propuesto.

El *uso mantenido a largo plazo* de β-bloqueantes en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio reduce el riesgo de muerte y de reinfarto no fatal, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Para conseguir un máximo efecto protector, el tratamiento debería instaurarse entre 1 y 4 semanas después del infarto y mantenerse al menos 3 años, salvo que exista alguna contraindicación (v. cap. 36).

IV. Antagonistas del calcio

En el capítulo 37 se exponen sus características farmacológicas generales, y en los capítulos 38 y 39 su empleo como antiarrítmicos y antihipertensores. En este solo se comentarán sus acciones antianginosas. Este grupo de fármacos está compuesto por un elevado número de productos (v. cap. 37), pero solo algunos se emplean como antianginosos. Entre ellos se encuentran diversas dihidropiridinas (**nifedipino, nicardipino, nisoldipino, amlodipino** y **felodipino**), así como productos con una estructura química no dihidropiridínica, como el **verapamilo** y el **diltiazem**.

1. Mecanismo de la acción antianginosa

La acción antianginosa está directamente relacionada con su capacidad para bloquear la entrada de calcio (a través de los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L) a las células cardíacas y las de la musculatura lisa vascular coronaria y sistémica. A diferencia de los nitratos, los antagonistas del calcio ejercen una acción vasodilatadora que afecta en mayor medida a las arterias que a las venas, por lo que no aumentan la capacitancia venosa ni reducen el retorno venoso cardíaco. Además, no todos los antagonistas del calcio afectan por igual a la función cardíaca y vascular. Así, las dihidropiridinas producen una marcada vasodilatación, pero ejercen poco o ningún efecto depresor sobre los nodos sinoauricular y auriculoventricular. La vasodilatación que provocan desencadena una respuesta simpática compensatoria con taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca, lo que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico y contrarresta parcialmente la acción antianginosa. La respuesta simpática compensatoria es particularmente manifiesta con los preparados de liberación inmediata de las dihidropiridinas de corta duración (p. ej., nifedipino) y mucho menos evidente con los preparados *retard* o las dihidropiridinas de larga duración (p. ej., amlodipino), por lo que estos últimos son preferibles.

El verapamilo y el diltiazem tienen un mayor efecto depresor sobre los nodos cardíacos que las dihidropiridinas. En general, la vasodilatación que producen se acompaña de una pequeña bradicardia y la contractilidad cardíaca no se modifica o está ligeramente reducida. Esto se debe a que la respuesta simpática compensatoria a la vasodilatación no es capaz de revertir totalmente los efectos cronotrópico e inotrópico negativos de estos fármacos. Estas diferencias explican que la elección del antagonista del calcio idóneo dependa de la situación clínica del enfermo, su patología adicional a la angina y otros posibles tratamientos farmacológicos que reciba. No obstante, en general, se considera que los preparados de liberación inmediata de las dihidropiridinas de corta duración no deberían administrarse a pacientes con angina de pecho, ya que su uso implica un riesgo potencial de agravar la angina.

La acción antianginosa de los antagonistas del calcio se debe a sus efectos hemodinámicos, que restauran el equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno cardíacos. *Mejoran el aporte de oxígeno al miocardio* al producir una vasodilatación coronaria (especialmente si existe vasoespasmo) que aumenta el flujo sanguíneo hacia las zonas isquémicas; además, el verapamilo y el diltiazem aumentan el tiempo de perfusión endocárdica al reducir la frecuencia cardíaca. *Disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno* por la vasodilatación arterial (que reduce la poscarga) y, con los fármacos no dihidropiridínicos, por la reducción de la frecuencia y contractilidad cardíacas.

2. Aplicación en la angina

Los antagonistas del calcio son preferibles a los nitratos cuando se requiere un tratamiento antianginoso a largo plazo. Ello se debe a que, a diferencia de los nitratos, la administración prolongada de antagonistas del calcio no produce tolerancia a su efecto antianginoso y ejerce un efecto preventivo mantenido a lo largo de todo el día (al no requerirse un período diario libre de tratamiento, como ocurre con los nitratos).

Son los fármacos de elección en la profilaxis a largo plazo de la *angina de reposo*, en particular en la angina variante. En estos pacientes son capaces de reducir la frecuencia de los ataques anginosos, disminuir los requerimientos de nitroglicerina e impedir los espasmos coronarios inducidos por frío o ergonovina. En general, es preciso utilizar las dosis máximas tolerables (v. tabla 40-3) y, en algunos pacientes, puede ser necesario asociar un nitrato. También son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la *angina de esfuerzo*, donde se consideran fármacos de primera elección como monoterapia (al igual que los β-bloqueantes). Si las manifestaciones de la angina no se controlan con un solo fármaco, los antagonistas del calcio se pueden asociar a β-bloqueantes o a nitratos, si los β-bloqueantes están contraindicados. Los antagonistas del calcio usualmente son una alternativa de segunda elección en los pacientes con *angina inestable*, aunque pueden ser útiles asociados a bloqueantes β-adrenérgicos y nitratos, o bien como terapia inicial (preferiblemente verapamilo o diltiazem) si los β-bloqueantes están contraindicados o si existe un fuerte componente vasoespástico.

Puesto que los nitratos reducen fundamentalmente la precarga y los antagonistas del calcio la poscarga, su asociación permite una mayor reducción de la demanda miocárdica de oxígeno que con cada uno de ellos por separado. La utilización conjunta de dihidropiridinas y nitratos es útil en pacientes anginosos con bloqueo auriculoventricular o enfermedad del seno, pues en ellos el empleo de verapamilo, diltiazem o β-bloqueantes está contraindicado. No obstante, con dicha asociación puede aparecer una excesiva hipotensión que es contraproducente y debe ser evitada. La asociación de dihidropiridinas y β-bloqueantes produce un efecto antianginoso sinérgico. Los β-bloqueantes suprimen la taquicardia y el aumento de contractilidad cardíaca provocados por vía refleja por las dihidropiridinas, y estas reducen el posible vasoespasmo coronario provocado por los β-bloqueantes. El diltiazem también incrementa el efecto antianginoso de los β-bloqueantes, aunque con esta asociación existe cierto riesgo de cardiodepresión excesiva, en particular en pacientes con alteraciones del sistema de conducción o con insuficiencia cardíaca. El verapamilo no debería asociarse a β-bloqueantes (particularmente por vía intravenosa), pues existe un riesgo elevado de depresión excesiva del cronotropismo y del inotropismo cardíacos. Cuando se asocien diltiazem o dihidropiridinas con β-bloqueantes, es preciso individualizar el tratamiento y controlar adecuadamente al paciente.

En el *infarto agudo de miocardio*, las dihidropiridinas de corta duración están contraindicadas, pues pueden aumentar la incidencia de muerte y reinfarto, y las de larga duración no mejoran el pronóstico vital. En cuanto al resto de los antagonistas del calcio, el verapamilo aumenta la supervivencia en algunos estudios y el diltiazem reduce la incidencia de reinfarto en algunos subgrupos de pacientes. No obstante, el número de estudios realizados es pequeño y los datos obtenidos con ellos no son tan concluyentes como con los β-bloqueantes, por lo que no parece indicado su uso sistemático para esta indicación (v. cap. 36), salvo que los β-bloqueantes estén contraindicados.

Las reacciones adversas y contraindicaciones de los antagonistas del calcio se exponen en el capítulo 37. Sin embargo, es importante destacar la necesidad de reducir la dosis de forma paulatina en pacientes con angina de pecho grave, pues la supresión brusca del tratamiento puede desencadenar una respuesta de rebote, con aumento del número de crisis anginosas. Los antagonistas de calcio de tipo dihidropiridínico se metabolizan por el CYP3A4, por lo que deberá ajustarse la dosis cuidadosamente en pacientes tratados con inhibidores o inductores de este citocromo

V. Otros antianginosos

1. Ivabradina

Inhibe selectivamente la corriente I_f de las células del marcapasos cardíaco en el nódulo sinusal y, como consecuencia, reduce la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio. El efecto es mayor cuanto más alta es la frecuencia cardíaca (efecto dependiente del uso). No afecta a la contractilidad miocárdica ni a la conducción intracardíaca del estímulo o la repolarización ventricular. Tampoco ejerce efectos relevantes sobre la presión arterial o la resistencia vascular periférica. Por su acción bradicardizante, la ivabradina disminuye la demanda miocárdica de oxígeno, incrementa el aporte de oxígeno (al aumentar el tiempo de perfusión diastólica), reduce la frecuencia de los ataques de angina y aumenta el tiempo de ejercicio para que aparezca dolor o signos ECG de isquemia. Este alivio sintomático se acompaña de una mejora en el pronóstico vital (reduce el riesgo de sufrir infarto de miocardio o angina inestable) en los pacientes con angina de pecho y una frecuencia cardíaca mayor de 70 lpm.

Se absorbe casi por completo tras su administración oral, pero su biodisponibilidad sistémica es de un 40% debido a metabolismo de primer paso hepático e intestinal. Se metaboliza mediante oxidación por el CYP3A4, produciendo un metabolito activo que también es metabolizado por el mismo citocromo. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. La semivida de eliminación de la ivabradina es de 2 h, y la de su metabolito activo de 13 h. Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden generar interacciones clínicamente importantes con la ivabradina y el uso conjunto está contraindicado o solo debe realizarse con precauciones especiales.

La ivabradina se administra como tratamiento profiláctico a largo plazo, a dosis de 5-7,5 mg/12 h, en pacientes con angina de pecho estable crónica que presentan una contraindicación o intolerancia a los β-bloqueantes. También se puede emplear asociada a β-bloqueantes si la frecuencia cardíaca es mayor de 60 lpm. No se recomienda el uso concomitante de verapamilo o diltiazem (debido a que ambos son inhibidores del CYP3A4 y aumentan la bradicardia).

Las reacciones adversas más frecuentes son la bradicardia excesiva y la producción de fosfenos (aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual), que son reversibles y se deben al bloqueo de la corriente I_h retiniana, una corriente semejante a la I_f cardíaca. A diferencia de otros antianginosos, la suspensión brusca del tratamiento con ivabradina no causa un efecto rebote y tampoco se desarrolla tolerancia a su efecto antianginoso tras la administración mantenida.

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (algunos antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa del VIH) aumentan el riesgo de efectos adversos de la ivabradina. Los inductores (rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan) reducen su eficacia.

2. Ranolazina

No produce efectos clínicamente significativos sobre parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, resistencia de los vasos coronarios), pero reduce la frecuencia de ataques de angina y aumenta la duración del ejercicio físico que debe realizarse para desencadenar signos ECG de isquemia miocárdica o síntomas de angina. Actúa bloqueando la corriente de sodio de inactivación lenta (I_{NaL}), que está aumentada en el corazón isquémico, lo que conllevaría una menor sobrecarga de calcio en el miocardio al reducirse indirectamente el funcionamiento del intercambiador Na^+-Ca^{2+}. Como consecuencia, reduce la tensión de la pared ventricular y mejora la distensibilidad y la relajación ventricular, por lo que disminuye la demanda de oxígeno por el miocardio y aumenta el flujo sanguíneo subendocárdico.

Se absorbe bien tras administración oral, pero es un sustrato de la glucoproteína P y es sometida a un marcado metabolismo de primer paso intestinal y hepático, por lo que su biodisponibilidad es de un 30-50%. Se metaboliza mayoritariamente (70-75%) por CYP3A4 y en menor medida (10-15%) por el CYP2D6. El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar marcadamente los efectos de la ranolazina, por lo que la asociación está contraindicada o solo debe emplearse con gran precaución. En cambio, los inductores del CYP3A4 reducen la eficacia de la ranolazina. Se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos, por la orina y en menor medida por las heces. Su vida media de eliminación es de 7 h con los preparados de liberación lenta.

Se administra como tratamiento preventivo a largo plazo en pacientes con angina de pecho estable, a dosis de 375-750 mg/12 h en forma de comprimidos de liberación prolongada. Habitualmente se asocia a otros antianginosos, excepto diltiazem y verapamilo (por sus efectos inhibidores del citocromo P450), pero también puede considerarse su uso como monoterapia en pacientes intolerantes a los antianginosos de primera elección. En los pacientes diabéticos mejora los síntomas de angina y reduce los niveles de hemoglobina glucosilada.

Sus principales reacciones adversas son náuseas, mareos, astenia, estreñimiento y cefaleas. Además, puede provocar un aumento, dependiente de la dosis, del intervalo QTc, aunque no se han descrito casos de *torsades de pointes*. No se desarrolla tolerancia con el tratamiento mantenido, ni una respuesta de rebote al suspender bruscamente la administración.

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (algunos antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa del VIH) aumentan el riesgo de efectos adversos de la ranolazina. Los inductores (rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan) reducen su eficacia.

3. Trimetazidina

Disminuye el número de ataques de angina y aumenta la duración del ejercicio físico para que aparezca dolor o signos ECG de isquemia. La actividad antianginosa no se debe a efectos hemodinámicos, ya que en las dosis usuales no altera la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el retorno venoso ni el resto de parámetros hemodinámicos que son modificados por los antianginosos típicos. La trimetazidina aumenta la tolerancia celular a la isquemia mediante la inhibición parcial del metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (posiblemente al bloquear la enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa), con el consiguiente aumento del metabolismo aeróbico de los carbohidratos. El uso preferente de la glucosa como fuente de energía, cuyo metabolismo requiere menos oxígeno que el de los ácidos grasos para producir la misma cantidad de ATP, permite mejorar la producción de la energía requerida por el corazón en condiciones isquémicas.

Se absorbe bien tras administración oral, con una biodisponibilidad del 85-90%. Se une en escasa proporción a las proteínas plasmáticas. Más del 60% del fármaco absorbido se excreta por la orina en forma no modificada y el resto en forma de metabolitos. La semivida plasmática de eliminación es de unas 6 h.

Se administra en el tratamiento preventivo a largo plazo de la angina de pecho de esfuerzo, a dosis de 20 mg/8 h, habitualmente asociada con otros antianginosos. Parece particularmente útil en pacientes con insuficiencia cardíaca. Es un fármaco bien tolerado, y sus efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y otras manifestaciones de irritación gastrointestinal. Con menor frecuencia puede producir cefaleas y dolores musculares.

VI. Terapia de la angina de pecho

1. Normas generales

Es imprescindible diagnosticar y tratar debidamente diversos factores de riesgo, como hipertensión arterial, tabaquismo, hiperlipemias, obesidad, diabetes, dieta inadecuada e inactividad física. También es importante identificar y tratar posibles enfermedades coadyuvantes de la angina de pecho, como arritmias, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, anemia o poliglobulia. En todos los casos será necesario detectar los factores que desencadenan la crisis de angina (esfuerzo, estrés, frío, etc.) y, si es posible, evitarlos.

2. Tratamiento farmacológico

La administración de fármacos antianginosos es muy eficaz en el tratamiento de la crisis anginosa ya instaurada y en la profilaxis del ataque de angina a corto y largo plazo. La elección del fármaco para el tratamiento profiláctico deberá considerar si se trata de una angina estable o inestable, y si existe un componente vasoespástico, así como el resto de enfermedades que presenta el paciente.

Para el *tratamiento de la crisis*, la primera medida debe ser el cese de la actividad física o de la causa desencadenante y la administración de nitroglicerina por vía sublingual.

En la *angina de esfuerzo* hay que considerar si el tratamiento será a corto o largo plazo y la gravedad de la angina:

a) En la profilaxis a corto plazo, para evitar que aparezca el dolor ante un estímulo que se sabe de antemano que lo desencadena, son de gran utilidad los nitratos (en general, la nitroglicerina) por vía sublingual.
b) En la profilaxis a largo plazo de los pacientes con angina de grados I o II, son útiles cualquiera de los fármacos antianginosos estudiados, aunque las guías de práctica clínica consideran que los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio son de primera elección, salvo que estén

contraindicados. La elección del fármaco y de la dosis concreta dependerá de la experiencia del médico, la respuesta del paciente y el resto de enfermedades del individuo.

c) En los casos con angina de grados III y IV (especialmente si hay insuficiencia cardíaca asociada) se consigue un mayor beneficio con bloqueantes β-adrenérgicos (solos o asociados a un antagonista del calcio) que con nitratos o antagonistas del calcio aisladamente. En aquellos casos no controlados con un solo fármaco es de elección la asociación de β-bloqueantes y dihidropiridinas (o nitratos si no se toleran estas). También es útil la asociación de nitratos y antagonistas del calcio si no se pueden emplear β-bloqueantes. En ciertos pacientes puede ser adecuado asociar alguno de los antianginosos sin efectos hemodinámicos (ranolazina, trimetazidina).

d) En los casos refractarios a la asociación de dos fármacos, debería considerarse el tratamiento quirúrgico; hasta que este se aplique o si está contraindicado, puede ser útil la asociación de nitratos, β-bloqueantes y antagonistas del calcio o alguno de los nuevos antianginosos. No obstante, muchos autores no consideran que la triple terapia aporte algún beneficio adicional sobre el obtenido con la asociación de dos tipos de antianginosos a dosis plenas.

En la *angina de reposo* con un componente vasoespástico, los fármacos de elección son los antagonistas del calcio solos o asociados a nitratos. Las formas de presentación con horario previsible (p. ej., la angina nocturna) pueden beneficiarse de la nitroglicerina en parche transdérmico. En algunos pacientes puede ser útil el nicorandil.

En la *angina mixta* se debe comenzar el tratamiento con la asociación de nitratos y β-bloqueantes o nitratos y antagonistas del calcio. En caso de refractariedad se pueden asociar los tres grupos de fármacos o bien alguno de los antianginosos sin efectos hemodinámicos (ranolazina o trimetazidina).

Las formas de *angina inestable* deben considerarse una urgencia médica y requieren ingreso hospitalario (preferiblemente en la unidad coronaria), donde se procederá a tratamiento farmacológico y a un estudio de su anatomía coronaria por si fuera preciso recurrir a la cirugía. La administración temprana de ácido acetilsalicílico, heparinas y antiagregantes plaquetarios bloqueadores de los receptores GP IIb/IIIa (v. cap. 45, apartado II) reduce la incidencia de infarto de miocardio y el número de muertes en estos pacientes, por lo que se utilizarán junto con los β-bloqueantes. En algunos casos puede ser necesario asociar antagonistas de calcio y/o nitratos.

En la prevención secundaria de la angina de pecho, siempre que no existan contraindicaciones, es recomendable el uso de ácido acetilsalicílico (75-150 mg/día) (v. cap. 45) y de inhibidores de la HMG-COA reductasa (v. cap. 55) en todos los pacientes, ya que ambos tratamientos mejoran el pronóstico y reducen la mortalidad. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (v. caps. 22, 36 y 39) también mejoran el pronóstico vital en los pacientes en situación de alto riesgo con angina (en particular si coexisten hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o antecedentes de infarto de miocardio).

3. Tratamiento quirúrgico

La intervención coronaria percutánea (angioplastia transluminal e inserción de mallas metálicas —*stents*— recubiertas con fármacos antiproliferativos) y, en casos seleccionados, la cirugía de revascularización coronaria con injertos representan alternativas terapéuticas de eficacia demostrada en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico. Para decidir sobre la indicación del tratamiento quirúrgico y el tipo de intervención preferible, se valorarán la gravedad del cuadro clínico, los hallazgos anatómicos de la angiografía y la experiencia del equipo medicoquirúrgico responsable.

BIBLIOGRAFÍA

Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med 1999;341:1447-57.

Abrams J. The role of nitrates in coronary heart disease. Arch Intern Med 1995;155:357-64.

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am J Med 2009;122:356-65.

Campbell-Cowan J. Avoiding nitrate tolerance. Br J Clin Pharmacol 1992;34:96-101.

Canet E, Lerebours G, Vilaine JP. Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. Annals N Y Acad Sci 2011;1222:90-9.

Chaitman BR, Laddu AA. Stable angina pectoris: antianginal therapies and future directions. Nat Rev Cardiol 2011;9:40-52.

Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003614. Traducida al español en: La biblioteca Cochrane plus. 2008; (4). Disponible en: www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp.

El-Kadri M, Sharaf-Dabbagh H, Ramsdale D. Role of antiischemic agents in the management of non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). Cardiovasc Ther 2012;30:e16-22.

Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs 2005;65:787-97.

Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012 Nov 19;. [Epub ahead of print]. Disponible en: http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards.aspx.

Fox K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341-81. Disponible en: http://www.escardio.org. Traducido al español en: Rev Esp Cardiol. 2006; 59: 919-70. Disponible en: http://www.secardiologia.es/practica-clinica-investigacion/guias-practica-clinica-cardiologia.

Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Prog Cardiovasc Dis 2004;47:34-57.

Hamm CW, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054. Disponible en: http://www.escardio.org/guidelines Traducido al español en: Rev Esp Cardiol 2012; 65: 173.e1-e55. Disponible en: http://www.secardiologia.es/practica-clinica-investigacion/guias-practica-clinica-cardiologia.

Jaswal JS, Keung W, Wang W, Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation--a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. Biochim Biophys Acta 2011;1813:1333-50.

Kushner FG, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2009;54:2205-41. Disponible en: http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards.aspx.

López-Sendón J, et al. Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25:1341-62. Disponible en: http://www.escardio.org. Traducido al español en: Rev Esp Cardiol. 2005; 58: 65-90. Disponible en: http://www.secardiologia.es/practica-clinica-investigacion/guias-practica-clinica-cardiologia.

Messerli FH, Bangalore S, Yao SS, Steinberg JS. Cardioprotection with beta-blockers: myths, facts and Pascal's wager. J Intern Med 2009;266:232-41.

National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical sGuideline 126. Management of Stable Angina. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Disponible en: http://www.nice.org.uk/guidance/CG126.

Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2009;52:38-45.

Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med 1998;338:520-31.

Purcell H, De Silva R. Treating stable angina - is there a NICE way towards an international consensus? Int J Clin Pract 2012;66:614-8.

Reddy BM, Weintraub HS, Schwartzbard AZ. Ranolazine, a new approach to treating an old problem. Texas Heart Inst J 2010;37:641-7.

Siddiqui MA, Keam SJ. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. Drug. 2006;66:693-710.

Simpson D, Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. Drugs 2004;64:1941-55.

Stanley WC. Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9(Suppl 1):S31-45.

Steg PG, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012;33:2569-619. Disponible en: http://www.escardio.org/guidelines..

Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Dolz P, Gómez R, et al. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. Rev Esp Cardiol 2010;10(Suppl B):41B-54B.

Thadani U, Rodgers T. Side effects of using nitrates to treat angina. Expert Opin Drug Saf 2006;5:667-74.

Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J Huang D. Nitrates for stable angina: A systematic review and metanalysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2011;146:4-12.

Wright RS, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2011;57:e215-367. Disponible en: http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards.aspx.

Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012;59:913-22.

Página deliberadamente en blanco

Sección VI

Aparato respiratorio

41 Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores *665*
42 Fármacos antitusígenos y mucoactivos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración *679*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 41

Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores

M.A. Hurlé

I. Principios generales

1. El asma como enfermedad inflamatoria

El asma bronquial es un síndrome caracterizado por la obstrucción generalizada reversible de las vías respiratorias, que se instaura de forma recurrente, provocada por estímulos que por sí mismos no son nocivos y que no afectan a individuos que no son asmáticos. Como factor subyacente existe una alteración inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que participan varios tipos de células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. Este proceso inflamatorio tiene como consecuencia el *remodelado* de la vía respiratoria, que se caracteriza por la metaplasia epitelial con hiperplasia de las glándulas mucosas e hiperproducción de mucosidad, fibrosis y deposición de proteínas de matriz extracelular subepitelial y submucosa, hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación de miofibroblastos y angiogénesis. Durante el proceso de remodelado se producen importantes alteraciones fenotípicas en todos los tipos celulares. Las células epiteliales se diferencian en células glandulares mucosas, las células musculares lisas reducen la expresión de proteínas contráctiles y los fibroblastos adquieren características de miofibroblastos contráctiles y productores de colágeno. Resultado de estos cambios son el engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, la mayor rigidez y menor distensibilidad, y la disminución de la luz aérea. Se produce, además, una hiperreactividad de las vías respiratorias frente a una amplia variedad de estímulos (alérgenos, frío, ejercicio físico, infecciones, estados emocionales, estrés, etc.) que se traduce en crisis o ataques. En general, cuanto más grave sea el asma, más frecuentes e intensos serán los ataques.

Existen varios mecanismos inmunológicos que contribuyen a la obstrucción de la vía respiratoria en el asma, dependientes de linfocitos T-cooperadores (Th) y de las células cooperadoras innatas (CHI) y de sus correspondientes citocinas (fig. 41-1).

Inicialmente, hay una respuesta de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE. Cuando el alérgeno se incorpora al organismo por primera vez, se produce el proceso de sensibilización. El alérgeno es procesado por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) y presentado a los linfocitos Th0, que se transforman en linfocitos Th2. La activación de los linfocitos Th2 provoca la liberación de interleucinas (IL) que actúan sobre receptores específicos (IL-Rαs) presentes en las células diana pulmonares. Las IL-4, IL-5 e IL-13 son necesarias para la maduración y síntesis de IgE por parte de linfocitos B, y la IL-5 promueve la proliferación y diferenciación de los eosinófilos. La IgE liberada por las células B se fija a sus receptores FcεRI, localizados en mastocitos tisulares, y en basófilos circulantes. También se encuentran receptores FcεRI en otros tipos celulares, como monocitos, eosinófilos y células musculares lisas. Las siguientes exposiciones al antígeno provocan la liberación por parte de dichas células de sustancias biológicamente activas (tabla 41-1) con propiedades espasmogénicas, vasoactivas, quimiotácticas y citotóxicas.

Los mediadores liberados tienen tres procedencias. En primer lugar se produce una liberación de sustancias almacenadas en los gránulos (histamina, heparina, proteasas, factor de necrosis tumoral (TNF), proteína catiónica de eosinófilos, proteína básica principal de eosinófilos, etc.). La activación del metabolismo de los lípidos de la membrana da lugar a la producción de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF). Por último, se activa la transcripción de diversos genes y la síntesis de citocinas (interleucinas, quimiocinas, TNF, TGF-β, etc.). Los mediadores liberados contribuyen a una respuesta inmediata, de instauración brusca, caracterizada por el broncoespasmo, y a una respuesta inflamatoria tardía caracterizada por infiltración de células inflamatorias, edema de la mucosa, hipertrofia glandular e hipersecreción de mucosidad, hipertrofia de la musculatura lisa bronquial, fibrosis y destrucción del epitelio. Todos estos fenómenos condicionan el grado de hiperreactividad bronquial y, por lo tanto, la gravedad de la enfermedad.

Estudios recientes han puesto en evidencia un fenotipo de asma grave y resistente al tratamiento, caracterizado por la infiltración por neutrófilos, en cuyo cuadro inflamatorio desempeñan un papel relevante los linfocitos Th1 y Th17 liberadores de IL-17 y TNF-α. Dichas citocinas están implicadas en el reclutamiento y activación de los neutrófilos, que contribuirían a un agravamiento de a la hiperreactividad bronquial.

Debe destacarse también la participación activa del epitelio bronquial en el proceso inflamatorio y en el remodelado de la vía aérea, tanto en el asma bronquial como en la EPOC. Se ha demostrado que los receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos tipo TLR *(Toll like receptors)* no están presentes exclusivamente en las células dendríticas presentadoras de antígenos, sino que las células epiteliales de la vía aérea también los expresan. La activación de dichos receptores por estímulos ambientales (daño epitelial, alérgenos, endotoxinas, patógenos, etc.) da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias, como son IL-25, IL-33, TSLP *(thymic stromal lymphopoietin)*. De este modo, el epitelio colabora de forma activa con las células presentadoras de antígenos alveolares, por un lado, y con las células cooperadoras innatas, por otro, estableciendo un puente entre la inmunidad adaptativa y la innata. El papel del epitelio en el mantenimiento de la integridad de la vía aérea y en los procesos que provocan su disfunción en el asma está cobrando gran importancia en los últimos años. Su estudio está aportando información relevante que podría abrir un nuevo marco para el avance de estrategias terapéuticas dirigidas a alterar el curso natural de la enfermedad.

Otro mecanismo que contribuye al proceso inflamatorio crónico y a la obstrucción bronquial en el asma es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada también por linfocitos Th2. Las células Th2 circulantes detectan la presencia de quimiocinas producidas localmente en la vía respiratoria y, como respuesta, expresan o activan las moléculas de adhesión selectinas e integrinas. La consecuencia final es la trasmigración de linfocitos Th2 a través del epitelio vascular hacia el tejido pulmonar, donde se concentran, contribuyendo a la cronificación del proceso inflamatorio.

Las interleucinas liberadas promueven las acciones que ya hemos mencionado y, además, la IL-4 y la IL-13 participan directamente en la hipertrofia glandular y de la musculatura l sa bronquial, así como en la hiperreactividad bronquial.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

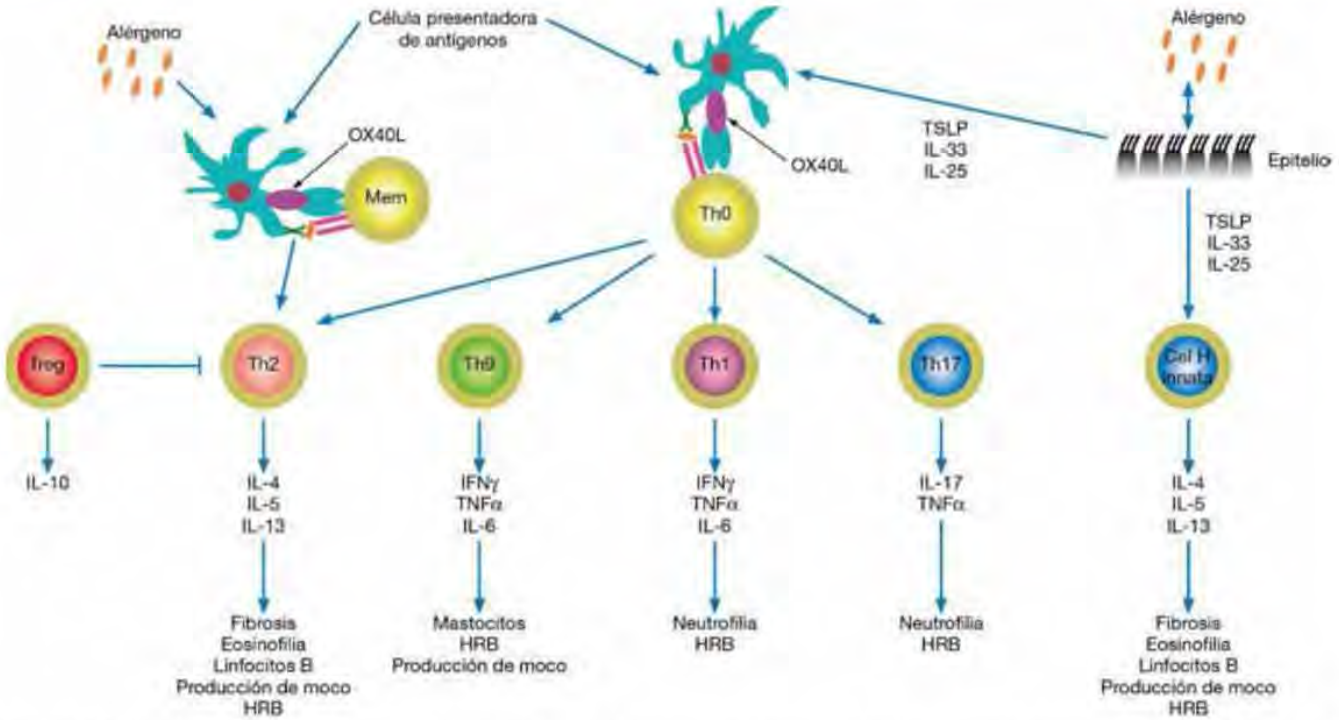


Figura 41-1 Uno de los principales mecanismos que contribuyen a la patogenia del asma son los fenómenos de hipersensibilidad tipo I. Cuando el alérgeno alcanza el organismo, las células presentadoras de antígenos promueven la activación de los linfocitos T cooperadores (Th0) y su diferenciación a linfocitos Th2, Th9, Th1 y Th17. Las interleucinas liberadas por las diferentes poblaciones linfocitarias promueven migración y maduración de eosinófilos y neutrófilos, infiltración de mastocitos, síntesis de IgE por los linfocitos B, fibrosis de la vía aérea, hiperplasia glandular y del músculo liso, hipersecreción de moco e hiperreactividad bronquial (HRB). La activación de receptores tipo TLR *(toll like receptors)* presentes en las células epiteliales da lugar a la liberación de citocinas pro inflamatorias tales como IL-25, IL-33 y TSLP *(thymic stromal lymphopoietin)*. De este modo, el epitelio colabora de forma activa con las células presentadoras de antígenos alveolares y con las células cooperadoras innatas (cel H innata), estableciendo un puente entre la inmunidad adaptativa y la innata. Mem: linfocitos T de memoria; Treg: linfocitos T reguladores. *(Modificado de Catley et al., 2011).*

2. Clasificación de los antiasmáticos

Dada la importancia del componente inflamatorio en la patogenia del asma, el actual criterio de tratamiento acentúa más el recurso a la acción antiinflamatoria que a la estrictamente broncodilatadora. Y, dentro de esta última, se prefiere utilizar fármacos de acceso directo a la pared bronquial y de acción rápida, como los β_2-adrenérgicos, que otros de acción más lenta e insegura, como la teofilina. Además, continúa el esfuerzo por encontrar antagonistas de mediadores específicos que sirvan para situaciones en las que estos mediadores constituyan un factor especial de mantenimiento del asma.

De acuerdo con ello, la clasificación es la siguiente:

a) *Broncodilatadores:* comprenden los estimulantes de β_2-adrenoceptores, los inhibidores de la actividad parasimpática (bromuro de ipratropio, tiotropio) y los relajantes directos de la fibra muscular lisa (teofilina).
b) *Modificadores de la respuesta inflamatoria:* corticoides y moduladores de leucotrienos (zafirlukast, montelukast).
c) *Inhibidores de la liberación de mediadores:* cromoglicato y nedocromilo.
d) *Antagonistas de mediadores:* inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast) y antileucotrienos (zafirlukast, montelukast).
e) *Agentes biológicos modificadores de la respuesta inmunológica:* anticuerpos monoclonales (omalizumab) y receptores solubles.

II. Fármacos adrenérgicos

1. Concepto y mecanismos fundamentales

Aunque el sistema nervioso simpático no tiene un papel preponderante en el mantenimiento fisiológico del tono bronquial, existen abundantes β_2-adrenoceptores distribuidos por el músculo liso de las vías respiratorias de grueso y pequeño calibre (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), así como en el epitelio traqueobronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular y las paredes alveolares. Su activación origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar, etc. (v. cap. 16, apartado II, 3). En el árbol traqueobronquial también existen receptores α, aunque en mucha menor proporción, de forma que en preparaciones aisladas la acción broncoconstrictora de los agonistas adrenérgicos solo se pone de manifiesto si existe β-bloqueo. El bloqueo β-adrenérgico no modifica el tono bronquial en el individuo sano, pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos pacientes existe una activación tónica de los β-adrenoceptores, necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo de aire.

En el asma no se ha podido demostrar modificación alguna en la función de los receptores α, pero existen claras alteraciones en la de los β. En efecto, a medida que aumenta la gravedad del asma, disminuye la capacidad broncodilatadora de los agentes β-adrenérgicos, sin que se produzca una disminución en el número de β-receptores presentes en la musculatura lisa

Tabla 41-1 Fenómenos biológicos que ocurren en el asma bronquial y que pueden ser atribuidos a acciones de los mediadores químicos

1. Broncoespasmo
Acetilcolina
Bradicinina
Histamina
PAF
$PGF_{2\alpha}$ y PGD_2
SRS-A (LTC_4, LTD_4, LTE_4) y TXA_2
2. Edema de la mucosa
Bradicinina
Histamina
PAF
PGE_2
SRS-A
3. Proliferación de mastocitos
Interleucinas
4. Infiltración de células inflamatorias
Citocinas
Factores inflamatorios de la anafilaxis
HETES
Histamina
LTB_4
PAF
Quimiocinas

5. Secreción de mucosidad
Acetilcolina
Factor generador de prostaglandinas
HETES
Histamina
Prostaglandinas
Secretagogo de mucosidad en macrófagos
SRS-A
6. Descamación
Enzimas proteolíticas
Neurotoxina derivada de eosinófilos
PAF
Proteína catiónica de eosinófilos
Proteínas básicas de eosinófilos
Superóxidos y radicales libres
7. Engrosamiento de la membrana basal
Enzimas proteolíticas
Superóxidos y radicales libres

bronquial. También existe disfunción de los β-receptores de membrana en los linfocitos pulmonares de individuos asmáticos. Se propone que la fosfolipasa A_2 activada por el alérgeno, a través de la movilización de ácido araquidónico y del PAF, no solo está vinculada a la reacción inflamatoria, sino que también es capaz de reducir la función de los β-adrenoceptores. Se sugiere que la lisofosfatidilcolina y los metabolitos del ácido araquidónico pueden producir desacoplamiento entre el receptor y la adenilil ciclasa.

Los agonistas β-adrenérgicos relajan la musculatura lisa bronquial mediante la activación de la adenilil ciclasa y la elevación del AMPc intracelular (v. cap. 16, apartado II, 3). Este mecanismo tiene una doble consecuencia. En primer lugar, la activación de la proteincinasa A y la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, la cual, fosforilada, es inactiva, ya que pierde afinidad por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. En segundo lugar, la disminución del Ca^{2+} libre intracelular por tres posibles mecanismos: secuestro en organelas, inhibición de la entrada e incremento de la salida. La consecuencia será una menor formación del complejo Ca^{2+}-calmodulina. En ambas circunstancias habrá una menor fosforilación de la miosina y un menor acoplamiento actina-miosina.

En la actualidad, los estimulantes β_2-adrenérgicos desempeñan un papel esencial en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las características farmacológicas de los adrenérgicos ya se han explicado en el capítulo 16; en este capítulo se analizarán sus peculiaridades en relación con la acción antiasmática.

2. Acciones farmacológicas

Los fármacos β-adrenérgicos son los broncodilatadores más rápidos y eficaces de que se dispone. Los principales efectos beneficiosos en el asma se derivan de la acción β_2-adrenérgica; los agonistas inespecíficos β (adrenalina e isoprenalina) se utilizaron durante mucho tiempo, pero actualmente disponemos de derivados que muestran gran selectividad por los β_2-adrenoceptores y, además, son resistentes a la degradación enzimática, lo que repercute en mayor selectividad, mejor biodisponibilidad y prolongación de los efectos.

Los agentes β-adrenérgicos originan relajación de todas las vías respiratorias, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, independientemente del espasmógeno implicado, protegiendo frente

a cualquier estímulo broncoconstrictor. La acción broncodilatadora aumenta con la dosis, pero, por encima de una dosis máxima, que varía en función del cuadro clínico y de su gravedad, no aumenta la intensidad, sino la duración del efecto.

In vitro, inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos y la de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas preganglionares de las vías respiratorias, disminuyen la secreción de mucosidad y favorecen el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, la relevancia terapéutica de estas acciones no está perfectamente establecida. Los β_2-agonistas no inhiben la función de los macrófagos y eosinófilos pulmonares, por lo que, incluso en tratamientos prolongados, no modifican la respuesta inflamatoria tardía a los alérgenos ni suprimen la hiperreactividad bronquial.

Cuando se utilizan exclusivamente β_2-adrenérgicos en el tratamiento profiláctico del asma, su potente acción broncodilatadora puede ocultar el comienzo o la exacerbación de la inflamación bronquial subyacente y provocar fenómenos de rebote al suspender la medicación. Asimismo, permiten una mayor exposición a los agentes desencadenantes ambientales, con el consiguiente agravamiento de la inflamación bronquial y, por lo tanto, de la propia enfermedad. A la luz de estos conocimientos, se percibe claramente la necesidad de asociarlos a medicación antiinflamatoria. Este problema es particularmente relevante con los nuevos agentes de acción ultralarga, que, en pacientes asmáticos, deben asociarse a corticoides inhalados, evitándose su uso en monoterapia. Los β_2-agonistas también han mostrado gran valor para relajar la vía aérea en el tratamiento de la EPOC estable.

Cuanto mayor es la selectividad por los β_2-adrenoceptores, menor es el efecto taquicardizante y arritmógeno β_1 para un determinado efecto broncodilatador. Pero los β_2-adrenérgicos también producen taquicardia por varios mecanismos: *a)* como mecanismo reflejo a la vasodilatación y la hipotensión; *b)* porque la selectividad β_1 es solo relativa y dosis suficientemente elevadas pueden producir efectos β_1, y *c)* porque en el corazón existe una pequeña población de receptores β_2.

La selectividad de los efectos β_2 sobre los β_1 y, por lo tanto, el índice terapéutico, aumenta considerablemente al utilizar la vía inhalatoria, ya que se consiguen concentraciones en la pared de las vías respiratorias tan elevadas como las que se obtienen por la vía intravenosa u oral, pero con concentraciones plasmáticas mucho más bajas. De ahí que la broncodilatación obtenida por vía inhalatoria llegue a ser tan rápida e intensa como por vía intravenosa, pero con menos reacciones adversas o de menor intensidad. El inconveniente de la técnica inhalatoria reside en la dificultad para utilizarla con el máximo rendimiento, con lo que se puede perder buena parte de la dosis administrada y no alcanzar el objetivo deseable; en estos casos será preciso completar con vías alternativas.

3. Características de los principales adrenérgicos broncodilatadores

Sus acciones se resumen en la tabla 41-2. Las características farmacocinéticas de los β_2-adrenérgicos son similares. Por vía inhalatoria se ha conseguido aumentar la duración del efecto; se han desarrollado β_2-agonistas de larga duración, cuya eficacia se prolonga durante más de 10 h y de duración ultra larga, que pueden administrarse una vez al día. Por vía oral sufren un primer paso muy importante, absorbiéndose solo el 10% de la dosis administrada; el $t_{máx}$ es de 2-4 h, y la $t_{1/2}$ plasmática varía entre 3 y 8 h. Los principales inconvenientes de la vía oral son la elevada incidencia de efectos secundarios y la necesidad de administrar tres o cuatro tomas diarias. La introducción de profármacos inactivos, que se transforman en el producto activo en el pulmón, y las nuevas formulaciones de liberación controlada han aumentado la selectividad y permiten incrementar los intervalos de administración.

Los agonistas β_2-adrenérgicos selectivos inhalados **salbutamol** (o albuterol), **fenoterol** y **terbutalina** tienen una duración de acción corta (4-8 h), siendo su principal utilidad el tratamiento de los ataques agudos de asma. Los β_2-agonistas selectivos de larga duración, **salmeterol** y **formoterol**, administrados por vía inhalatoria, son eficaces durante más de 12 h, y son particularmente útiles en el tratamiento del asma nocturno y el broncoespasmo en pacientes con EPOC. Recientemente, se han desarrollado agonistas β_2-adrenérgicos altamente selectivos de duración ultra larga, como **indacaterol, carmoterol, milveterol, vilanterol** y **olodaterol,** cuyo efecto dura más de 24 h y pueden administrarse una sola vez al día. Los agonistas de duración ultralarga en monoterapia están totalmente contraindicados en pacientes asmáticos y deben

Tabla 41-2 Propiedades farmacológicas de los β_2-adrenérgicos

	Acción			Duración (h)	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Vía de administración
	α	β_1	β_2				
Bambuterol	—	+	+++	24			p.o.
Clenbuterol	—	+	+++	12	2	30	p.o.
Fenoterol	—	+	+++	4-6	2	6-7,5	A, p.o.
Formoterol	—	+	+++	12			A
Indacaterol	—	+	+++	24	0,4	40	A
Procaterol	—	+	+++	6-8			p.o.
Salbutamol	—	+	+++	4-6	3-4	5,6	A, N, i.v., p.o.
Salmeterol	—	+	+++	12			A
Terbutalina	—	+	+++	4-6	2-4	3,5	A, N, p.o., i.v.

A: aerosol; i.v.: intravenosa; N: nebulizador; p.o.: vía oral.

administrarse siempre en asociación con corticoides inhalados. Se encuentra en fase de estudio la posible ventaja de utilizar dosis fijas de ambos tipos de fármacos, una vez al día, en preparados que combinan beclometasona/formoterol, fluticasona/vilanterol, budesonida/carmoterol o mometasona/indacaterol.

Por vía oral, el **salbutamol** de liberación controlada permite su administración cada 12 h. El **bambuterol** es un profármaco de la terbutalina con gran estabilidad metabólica, por lo que puede administrarse una sola vez al día por vía oral. Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios es muy superior que la de los β_2-adrenérgicos inhalados. Una nueva opción para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma y EPOC es el agonista altamente selectivo β_2-adrenérgico bedoradrina de uso intravenoso (no disponible en España).

4. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Los efectos secundarios son mayores cuando se administran por vía oral o parenteral y mínimos por vía inhalatoria. Por vía oral producen, con frecuencia, temblor fino de las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Por vía subcutánea son más frecuentes los efectos cardiovasculares. Las arritmias se observan más a menudo por vía intravenosa cuando hay alteraciones cardíacas previas o en asociación con teofilina. En algunos casos puede aparecer una disminución de la Po_2, a pesar de el efecto broncodilatador, debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación entre ventilación y perfusión; esto puede ocurrir, sobre todo, en el asma aguda grave, en la que existe intensa hipoxemia, y debe corregirse mediante la administración de oxígeno. Los agonistas β-adrenérgicos deben administrarse con precaución a los pacientes diabéticos, porque incrementan el riesgo de cetoacidosis. También pueden producir hipopotasemia y favorecer el desarrollo de arritmias cardíacas.

Es posible que aparezca *tolerancia* con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico. La ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los β_2-receptores o al agravamiento del curso natural de la enfermedad. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Las interacciones se indican en la tabla 41-3.

Se ha puesto en evidencia la aparición de crisis respiratorias extremadamente graves e incluso mortales en determinados pacientes, fundamentalmente afroamericanos, tratados con salmeterol inhalado. Se desconoce si esto se debe a una posible variabilidad genética o al hecho de que los pacientes de este grupo tenían una situación clínica basal más deteriorada. Asimismo, se evaluaron la mortalidad y los acontecimientos graves relacionados con el asma, y se puso de manifiesto un incremento de riesgo estadísticamente significativo en todos los pacientes que recibían salmeterol sin que se les administraran corticoides inhalados como parte del tratamiento.

5. Aplicaciones terapéuticas

Los β_2-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria, utilizados a demanda de los síntomas, constituyen el tratamiento de elección de las crisis y exacerbaciones agudas del asma. En el asma intermitente leve constituyen el único tratamiento necesario. El comienzo de la acción es muy rápido, los efectos secundarios escasos y la eficacia superior a la vía sistémica. También son útiles en la prevención del asma inducida por el ejercicio y otros estímulos. No parece que su administración de forma pautada regularmente ofrezca ninguna ventaja respecto al uso a demanda. Más aún, el incremento de las necesidades de β-adrenérgicos es un indicador para el médico del inadecuado control de la enfermedad y de la necesidad de intensificar la terapia antiinflamatoria.

Los β_2-adrenérgicos de acción prolongada no están indicados para el tratamiento de las crisis de asma. Se utilizan como terapia adyuvante de los corticoides inhalados para prevenir síntomas a largo plazo, especialmente para prevenir el asma nocturna y el asma inducida por el ejercicio.

Tabla 41-3 Interacciones de broncodilatadores y antiasmáticos con otros fármacos

Interacciones		Consecuencia	Recomendación
Interacciones farmacodinámicas			
Otros fármacos	**β_2-adrenérgicos**		
Anestésicos halogenados		↑ riesgo de arritmias	C
Antidepresivos tricíclicos e IMAO		↑ riesgo de cardiotoxicidad	E
β-bloqueantes		Broncoespasmo	E
β_2-adrenérgicos	**Otros fármacos**		
	Digoxina	↑ riesgo de toxicidad por hipokalemia	CK
	Fármacos que ↑ espacio QT	↑ riesgo de cardiotoxicidad	E
	Hipokalemiantes (corticoides inhalados, diuréticos, teofilina)	Hipopotasemia	CK
	Simpaticomiméticos no selectivos β_2	↑ riesgo de cardiotoxicidad	E
Otros fármacos	**Anticolinérgicos inhalados**		
Anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos)		↑ efectos anticolinérgicos	C

(Continúa)

Tabla 41-3 Interacciones de broncodilatadores y antiasmáticos con otros fármacos *(cont.)*

Interacciones		Consecuencia	Recomendación
Corticoides inhalados	**Otros fármacos**		
	Hipokalemiantes (β_2-adrenérgicos, diuréticos, teofilina)	Riesgo de hipopotasemia	CK
Otros fármacos	**Teofilina**		
Bebidas con cafeína		↑ riesgo de toxicidad	E
Tetraciclinas		↑ toxicidad intestinal	E
Imipenem		Convulsiones	E
β-bloqueantes		Broncoespasmo	E
Teofilina	**Otros fármacos**		
	Roflumilast	↑ riesgo de toxicidad	E
	Digoxina	↑ riesgo de toxicidad	E
	Simpaticomiméticos	↑ riesgo de toxicidad	C
	Hipokalemiantes (β_2-adrenérgicos, corticoides, diuréticos)	Riesgo de hipopotasemia	CK
	Ketamina	Convulsiones	E
Interacciones farmacocinéticas			
Inhibidores CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, eritromicina)	Corticoides inhalados Roflumilast	↓ metabolismo, efectos sistémicos Riesgo de toxicidad	E/C E
Inductores enzimáticos (rifampicina, barbitúricos carbamazepina, fenitoína)	Teofilina Montelukast, zafirlukast Roflumilast	↑ metabolismo	M/V E
Inhibidores enzimáticos	Teofilina Montelukast, zafirlukast Roflumilast	↓ metabolismo	M A
β-bloqueantes	Teofilina	↓ aclaramiento	M
Furosemida	Teofilina	↓ niveles plasmáticos	M
Hidrocortisona	Teofilina	↑ niveles plasmáticos	M
Ranitidina	Teofilina	↓ metabolismo	M
Teofilina	Litio	↓ niveles plasmáticos	E
Teofilina	Zafirlukast	↓ niveles plasmáticos	V
AAS	Zafirlukast	↑ niveles plasmáticos	A
Eritromicina	Zafirlukast	↓ niveles plasmáticos	V
Zafirlukast	Teofilina	↑ niveles plasmáticos	M
Zafirlukast	Warfarina	↑ niveles plasmáticos	PC

Recomendaciones: A: ajustar dosis; AA: administrar en ayunas; AAS: ácido acetilsalicílico; C: controlar; CK: controlar kalemia; E: evitar; M: monitorizar; V: vigilar disminución efecto.

La asociación de salmeterol o formoterol con glucocorticoides (fluticasona, budesonida) inhalados para el tratamiento del asma persistente ha mostrado ser más eficaz que incrementar al doble la dosis de corticoides en monoterapia. Por lo tanto, cuando los síntomas no son controlados con dosis bajas o moderadas de corticoides, debe asociarse al tratamiento un agonista β_2-adrenérgico de larga duración. Los β_2-adrenérgicos de larga duración carecen de propiedades antiinflamatorias, por lo que no deben utilizarse en monoterapia. Dado que las exacerbaciones o reacciones graves de asma pueden presentarse con mayor frecuencia durante el tratamiento con agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada, este no debe iniciarse durante una exacerbación o ante el empeoramiento agudo del asma. Tampoco deben utilizarse para el alivio de síntomas agudos de asma, para los que se debe utilizar un β_2-agonista de acción corta.

En el tratamiento agudo de las crisis asmáticas, los β_2-agonistas de acción corta se administran preferentemente en forma de aerosol o, cuando este no sea posible o eficaz, en forma de nebulizador. Puede ser necesario asociar corticoides inhalados. En casos graves puede ser necesaria la administración parenteral subcutánea o intravenosa, ya que el acceso por vía inhalatoria puede estar muy reducido por la propia obstrucción bronquial. Pacientes que no responden a β_2-adrenérgicos por vía inhalatoria pueden hacerlo tras un tratamiento con corticoides; por ello, se deben administrar corticoides intravenosos tanto a niños como a adultos que ingresan en el hospital con una crisis asmática aguda grave. No está claro que la asociación de teofilina mejore la respuesta terapéutica en los pacientes tratados con corticoides sistémicos y β-adrenérgicos inhalados.

Un avance importante en el tratamiento de la EPOC ha sido el reconocimiento del beneficio clínico de los β_2-adrenérgicos de duración larga (salmeterol, formoterol) y ultralarga (indacaterol). Estos fármacos, además de su acción broncodilatadora, podrían inhibir la adhesión bacteriana a las células epiteliales de la vía respiratoria y reducir el riesgo de exacerbaciones infecciosas, tan frecuentes en estos pacientes.

6. Vías y formas de administración

La indudable eficacia de estos fármacos depende en alto grado del modo en que se administren, por lo que deben tenerse en cuenta algunas consideraciones de carácter práctico.

Vía inhalatoria. Por sus ventajas para la administración de fármacos en las vías respiratorias es la forma principal de tratamiento del asma. Existen métodos simples y de bajo coste para la generación de aerosoles del tamaño apropiado, que permiten alcanzar en las vías respiratorias distales altas concentraciones de fármacos. De esta manera se consiguen efectos locales que por vía sistémica solo se obtendrían administrando dosis muy elevadas, y se emplean dosis más altas de fármacos con menores efectos secundarios. Existen diversos sistemas de administración:

a) *Inhaladores presurizados.* Los inhaladores en cartuchos presurizados de dosis controlada son los más populares por su facilidad de manejo, pero son los que entrañan mayor dificultad para inhalar correctamente el fármaco. El medicamento es dispensado cuando se activa el dispositivo que lo contiene, abriendo una válvula que libera una dosis conocida de fármaco en aerosol. La eficiencia del inhalador presurizado depende del tamaño de las partículas que componen el aerosol, ya que determina el depósito del fármaco en las distintas zonas de la vía respiratoria. Con estos dispositivos, aproximadamente un 15% de las partículas del aerosol liberado alcanzan la vía respiratoria distal. Aunque esta forma de administración es potencialmente muy eficaz, alrededor de la mitad de los pacientes no usa una técnica correcta de inhalación, siendo frecuente que falle la coordinación entre la activación del inhalador y la inspiración, lo que impide la completa inhalación del aerosol. Con el propósito de mejorar la eficiencia de los inhaladores por fallos en la coordinación y disminuir el depósito de partículas grandes de aerosol en la orofaringe de los pacientes, se han diseñado cámaras espaciadoras, con válvulas o sin ellas, que se interponen entre la boca y el inhalador. El sistema valvular permite que solo circule aire en la dirección de la inhalación, cerrándose cuando el individuo espira y desviando así el aire espirado fuera de la cámara. Mediante estos espaciadores, el fármaco no se pierde hacia el ambiente, disminuye la velocidad de las partículas y la mayoría de las partículas grandes quedan depositadas en sus paredes, reduciendo el depósito en la faringe. Sin embargo, el uso de estas cámaras disminuye la aceptación del tratamiento por algunos pacientes, especialmente cuando necesitan recibir el tratamiento fuera de sus casas. Existen inhaladores en cartuchos presurizados que incorporan un mecanismo que se activa de forma sincronizada con la inspiración del individuo, liberando de forma automática una dosis del producto.

b) *Polvos inhalables.* Los inhaladores de polvo seco se caracterizan porque el fármaco, en polvo, viene en cápsulas unidosis que deben colocarse en un dispositivo y perforarse antes de su utilización. Se han desarrollado diversos sistemas de dosis múltiples que necesitan menor manipulación. Se activan por la inspiración del paciente, que crea una turbulencia y hace que las partículas del fármaco generen un aerosol. No necesitan coordinación entre la liberación de la dosis y la inhalación, pero, para que el mecanismo sea eficaz, se requiere una fuerza de inspiración algo superior a la de los aerosoles. Con esta forma de terapia inhalatoria se logra un efecto terapéutico similar al de los inhaladores presurizados y, en algunos casos, con menos efectos secundarios. Los inhaladores de polvo seco tienen buena aceptación entre los pacientes, ya que su uso implica menos coordinación y no requieren espaciador.

c) *Nebulizadores.* Los nebulizadores son recipientes de plástico dentro de los cuales se coloca una dosis de broncodilatador diluido en NaCl al 0,9%. Un flujo de oxígeno o de aire comprimido transforma la solución líquida en aerosol, el cual es inhalado por el paciente mientras respira desde una mascarilla o boquilla conectada al nebulizador. La eficacia de un nebulizador dependerá del tamaño de las partículas que genere. En principio, cuanto más pequeñas sean estas, mayores serán las probabilidades de penetración y depósito en las vías respiratorias periféricas. La principal ventaja de la nebulización es que puede realizarse durante una respiración normal y relajada, ya que no requiere la coordinación del paciente. La nebulización es el dispositivo ideal para la administración de fármacos a pacientes con compromiso respiratorio grave independientemente de la edad o de su estado de conciencia. Este sistema de administración tiene una especial importancia en el medio hospitalario y de urgencias.

Vía oral. Menos selectiva que la vía inhalatoria, su principal indicación es el tratamiento crónico de pacientes que no pueden utilizar un inhalador y no tienen acceso a un nebulizador. El efecto se inicia más lentamente que por vía inhalatoria y su duración es similar. Hay tabletas de salbutamol de liberación retardada que pueden administrarse en dos o tres tomas al día en lugar de las tres o cuatro tomas habituales.

Vía parenteral. El riesgo de posibles efectos secundarios, en especial de tipo cardiovascular, limita su utilización al tratamiento hospitalario, ámbito en el que se puede realizarse un control estricto.

III. Glucocorticoides

Considerar el asma como enfermedad inflamatoria bronquial ha representado un importante cambio en el enfoque terapéutico que acentúa el tratamiento antiinflamatorio sobre el broncodilatador. La introducción de esteroides inhalatorios ha sido uno de los avances más importantes de los últimos años en la terapia del asma, siendo hoy en día el tratamiento crónico de elección. Su eficacia en la bronquitis crónica y en el enfisema es mucho menor.

1. Características químicas

En el capítulo 52 se exponen las características químicas generales de los glucocorticoides. Por vía sistémica se emplean la prednisona y derivados, hidrocortisona, triamcinolona, etc.; la substitución de los grupos hidroxilo en el C18 o el C19 de la molécula de hidrocortisona por grupos éster o cetónico

permitió incrementar la acción tópica por vía inhalatoria y reducir el paso a la circulación general, evitándose así efectos secundarios: los halogenados dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, y el no halogenado budesonida. La relación entre actividad tópica y actividad sistémica es 1 para la budesonida y 0,11 para la beclometasona.

2. Efecto antiasmático y mecanismo de acción

Los corticoides actúan sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. En dosis única no bloquean la respuesta inmediata a alérgenos (broncoconstricción, hipersecreción mucosa y edema), pero, en cambio, bloquean la respuesta inflamatoria tardía y la consecuente hiperreactividad bronquial. Además, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias (macrófagos, eosinófilos, linfocitos T, etc.) que ocurre tras la exposición a un alérgeno. Esto implica que la acción antiasmática aguda, tras dosis única, de los corticoides no es inmediata, sino que transcurren 4-6 h hasta que se manifiesta la reabsorción de exudados, la desaparición de la secreción y la reducción de la contracción muscular. Asimismo, la reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual y puede requerir meses. La administración continuada de corticoides también reduce la respuesta inmediata a alérgenos y previene el asma provocada por el ejercicio.

Los corticoides no inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos en el pulmón, aunque sí lo hacen sobre macrófagos y eosinófilos. A la larga, reducen la cantidad de mastocitos en las vías respiratorias, posiblemente por disminuir la producción de diversas citocinas, como la interleucina 3 (linfocina trófica de mastocitos). Los esteroides también reducen la extravasación microvascular causada por los mediadores inflamatorios, posiblemente por una acción directa sobre las células epiteliales. Por último, inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias que ocurre tras la exposición a un alérgeno. Esto explica el hecho de que los corticoides sean particularmente útiles en la fase tardía de la reacción asmática de origen alérgico, en la que, con tratamiento continuado, llegan a producir reparación del epitelio y disminución de la hiperreactividad bronquial. Su eficacia también se aprecia en el asma no alérgica.

A nivel molecular, el efecto de los glucocorticoides se lleva a cabo sobre la transcripción de genes, modulándola bien de forma directa o a través de la interacción con otros factores de transcripción y coactivadores.

La acción antiinflamatoria de los esteroides se debe, fundamentalmente, al bloqueo de varios genes de citocinas implicadas en los procesos inflamatorios crónicos y, particularmente, en el asma (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, TNF-α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), diversos receptores para citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas (óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A_2 citoplasmática). Aunque los esteroides pueden reprimir la transcripción de genes por mecanismos genómicos, la acción terapéutica a menudo no depende de la interacción entre el GR y el ácido desoxirribonucleico (ADN); son mecanismos no genómicos o de transrepresión. Este último proceso depende, en gran parte, de las interacciones físicas entre el GR monomérico y ciertos factores de transcripción, como la proteína activadora-1 (AP-1) y el NFκB, que coordinan en forma sinérgica la activación transcripcional de muchos genes involucrados en patologías inflamatorias, como el asma. Además, los esteroides inhiben la activación de genes proinflamatorios mediada por NFκB al reducir los niveles de fosforilación de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa II, esencial en el acercamiento de la enzima hacia la región promotora. Los glucocorticoides también inhiben la acetilación de histonas y promueven su desacetilación, contrarrestando las acciones de varios factores transcripcionales de genes proinflamatorios.

La estimulación transcripcional contribuye solo en forma limitada a los efectos antiasmáticos de los corticoides. Un ejemplo es el aumento de la transcripción de proteínas antiinflamatorias como la lipocortina 1, que inactiva la fosfolipasa A_2, con lo que se inhibe la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y del PAF. No obstante, la cantidad necesaria de dexametasona para inducir este efecto es muy superior a la que es suficiente para reprimir la expresión génica. Los corticoides también aumentan la producción de otras moléculas antiinflamatorias, como el antagonista del receptor de IL-1, IL-10 e IκB-α, el inhibidor endógeno del factor nuclear κB (NFκB). También elevan la transcripción del receptor β_2-adrenérgico, evitando o revirtiendo la menor expresión de este receptor durante el tratamiento prolongado con β-agonistas. Por lo tanto, incrementan la respuesta a los fármacos β-adrenérgicos y previenen el desarrollo de tolerancia tras el tratamiento prolongado con altas dosis. Este fenómeno se produce tanto en las fibras musculares lisas como en las células inflamatorias.

3. Características farmacocinéticas

A pesar de utilizar la vía inhalatoria, pasan a la circulación en variada proporción. La metabolización hepática es bastante rápida para la budesonida y la flunisolida, cuyas semividas plasmáticas son de 150 y 100 min, respectivamente, mientras que la de la beclometasona es de 15 h. La duración del efecto a nivel pulmonar es de 6-8 h para todos los preparados. La ciclesonida es un profármaco que es activado por esterasas pulmonares, lo que reduce sus efectos en la orofaringe. Su retención pulmonar es elevada y tiene muy escasos efectos sistémicos.

4. Reacciones adversas e interacciones

Con los corticoides inhalados son leves e infrecuentes cuando se utilizan a dosis bajas (<400 μg/día). Los más frecuentes tienen que ver con su depósito en la orofaringe. Es frecuente la afonía reversible, que puede deberse a miositis de las cuerdas vocales. La candidiasis orofaríngea tiene una incidencia menor que incrementa con la dosis. Estos efectos secundarios locales pueden reducirse enjuagando la boca después de la inhalación y utilizando dispositivos espaciadores —ya comentados para los simpaticomiméticos— que se intercalan entre la boquilla del inhalador y la boca, disminuyendo el depósito orofaríngeo y aumentando el pulmonar. Los corticoides inhalados en raras ocasiones dan lugar a broncoespasmo paradójico, que requiere la administración de un broncodilatador β_2-adrenérgico de acción rápida inhalado.

Sin tratamiento concurrente con corticoides orales, los corticoides inhalados a dosis menores de 1.500 μg/día en adultos y 400 μg/día en niños carecen de efectos relevantes sobre la función adrenal. Aunque la mayoría de los estudios avalan la inocuidad de los corticoides inhalados, existen algunos datos aislados que sugieren la predisposición a la osteoporosis en el adulto o el retraso del crecimiento en niños sin compromiso de la talla final. En pacientes con EPOC, el uso prolongado de corticoides inhalados aumenta el riesgo de neumonitis. Algunos pacientes sometidos a tratamientos prolongados con dosis elevadas de corticoides inhalados muestran efectos secundarios sistémicos, lo que obliga a mantener una actitud expectante ante las posibles consecuencias a largo plazo del tratamiento con corticoides inhalados.

Los corticoides por vía oral pueden producir todos sus característicos efectos secundarios (v. cap. 52). Por lo tanto, si hay que recurrir a la vía oral, se utilizarán preparados de acción corta, a la dosis mínima necesaria y, si es posible, mediante la modalidad de terapéutica alternante. La asociación de otros fármacos, como β_2-adrenérgicos o teofilina, aumenta la eficacia de los corticoides sistémicos y permite reducir la dosis. Las interacciones se indican en la tabla 41-3.

5. Aplicaciones terapéuticas

Los corticoides inhalados constituyen el tratamiento de elección para el asma persistente del adulto leve, moderada o grave, que necesite tratamiento broncodilatador con agonistas adrenérgicos más de dos veces a la semana. Esteroides como el dipropionato de beclometasona, la budesonida, la ciclesonida y el propionato de fluticasona son activos tópicamente y capaces de controlar la enfermedad sin efectos sistémicos ni supresión adrenal, con muy pocas diferencias entre ellos. La dosificación habitual queda reflejada en la tabla 41-4. La respuesta clínica a los corticoides es dependiente de la dosis.

Tabla 41-4 Dosis diarias de corticoides inhalados para el tratamiento a largo plazo del asma

Fármacos	Dosis bajas (μg)		Dosis medias (μg)		Dosis altas (μg)	
	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños
Budesonida	200-400	100-200	400-600	200-400	>600	>400
Ciclesonida	80-160		320			
Dipropionato de beclometasona	168-504	84-336	504-840	336-672	>840	>672
Fluticasona	88-264	88-176	264-600	176-440	>660	>440

La dosis necesaria puede variar para un mismo paciente dependiendo de factores como el alérgeno desencadenante, infecciones víricas, temperatura ambiente, etc. Se recomienda ajustar la dosis al mínimo necesario para mantener la función respiratoria lo más parecida posible a la normal. Antes de considerar el tratamiento de mantenimiento con corticoides orales, deberían administrarse hasta 2.000 μg diarios. Hoy en día se considera que el tratamiento, en la mayoría de los casos, es igual de eficaz tanto si se divide en dos tomas diarias como en cuatro, con las consiguientes ventajas para el paciente. Sin embargo, en ocasiones el asma se inestabiliza, por lo que es preferible el régimen de cuatro dosis diarias. Los corticoides por vía oral (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) son una parte segura y esencial del tratamiento de las exacerbaciones del asma graves o rápidamente deteriorantes. Tratamientos cortos (menos de 2 semanas) con dosis bajas (30 mg) suelen ser suficientes, y, si se interrumpe antes de 5 días, no es necesario hacerlo de forma gradual. Como medicación de mantenimiento, los glucocorticoides orales son en ocasiones necesarios, a pesar de sus inconvenientes, cuando el asma se torna grave persistente y no responde a una terapia correcta con broncodilatadores y dosis elevadas de corticoides inhalados. Esta asma dependiente de corticoides afecta a un número escaso de pacientes, en los que la gravedad de la enfermedad supera los riesgos de un tratamiento prolongado con efectos secundarios muy importantes. Debe utilizarse la dosis mínima para mantener la función pulmonar casi normal, teniendo en cuenta que dosis superiores a 10 mg de los derivados de la prednisona producen efectos secundarios, que, aunque pueden minimizarse, si se administran en días alternos, en ocasiones disminuye la eficacia. En estos pacientes pueden ser necesarias dosis elevadas de corticoides (más de 60 mg de prednisolona diarios) durante las exacerbaciones. La hidrocortisona por vía intravenosa se ha asociado a reacciones anafilácticas y miopatía aguda, y debería reservarse para los casos en que la terapia oral es inadecuada.

IV. Fármacos anticolinérgicos

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Durante siglos se utilizó la atropina en forma de cigarrillos elaborados con estramonio o con belladona para el tratamiento de las afecciones respiratorias. En la actualidad, el conocimiento de los mecanismos colinérgicos que controlan el calibre de las vías respiratorias y el desarrollo de derivados sintéticos de la atropina que atraviesan mal las barreras biológicas han reavivado el interés por los broncodilatadores anticolinérgicos.

La principal inervación vegetativa de las vías respiratorias en la especie humana es de tipo parasimpático; las fibras eferentes vagales preganglionares entran en el pulmón a través de los hilios, viajan a lo largo de las vías respiratorias y terminan en los ganglios parasimpáticos de las paredes de los bronquios, con predominio en los grandes y medianos. Las terminaciones posganglionares suplen a la musculatura lisa y las glándulas submucosas de las vías respiratorias y a estructuras vasculares. La liberación de acetilcolina origina la activación de receptores muscarínicos. Los receptores colinérgicos muscarínicos (v. cap. 14) se dividen en cinco subtipos (M_1-M_5). En el pulmón, están presentes en los ganglios parasimpáticos (M_1), el endotelio vascular (M_1), las terminaciones colinérgicas posganglionares (M_2), el músculo liso bronquial (M_2 y M_3), las glándulas submucosas (M_1 y M_3) y la pared alveolar (M_4). En cuanto a las acciones derivadas de la activación de dichos receptores por la acetilcolina, los M_1 facilitan la neurotransmisión en los ganglios vegetativos, los M_2 presinápticos inhiben la liberación de acetilcolina, los M_3 inhiben la broncodilatación β-adrenérgica, los M_1 y M_3 incrementan la secreción de mucosidad y los M_4 controlan la liberación de surfactante. Según estas acciones, el antagonista colinérgico ideal para el tratamiento del asma y la EPOC sería aquel que bloqueara los receptores M_1 y M_3, pero no inhibiera los M_2 aumentando la liberación de acetilcolina. En condiciones normales, existe un bajo nivel de actividad tónica basal en la musculatura lisa bronquial, que depende del tono colinérgico. La actividad parasimpática aumenta a través de reflejos neurales vagales broncoconstrictores, desencadenados por la estimulación de terminaciones sensoriales próximas a las células epiteliales (receptores de «irritantes»). Los estímulos desencadenantes pueden ser muy variados: inhalación de partículas, gases, aerosoles, aire frío o caliente, etc. Tanto en el asma como en la bronquitis crónica existe una hiperreactividad de los bronquios a estos estímulos, que puede deberse a un estado de hiperexcitabilidad a cualquier nivel del arco reflejo vagal: receptores, centros integradores o células efectoras.

Los fármacos anticolinérgicos de tipo atropínico bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial. Su eficacia terapéutica, por lo tanto, dependerá de hasta qué punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncoespasmo total presente en el cuadro clínico concreto. El tono colinérgico es mayor en la EPOC que en el asma; además, en el asma, un componente broncoconstrictor fundamental es la liberación de mediadores como histamina o leucotrienos, frente a los cuales los fármacos anticolinérgicos son ineficaces. Todo ello determina que estos agentes sean más útiles en la EPOC que en el asma.

El desarrollo de moléculas derivadas de la atropina que incorporan en su estructura un átomo de nitrógeno cuaternario ha dado lugar a fármacos anticolinérgicos que no atraviesan las barreras biológicas. Su administración por vía inhalatoria hizo posible aumentar la concentración localmente, produciendo broncodilatación, minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. Los anticolinérgicos inhalados constituyen la primera línea de tratamiento para el EPOC, junto con los broncodilatadores β_2-adrenérgicos con los que muestran una acción sinérgica cuando se administran en asociación. Las interacciones se indican en la tabla 41-3.

2. Bromuro de ipratropio

Es un derivado cuaternario isopropílico de la atropina (fig. 41-2). Por esta razón atraviesa muy mal las barreras biológicas, pudiéndose describir como una forma tópica de atropina. Bloquea de forma no selectiva todos los receptores muscarínicos.

Cuando se administra por vía inhalatoria (v. apartado II, 6), menos del 1% atraviesa el epitelio bronquial y los niveles sanguíneos alcanzados son inapreciables. Al igual que con otros fármacos, solo alcanza los bronquios el 10% del total inhalado; el resto se deglute,

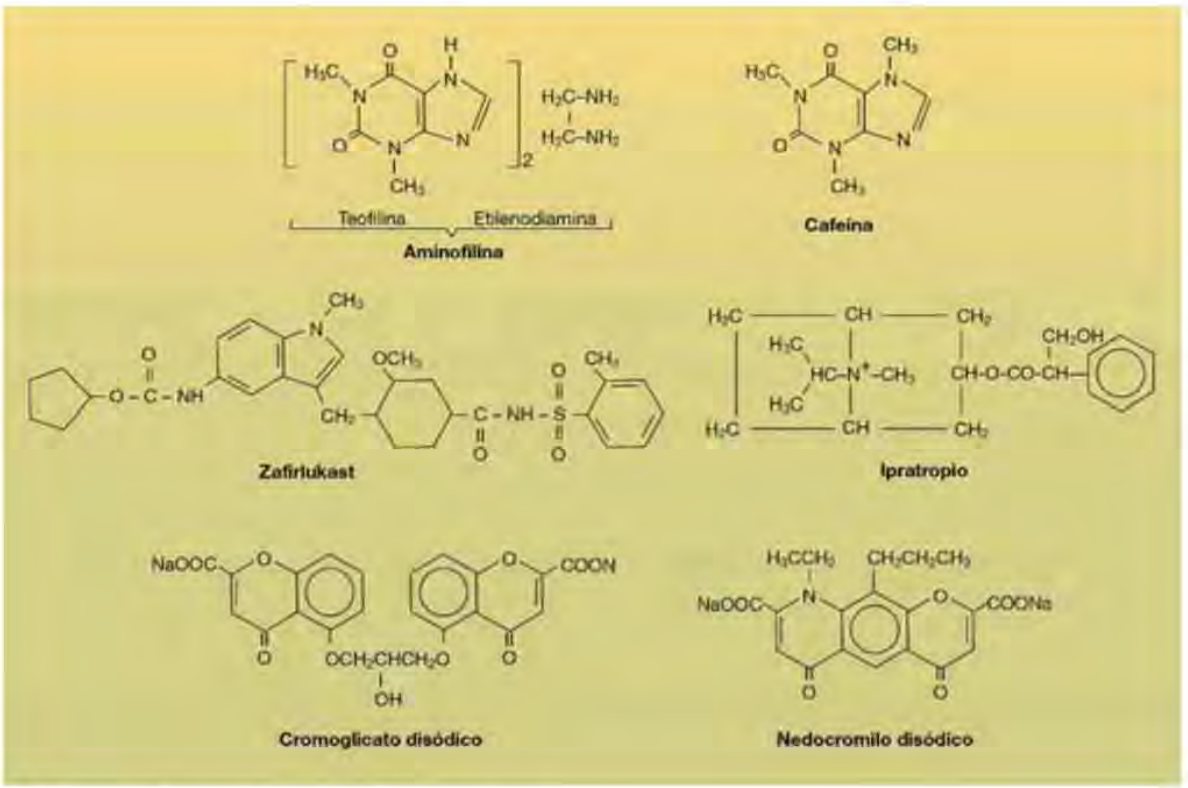


Figura 41-2 Estructura de fármacos broncodilatadores y antiasmáticos.

pero su escasa absorción determina que la mayor parte se elimine por heces. La escasa fracción que pasa a la sangre no atraviesa la barrera hematoencefálica y se elimina con un $t_{1/2}$ de 3,5 h. La dosis inhalatoria es de 40-80 μg, que producen una broncodilatación comparable a la de 0,15 mg por vía i.v. o 15 mg p.o., pero con una concentración plasmática 1.000 veces menor. El efecto broncodilatador máximo se obtiene al cabo de 1-2 h de la inhalación, pero el 80% se observa ya a los 30 min. La duración total es de unas 6 h, por lo que se administra tres o cuatro veces al día.

A diferencia de la atropina, el ipratropio por vía inhalatoria no modifica el volumen y las propiedades viscoelásticas de las secreciones bronquiales ni deprime el aclaramiento mucociliar; tampoco origina efectos anticolinérgicos sistémicos, como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc. Los efectos secundarios son muy infrecuentes.

En el asma, el bromuro de ipratropio es menos eficaz como broncodilatador que los agentes adrenérgicos, pero puede ser útil como coadyuvante de estos, en particular durante las exacerbaciones del asma en ancianos y en el *status* asmático. En pacientes con bronquitis crónica y enfisema, el grado de broncodilatación y la duración de la acción del ipratropio son similares a los de los β_2-agonistas; algunos pacientes responden mejor a los β_2-adrenérgicos y otros lo hacen al ipratropio. La dosis recomendada es de dos a cuatro inhalaciones (40-80 μg) cada 8 h.

El **bromuro de oxitropio** es un análogo cuyas acciones son similares a las del bromuro de ipratropio, pero el efecto es más prolongado.

3. Bromuro de tiotropio

Es un derivado cuaternario de la atropina con un perfil de selectividad funcional predominante por los receptores M_1 y M_3. Puesto que el receptor M_2 incrementa la liberación de acetilcolina, la ausencia de efecto bloqueante sobre dicho receptor supone un incremento de la eficacia del tiotropio respecto a los antagonistas no selectivos, como el ipratropio. Además, en tejido pulmonar humano, el tiotropio muestra una afinidad por los receptores muscarínicos muy superior a la del ipratropio. Una ventaja adicional es la mayor duración del efecto, que puede prolongarse durante más de 24 h. Los ensayos clínicos realizados indican que el tiotropio produce una mejora mantenida del volumen espiratorio expulsado en el primer segundo (>10%), mejora la disnea, reduce el uso de inhaladores de rescate, reduce el número de agudizaciones y hospitalizaciones. Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el uso de tiotropio mediante inhaladores de polvo seco reduce la mortalidad o no la modifica en comparación con placebo, por lo que puede considerarse un tratamiento seguro. La seguridad del tiotropio cuando es dispensado con otro tipo de inhaladores ha sido recientemente cuestionada y está siendo objeto de estudio. Los anticolinérgicos inhalados deben ser administrados con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. La dosis recomendada es de una inhalación (18 μg) cada 24 h, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Por su eficacia clínica, facilidad de administración y excelente perfil de seguridad, el tiotropio constituye la primera línea de tratamiento sintomático de la EPOC en cualquier nivel de gravedad.

V. Teofilina y derivados

1. Origen y características químicas

La **teofilina, la cafeína** y la **teobromina** son un conjunto de alcaloides que pertenecen al grupo de las **metilxantinas** (v. fig. 41-2). Su popularidad proviene del amplio consumo de infusiones o bebidas

que las contienen. El café y el té contienen principalmente cafeína y, en menor grado, teofilina; el cacao y el chocolate contienen sobre todo teobromina. El uso de la teofilina y sus derivados, como la **aminofilina**, ha ido decayendo progresivamente desde el reconocimiento del asma como una enfermedad inflamatoria. Como agentes broncodilatadores han sido relegadas por los β_2-adrenérgicos inhalados, que han mostrado ser más eficaces y menos tóxicos. Las xantinas desarrolladas en los últimos años (**bamifilina, acebrofilina** y **doxofilina**) podrían tener un perfil de eficacia y seguridad superiores a la teofilina. La doxofilina carece de afinidad por receptores purinérgicos, lo que le confiere menor toxicidad cardiovascular, digestiva y del sistema nervioso central.

2. Acciones farmacológicas

Las xantinas producen un espectro de acciones similar, pero difieren en su actividad. La teofilina es muy activa para relajar la fibra muscular lisa, en particular de los bronquios y vasos, estimular la actividad cardíaca, activar el sistema nervioso central (SNC) y aumentar la diuresis. La cafeína es la más activa para incrementar la respuesta contráctil del músculo esquelético.

2.1. Efectos bronquiales

La teofilina actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, sin necesidad de activar o bloquear receptores de transmisores o mediadores. Su acción es más patente cuando previamente hay constricción. La acción broncodilatadora es proporcional a la concentración plasmática: se inicia con 5 μg/mL y aumenta de forma prácticamente lineal hasta 20 μg/mL. Por encima de esta concentración, los efectos secundarios son inaceptables. La dosis de teofilina necesaria para alcanzar concentraciones dentro del rango terapéutico varía enormemente entre pacientes debido a sus complejas propiedades farmacocinéticas. Esto, unido a la abundancia y potencial gravedad de sus efectos secundarios, ha relegado a la teofilina a un segundo plano en el tratamiento de asma y EPOC, a pesar de su potente acción broncodilatadora.

Con independencia de la acción broncodilatadora directa, la teofilina ejerce otros efectos que pueden repercutir directa o indirectamente en la mejoría objetiva o subjetiva del paciente asmático o con EPOC: *a)* protege frente al asma provocada por ejercicio a concentraciones plasmáticas por encima de 10 μg/mL; *b)* inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictores; *c)* aumenta el aclaramiento mucociliar, aunque esta acción está muy reducida en bronquíticos crónicos y asmáticos graves, en los que el aclaramiento mucociliar está deteriorado; *d)* estimula el centro respiratorio; *e)* aumenta la contractilidad del diafragma, lo que puede ser útil en pacientes enfisematosos con escaso movimiento torácico en los que la ventilación depende en gran medida de este músculo, y *f)* tiene acción diurética que puede contribuir a reducir el edema pulmonar. Además, la propia acción broncodilatadora favorece la eficacia de la tos en la eliminación de secreciones.

2.2. Efectos cardiovasculares

La teofilina estimula la contractilidad cardíaca de forma más rápida que la digital y más prolongada que los β-adrenérgicos. Aunque durante años se utilizó como agente inotrópico para ciertos casos de insuficiencia cardíaca, en la actualidad se halla superada por otros agentes inotrópicos y vasodilatadores, aunque su acción puede ser útil en pacientes con *cor pulmonale*.

Además de aumentar el volumen sistólico y el gasto cardíaco, y de disminuir la presión telediastólica, puede aumentar ligeramente la frecuencia cardíaca por estímulo directo y por acción refleja secundaria a la vasodilatación. A concentraciones elevadas produce taquicardia franca y arritmias que pueden ser facilitadas por la hipoxia, por un tono simpático elevado o la administración simultánea de β-adrenérgicos. A dosis altas, convulsivantes, también puede observarse bradicardia y paro cardiorrespiratorio por estimulación vagal central. Cuando la teofilina se administra en inyección intravenosa rápida, esta acción vagal puede observarse antes que las convulsiones.

En los vasos, las xantinas producen dilatación del territorio muscular y esplácnico, y vasoconstricción de la circulación cerebral. Cuando la teofilina se administra en inyección intravenosa, puede producirse una intensa hipotensión. En el asma y en la EPOC, la dilatación de territorios contraídos por la hipoxia, unida al aumento del gasto cardíaco, puede originar una disminución de la P_{O2}, que también se observa con los simpaticomiméticos.

2.3. Efectos en el sistema nervioso central

Las xantinas producen una activación generalizada del SNC. En contra de lo que se creyó durante mucho tiempo, la estimulación central de la teofilina es tan intensa o más que la de la cafeína, y las aparentes diferencias pueden deberse a que la cafeína atraviesa con mayor rapidez que la teofilina la barrera hematoencefálica. Esta estimulación es dependiente de la dosis: a dosis bajas, las xantinas reducen la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual —causa de la popularidad de las bebidas xánticas— y tienden a producir insomnio; con dosis altas aparecen nerviosismo, temblor, hiperestesia, hiporreflexia, alteraciones maníacas y convulsiones (v. cap. 33, apartado II, 5.4). En pacientes epilépticos pueden producirse convulsiones incluso con dosis terapéuticas; en pacientes no epilépticos, estas se observan con niveles por encima de 30 μg/mL.

A nivel bulbar estimulan el centro respiratorio, acción que puede utilizarse en el tratamiento del nistagmo de Cheyne-Stokes y de la apnea del prematuro, en la que las xantinas reducen el umbral de los quimiorreceptores al CO_2. Otros efectos bulbares son la estimulación del centro del vómito y la estimulación vagal. Las náuseas y los vómitos aparecen con valores por encima de 20 μg/mL y, en tratamientos crónicos, constituyen un buen aviso de toxicidad. En intoxicaciones agudas, las arritmias o las convulsiones pueden preceder a los vómitos hasta en el 50% de los casos.

2.4. Otros efectos farmacológicos

En el *aparato digestivo,* relaja la musculatura lisa de las vías biliares y estimula la secreción gástrica de ácido y pepsina, lo que con frecuencia origina en los pacientes intolerancia gástrica; esta acción es bloqueable con antihistamínicos H_2. También la cafeína (e incluso el café descafeinado) estimula la secreción ácida.

En el *músculo esquelético,* la cafeína (y, en menor grado, la teofilina) aumenta la respuesta contráctil al estímulo nervioso y a cualquier otro estímulo contráctil. La concentración ha de ser elevada, si bien se ha propuesto que una pequeña fracción de la mejoría de la dinámica respiratoria provocada por las xantinas en la EPOC puede deberse a un aumento de la contractilidad del diafragma. La cafeína sensibiliza el músculo esquelético para incrementar la respuesta contráctil a sustancias capaces de producir contractura (síndrome de hipertermia maligna; v. cap. 28).

3. Mecanismo de acción

El mecanismo celular por el que la teofilina ejerce sus acciones es impreciso. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, aumentando los niveles de dichos nucleótidos, y alteran la movilización de Ca^{2+} intracelular, pero estas acciones se producen con concentraciones de teofilina que superan las terapéuticas. La capacidad de las xantinas para bloquear receptores adenosínicos A_1 y A_2 (v. cap. 25, apartado V, 1), parece estar relacionada con sus reacciones adversas, pero no con las terapéuticas.

4. Características farmacocinéticas

Por vía oral, la teofilina y la diprofilina se absorben de forma completa. La teofilina se une en el 70% a las proteínas del plasma. El volumen de distribución está aumentado en el prematuro, en la cirrosis y en la acidosis, y reducido en la obesidad. La distribución de la teofilina es bicompartimental, y el máximo efecto bronquial se alcanza a los 30-45 min de su administración, incluso cuando se administra en inyección intravenosa rápida. La teofilina se metaboliza en el 90% en el hígado, y el 10% restante se excreta por vía renal en forma inalterada. Intervienen las isozimas CYP1A2 y CYP2E1 con una gran variabilidad individual. La velocidad de eliminación de la teofilina está aumentada en el niño de 1 a 4 años, en los pacientes que toman dietas pobres en hidratos de carbono y rica en proteínas, y en la acidosis. La velocidad de eliminación está reducida en el anciano, el obeso, los pacientes que consumen una dieta rica en metilxantinas, la cirrosis descompensada y, en

menor proporción, en la hepatitis, la insuficiencia cardíaca, el *cor pulmonale* y el edema agudo de pulmón.

5. Reacciones adversas e interacciones

Algunos efectos secundarios, como la irritación gastrointestinal, la agitación y el insomnio, pueden observarse al comienzo del tratamiento, cuando este se instaura de forma brusca con dosis estándar. Estos efectos secundarios disminuyen notablemente cuando se inicia el tratamiento con la mitad de la dosis y se aumenta de forma gradual. Los efectos tóxicos pueden aparecer en ocasiones con valores de entre 15 y 20 μg/mL (se destacan en la tabla 41-5). Sobre la acción adictiva de la cafeína y bebidas xánticas, véase el capítulo 33.

Las interacciones se indican en la tabla 41-3.

Tabla 41-5 Toxicidad y rango terapéutico de la teofilina

Efectos tóxicos de la teofilina

	Leves (>20 μg/mL)	Graves (>40 μg/mL)
Gastrointestinales	Náuseas Vómitos Molestias Diarrea	Vómitos «en poso de café» Deshidratación
Sistema nervioso central	Vómitos Irritabilidad Intranquilidad Insomnio	Cuadro maníaco Alucinaciones Convulsiones Coma Hipertermia
Cardíacos	Taquicardia	Arritmias

6. Aplicaciones terapéuticas

La teofilina se utilizó durante muchos años como terapia de primera línea en el tratamiento del asma y de la EPOC. Sin embargo, su escaso margen terapéutico, la necesidad de controlar las concentraciones plasmáticas y las dudas respecto al beneficio adicional que aportan sobre los broncodilatadores β-adrenérgicos han relegado a las xantinas a terapia de tercera línea.

VI. Bloqueantes de la liberación y antagonistas de mediadores

1. Cromoglicato disódico y nedocromilo

Sus estructuras se encuentran en la figura 41-2. El mecanismo de acción de estos fármacos es todavía mal conocido (v. cap. 20, apartado I, E). Puesto que inhiben la respuesta broncoconstrictora inmediata desencadenada por alérgenos y frío, se propuso su capacidad para inhibir la liberación de mediadores por parte de los mastocitos. Además, al contrario que otros fármacos estabilizadores de los mastocitos, también inhiben la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial, lo que implica una acción adicional sobre otras células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Asimismo, inhiben la liberación de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2, factores quimiotácticos, etc. Además, ambos fármacos son capaces de inhibir la broncoconstricción provocada por bradicinina (v. tabla 41-1), la cual está mediada por reflejos neurales desencadenados tras la activación de fibras sensitivas C bronquiales.

Estos fármacos no ejercen efectos broncodilatadores y su acción antiasmática es eminentemente preventiva, protegiendo a los pacientes susceptibles frente a diversos estímulos provocadores de asma: asma estacional debida a alérgenos ambientales, asmas exógenas o endógenas recurrentes de causas conocidas o desconocidas y broncoconstricción provocada por el ejercicio físico. Estos fármacos no son eficaces en todos los pacientes y no es posible establecer parámetros predictivos de la respuesta. En general, se considera que su mayor eficacia se presenta en niños con asma alérgica. No se absorben en el tubo digestivo, por lo que su administración ha de hacerse por vía inhalatoria (v. apartado II, 6). El cromoglicato puede utilizarse en forma de polvo seco administrado con un dispositivo especial en dosis de 20 mg o disuelto en forma de aerosol en dosis de 2 mg, 2-4 veces al día. Los nebulizadores pueden ser especialmente útiles en niños de 2 a 5 años que tienen dificultad para usar el inhalador. El nedocromilo es más potente (4 mg de polvo, 2-4 veces al día) y no ofrece otras ventajas clínicas sobre el cromoglicato.

El efecto máximo suele alcanzarse tras 2 o 3 semanas de tratamiento y, en ocasiones, pueden ser necesarios varios meses antes de que se pueda determinar el grado de beneficio que producen. Las reacciones adversas son mínimas por su escasa absorción. En ocasiones, el cromoglicato puede provocar irritación local, responsable de sequedad, espasmo bronquial y tos irritativa. En algunos pacientes puede originar eritema. En el caso del nedocromilo, los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del gusto, cefaleas, náuseas, vómitos y mareos.

2. Antileucotrienos

Los leucotrienos participan muy activamente en los fenómenos de broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, infiltración inflamatoria e hipersecreción bronquial (v. tabla 41-1). Los cisteinil leucotrienos derivan de los fosfolípidos de la membrana. El primer paso lo constituye la liberación de ácido araquidónico por la acción de la enzima citoplásmica fosfolipasa A_2. La transformación del ácido araquidónico en los leucotrienos LTA_4, LTD_4 y LTE_4 queda expuesta en el capítulo 21. Estos compuestos ejercen sus acciones biológicas al activar el receptor de cisteinil leucotrienos tipo 1 ($CysLT_1$). El **zafirlukast** (v. fig. 41-2) y el **montelukast** son antagonistas específicos de los receptores $CysLT_1$. Estos fármacos reducen la hiperreactividad bronquial y mejoran las manifestaciones clínicas del asma. El asma desencadenada por ácido acetilsalicílico parece ser particularmente sensible a este grupo de fármacos. El zafirlukast es eficaz para el tratamiento profiláctico del asma administrado por vía oral, a dosis de 20 mg dos veces al día en adultos y en niños mayores de 12 años. El montelukast se utiliza para el tratamiento profiláctico del asma administrado a dosis de 10 mg en adultos y niños mayores de 15 años, 4 mg en niños de 6 meses a 6 años, y 5 mg en niños de 6 a 15 años, una vez al día a la hora de acostarse.

En general, su toxicidad es escasa. Los principales efectos secundarios son alteraciones digestivas, cefalea, mareo, nerviosismo, insomnio, pesadillas, agresividad, alucinaciones y malestar general. Rara vez producen alteraciones de la coagulación y sangrado, reacciones de hipersensibilidad, artralgia, mialgia, hepatitis, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia. Las interacciones se indican en la tabla 41-3.

Se ha descrito la aparición de síndrome de Churg-Strauss en pacientes tratados con zafirlukast y montelukast. Aunque se trata de una reacción adversa muy rara, que podría estar en relación con la retirada de los corticoides en pacientes con la enfermedad latente, se recomienda a los prescriptores mantener la alerta.

Los inhibidores de leucotrienos constituyen una alternativa a los glucocorticoides inhalados en el asma leve persistente. Sin embargo, en el asma moderada y grave, debido a su menor eficacia, no pueden utilizarse

como terapia sustitutiva, aunque sí pueden servir como adyuvantes para reducir la dosis de corticoides. En aquellos pacientes inadecuadamente controlados con dosis bajas de corticoides inhalados, es más eficaz asociar β_2-adrenérgicos de larga duración que antagonistas de leucotrienos para prevenir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar.

3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

Las fosfodiesterasas (FDE) son las enzimas que hidrolizan los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) a sus correspondientes nucleósidos monofosfatos. La fosfodiesterasa 4 es la principal isoforma en células inflamatorias, como macrófagos y neutrófilos, que están implicadas en la patogénesis del asma bronquial y de la EPOC. Su inhibición tiene como consecuencia una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios, como el TNF-α y los leucotrienos.

El **roflumilast** es un antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4. Administrado una vez al día a dosis de 500 µg por vía oral, mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada y grave que reciben tratamiento convencional con broncodilatadores de larga duración, sean anticolinérgicos o β_2-adrenérgicos. Además, consigue un incremento significativo del FEV_1 sobre el conseguido con salmeterol o tiotropio.

Los resultados obtenidos con la administración concomitante de corticoides inhalados y roflumilast indican que esta asociación es segura y que puede ser útil en pacientes con alto riesgo de agudizaciones, siempre asociados con un broncodilatador de larga duración. No se recomienda la asociación de roflumilast con teofilina. El roflumilast es metabolizado en el hígado por CYP3A4 y 1A2, dando lugar a un metabolito activo, el roflumilast N-óxido.

El tratamiento con roflumilast se asoció a una serie de efectos adversos, principalmente cefaleas y trastornos intestinales. Queda pendiente evaluar si el tratamiento antiinflamatorio con roflumilast es comparativamente mejor que el convencional con corticoesteroides inhalatorios.

VII. Agentes biológicos modificadores de la respuesta Sinmunológica

1. Anticuerpos monoclonales y receptores solubles

Un hito importante en el tratamiento del asma bronquial desarrollado en los últimos años es el desarrollo de anticuerpos monoclonales (AcMo) humanizados que reconocen de forma específica mediadores de la respuesta inmunológica. Además, se han diseñado las denominadas proteínas de fusión, que están constituidas por la forma soluble de un receptor de membrana a la que se le incorpora la región constante de una inmunoglobulina; esta combinación adquiere funciones propias de los anticuerpos. En la actualidad se encuentran en diversas fases clínicas de desarrollo para el tratamiento del asma varios AcMo y moléculas de fusión dirigidos contra elementos implicados en las reacciones inflamatoria e inmune; algunos de ellos ya han sido aprobados para su uso en enfermedades autoinmunes (v. cap. 24). Entre ellos destaca el omalizumab (AcMo contra IgE), ya que es el primer agente biológico inmunoterapéutico aprobado para el tratamiento del asma.

Se encuentran en diferentes fases de estudio anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra IgE, IL-5, IL-4/IL13, IL-2, TNF-α, así como contra sus respectivos receptores. La mayoría de estos agentes han mostrado eficacia antiasmática inconstante, dependiendo de las condiciones del estudio. La complejidad de las reacciones inmunológica e inflamatoria responsables del asma alérgica hace que la respuesta al bloqueo de un elemento particular de la cascada no muestre, necesariamente, la eficacia terapéutica deseada. No obstante, el desarrollo de abordajes terapéuticos moduladores de la respuesta biológica ofrece un futuro esperanzador en el campo de las enfermedades inflamatorias, autoinmunes y en procesos neoplásicos.

El **omalizumab** es un AcMo humanizado dirigido contra las IgE, a las que se fija de forma selectiva y neutraliza cuando todavía se encuentran libres. Al bloquear su capacidad de fijación a mastocitos y basófilos, se reduce la posibilidad de activación de dichas células y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios durante la reacción alérgica. Desde la primera inyección de omalizumab se produce una reducción de la concentración sérica de IgE libre y una disminución de la expresión de receptores de alta afinidad para IgE. Como consecuencia, se atenúan tanto la respuesta inmediata como la tardía en la reacción alérgica a la inhalación de alérgenos.

Varios estudios avalan su eficacia en pacientes con asma grave, que se refleja en una reducción de las exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y disminución de las necesidades de corticoides para controlar la enfermedad. Está indicado exclusivamente en el asma alérgica grave persistente, como tratamiento adicional para mejorar el control de pacientes mayores de 12 años, resistentes a dosis altas de corticoides sistémicos asociados a un β_2-agonista de larga duración inhalado. No está indicado para estados asmáticos de carácter agudo.

Se administra por vía subcutánea y tanto la dosis (75-375 mg) como la frecuencia de su administración (cada 2 o 4 semanas) dependen de la concentración basal de IgE, así como del peso del paciente. La C_{max} se alcanza a los 7-8 días de su administración. Su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y eliminación en forma inalterada vía biliar. Su vida media de eliminación plasmática es de unos 26 días. Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea y las reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito y tumefacción). Está contraindicado en caso de hipersensibilidad, hiperinmunoglobulinemia E, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedades autoinmunes e insuficiencia renal o hepática. Se desaconseja su utilización durante el embarazo y la lactancia.

VIII. Terapia del asma y EPOC

1. Tratamiento agudo de las crisis o exacerbaciones del asma

a) *β_2-adrenérgicos de acción corta inhalados* (salbutamol, terbutalina, fenoterol). Constituyen la terapia de elección para el tratamiento de las crisis asmáticas agudas y para la prevención del asma inducida por el ejercicio. Constituyen la única medicación necesaria para el asma leve intermitente.

b) *Anticolinérgicos inhalados* (bromuro de ipratropio). Pueden incrementar el beneficio terapéutico de los β_2-adrenérgicos inhalados en las exacerbaciones graves. Constituyen una alternativa para los pacientes que no toleran los β_2-adrenérgicos inhalados.

c) *Corticoides sistémicos* (metilprednisolona, prednisolona, prednisona). Se pueden utilizar en tratamientos cortos (3-10 días) para el control rápido de exacerbaciones graves y del asma persistente incontrolada.

2. Tratamiento de mantenimiento del asma a largo plazo

a) *Corticoides inhalados.* Son la terapia antiinflamatoria más efectiva de que se dispone para el tratamiento del asma persistente leve, moderada y grave.

b) *β_2-adrenérgicos de larga duración inhalados.* Se utilizan asociados con corticoides inhalados para el control

a largo plazo del asma. Son útiles para la prevención de la sintomatología nocturna del asma.

c) *Modificadores de leucotrienos* (zafirlukast, montelukast). Podrían considerarse como una alternativa a los corticoides inhalados para el control y la prevención de la sintomatología en el asma leve persistente.

d) *Metilxantinas.* La teofilina se utiliza en el asma grave, asociada con corticoides inhalados y agonistas β_2-adrenérgicos de larga duración inhalados.

e) *Corticoides sistémicos* (metilprednisolona, prednisolona, prednisona). Solo debe recurrirse a la vía sistémica para la administración de corticoides en tratamiento prolongado cuando la sintomatología sea grave, persistente e incontrolable con otros tratamientos. Siempre se administrarán a la dosis mínima posible, asociados a corticoides y β_2-adrenérgicos inhalados.

3. Tratamiento de la EPOC

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC son la reducción de los síntomas de la enfermedad, la disminución de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico. Los broncodilatadores de acción corta son eficaces en el control rápido de los síntomas, por lo que, añadidos al tratamiento de base, son los fármacos de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad. La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración en monoterapia o combinaciones de dos tipos farmacológicos diferentes (anticolinérgicos y β_2-adrenérgicos de larga duración inhalados). En pacientes con agudizaciones frecuentes, se debe asociar tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados o inhibidores de la fosfodiesterasa. Se pueden asociar teofilina, mucolíticos y antibióticos profilácticos según la gravedad de la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:48-59.

Barnes PJ. Development of New Drugs for COPD. Curr Med Chem 2012 Sep 3;.

Capstick TG, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Expert Rev Respir Med 2012;6:91-101.

Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. Pharmacol Ther 2011;132:333-51.

Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. β(2)-adrenoceptor agonists: current and future direction. Br J Pharmacol 2011 May;163(1):4-17.

Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol Rev 2012;64:450-504.

Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16; 5: CD002314.

Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. Nat Med 2012;18(5):684-92.

NICE clinical guideline: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010.

NICE clinical guideline: Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk/TA138.

Quirce S, Bobolea I, Barranco P. Emerging drugs for asthma. Expert Opin Emerg Drugs 2012 Jun;17(2):219-37.

Capítulo 42

Fármacos antitusígenos y mucoactivos. Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración

J. Flórez

I. Fármacos antitusígenos

1. Principios generales

La tos es una respuesta refleja cuyo sentido fisiológico es expulsar las secreciones o cuerpos extraños que se localizan sobre la mucosa de las vías respiratorias. Pero, en la clínica, la tos aparece con frecuencia en situaciones en las que no hay nada que expulsar. Se convierte en un síntoma molesto cuando no perjudicial, y adquiere su máximo predicamento en la tos crónica idiopática, es decir, debida a causas no identificadas. En tales casos, las posibilidades de terapia farmacológica son extraordinariamente limitadas y constituyen todo un desafío a la moderna investigación farmacológica.

La tos es un fenómeno caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. Como acto reflejo, está provocada por estímulos que actúan dentro o fuera de las vías respiratorias.

Cuando lo hacen dentro de las vías respiratorias, activan terminaciones sensoriales del nervio vago. El estímulo ha de activar el receptor nervioso para generar un potencial de acción con capacidad para propagarse hasta alcanzar el centro de la tos en el bulbo raquídeo. Para ello, este receptor dispone de múltiples moléculas (receptores en el sentido molecular del término) que, al igual que acontece en la terminación nerviosa nociceptiva (el nociceptor), adoptan múltiples individualidades en forma de canales iónicos, receptores asociados a estos canales y receptores asociados a proteínas G (GPCR), que son sensibles a los estímulos mecánicos o a los provocados por diversos autacoides y mediadores de la inflamación. Entre ellos destacan los receptores de la familia TRP y, muy especialmente, el $TRPV_1$ sensible a capsaicina (v. cap. 3), receptores nicotínicos (acetilcolina), purinérgicos P2X (ATP), $5\text{-}HT_3$, etc. Entre los GPCR se encuentran los activados por eicosanoides, histamina, neurocininas (NK), bradicinina, etc.

La respuesta refleja nace en el centro de la tos que se encuentra en el bulbo raquídeo y guarda estrecha relación con el centro respiratorio. Suele iniciarse con una rápida inspiración, de intensidad superior a la del volumen corriente, seguida de un cierre de la glotis de unos 0,2 s y un brusco aumento de la presión pleural y abdominal (50-100 mmHg). De este modo, el flujo espiratorio se acelera extraordinariamente, alcanzando el máximo, que supera los 12 L/s. Hay situaciones en que la glotis permanece abierta durante el acceso de tos, y en personas a quienes se ha practicado una traqueotomía se consiguen aceleraciones de flujo tan grandes como en las personas sanas.

El golpe de tos provoca un flujo lineal que interactúa con las secreciones para crear el llamado «flujo de dos fases aire-líquido», en que la energía es transmitida del aire al líquido; de esta forma se consigue desprender y mover el líquido, para producir finalmente la expectoración del esputo. Pero el desgajamiento de la secreción y la expectoración del esputo dependen también de la viscosidad y elasticidad de las secreciones (v. apartado I). Finalmente, el grosor de la capa de secreción es también importante, ya que es más fácil la interacción aire-líquido con pérdida de energía *en las zonas que presentan aumentos locales de resistencia.*

Desde un punto de vista terapéutico, la tos productiva debe ser conservada, salvo situaciones excepcionales; si la tos no es productiva, o se completa con medidas que la hagan productiva, si la secreción es muy viscosa o está muy encajada en la porción más baja del árbol respiratorio, o se suprime. Por ello, la disminución de la viscosidad mediante expectorantes y mucolíticos, el incremento del aclaramiento mucociliar y la broncodilatación son medidas complementarias que facilitan la eficacia de la tos. Cuando la secreción es copiosa o el movimiento mucociliar está alterado, como ocurre en la bronquitis crónica, y no puede ser aclarada con la velocidad adecuada, la tos consigue un aclaramiento instantáneo, pero la eficacia de la tos no es idéntica en todas las vías respiratorias: es máxima en las vías centrales y disminuye conforme se avanza hacia las vías más periféricas; por lo tanto, la tos no basta para acelerar el aclaramiento de las secreciones en las zonas pulmonares periféricas, que exigirá otras medidas complementarias.

La tos debe evitarse cuando no es productiva, cuando es tan intensa que interfiere gravemente en el descanso de la persona o cuando llega a producir otras complicaciones (dehiscencias, colapsos vasculares, etc.). La reducción de la tos puede consistir en: *a)* disminución del número de golpes de tos por acceso; *b)* reducción de la presión máxima intratorácica alcanzada en un golpe de tos, y *c)* supresión total del acceso. Las dos primeras acciones pueden ser suficientes como para aliviar la sensación subjetiva molesta del golpe de tos.

2. Clasificación de los antitusígenos

a) *Actúan sobre el centro de la tos.* Los más utilizados son *derivados opioides,* que poseen, en mayor o menor grado, actividad opioide (**codeína, dihidrocodeína, morfina** y **metadona**), o que no la poseen (**dextrometorfano** y **dimemorfano**). Son también eficaces la **noscapina**, algunos *antihistamínicos* H_1 de primera generación (v. cap. 20, apartado I, B, 2) que poseen propiedades anticolinérgica y sedante (**clorfenamina, doxilamina, triprolidina**). En casos de tos muy resistente, se ha recurrido a *benzodiazepinas* con actividad anticonvulsivante (**clonazepam, baclofeno, gabapentina**).

b) *Actúan sobre la rama aferente del reflejo de la tos.* Pueden alterar la sensibilidad de los receptores periféricos los *anestésicos locales* administrados por vía tópica (p. ej., para broncoscopias) o intravenosa (**lidocaína** en postanestesia). Parece tener acción periférica la **levodropropizina**. En la tos causada por inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

(IECA) se ha probado el nifedipino y algunos antiinflamatorios no esteroideos (sulindaco y naproxeno).

c) *Modifican los factores mucociliares o actúan sobre la rama eferente del reflejo de la tos.* El anticolinérgico **bromuro de ipratropio** por vía inhalatoria.

3. Fármacos derivados de opioides

Prácticamente todos los opioides tienen capacidad antitusígena, lo que debe tenerse en cuenta cuando se administran con fines analgésicos en el postoperatorio, ya que pueden interferir en la expulsión de secreciones respiratorias. En la tos «benigna» propia de procesos respiratorios agudos se recurre a los opiáceos de menor actividad analgésica; pero la tos crónica muy irritativa y peligrosa solo cede a opioides mayores y plantea graves problemas de mantenimiento.

La **codeína** (metilmorfina) es el prototipo de los antitusígenos y el más utilizado, porque es el que tiene mayor eficacia. Ejerce su acción sobre los centros bulbares. También tiene acción analgésica central y se utiliza como analgésico menor (v. cap. 26), y acción antidiarreica (v. cap. 43). Puede producir depresión respiratoria, agravando la situación de pacientes enfisematosos; en ocasiones produce cierta broncoconstricción y reducción de la secreción bronquial. A diferencia de la morfina, no ocasiona farmacodependencia ni depresión profunda o coma. Es metabolizada parcialmente por CYP2D6, excretada por el riñón y su semivida es de 3-4 h.

Sus principales reacciones adversas son náuseas, sedación o atontamiento; es frecuente el estreñimiento, y puede aparecer depresión respiratoria con dosis altas. Interactúa con los inhibidores de la MAO e inhibidores de CYP2D6 (amiodarona, haloperidol, propafenona, quinidina, ISRS). Su acción sedante puede ser potenciada por otros fármacos que frecuentemente la acompañan en fórmulas anticatarrales (antihistamínicos, analgésicos, anticolinérgicos, ansiolíticos); la acción intestinal puede ser agravada por anticolinérgicos, y ha de ser tenida en cuenta en pacientes con colitis ulcerosa (v. cap. 43).

La dosis de codeína es de 15-30 mg cada 4-6 h, por vía oral. En niños es preferible no utilizar codeína. En la insuficiencia renal se ha de ajustar la dosis.

La **dihidrocodeína** no presenta ventajas sobre la codeína. Se emplea en dosis de 10-30 mg cada 6-8 h.

El **dextrometorfano** es un dextroisómero del éter metilo del opioide levorfanol (v. cap. 26). No posee acción analgésica, a diferencia de su isómero levo. Su acción antitusígena es comparable a la de la codeína y no produce depresión respiratoria. Puede reducir ligeramente la secreción bronquial. Es metabolizado parcialmente por CYP2D6 y eliminado por el riñón parcialmente en forma activa. Puede producir mareo, vértigo y molestias digestivas. Sus interacciones son similares a la de la codeína. Su capacidad adictógena es mínima, aunque algunos abusan con dosis elevadas porque obtienen efectos similares en parte a los producidos por *cannabis*. La dosis es de 15 mg cada 4-6 h, 4-5 mg en niños de 1 a 5 años, y 6-8 mg en niños de 6-12 años.

El **dimemorfano** es similar en estructura y propiedades al dextrometorfano. Su dosis es de 20 mg, 3-4 veces al día.

En la tos no productiva y dolorosa de pacientes terminales (p. ej., cáncer de pulmón) que no responda a estos fármacos se puede recurrir a la **metadona** oral: 1-2 mg cada 4 h en adultos, 0,25 mg/6 h en niños de 5-10 años, 0,5 mg/4 h en niños de 11-14 años.

4. Otros antitusígenos

La **noscapina** es un derivado bencilisoquinolínico (fig. 42-1) que se encuentra en el jugo del opio, pero carece de acciones opioides a todos los efectos. Su eficacia antitusígena es comparable a la de la codeína, aunque algo menos potente. No deprime la respiración. A dosis elevadas produce náuseas, vómitos y mareo. La dosis es de 15-30 mg cada 6-8 h en adultos, 1 mg cada 6 h en niños de 1 año, 2-5 mg en niños de 2-5 años, y 6-12 mg en niños de 6-12 años.

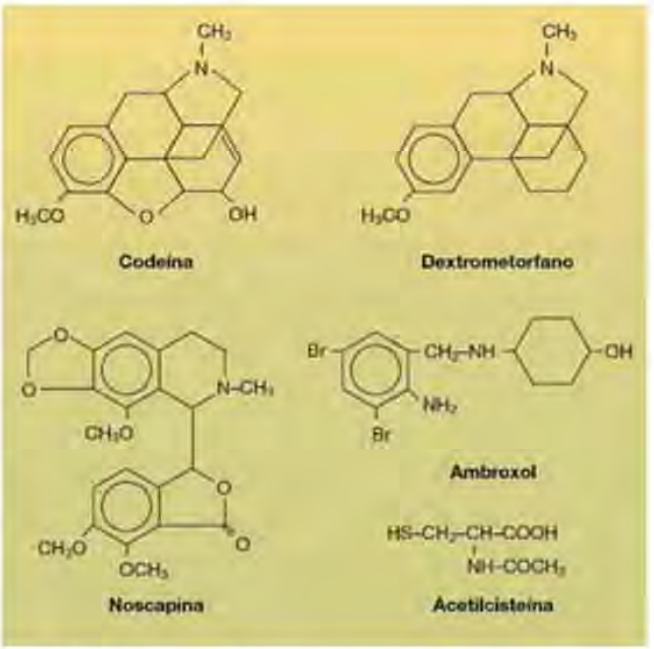


Figura 42-1 Estructura de fármacos antitusígenos y mucolíticos.

La **difenhidramina** y la **clorfeniramina (clorfenamina)** deben sus propiedades antitusígenas, probablemente, a su acción anticolinérgica y sedante. De hecho, los antihistamínicos H_1 más modernos que no poseen estas acciones carecen de actividad antitusígena. El anticolinérgico **bromuro de ipratropio** por vía inhalatoria muestra eficacia antitusígena tanto en las bronquitis crónicas como en las infecciones de las vías respiratorias superiores.

5. Tos crónica

Se denomina así a una tos de más de 8 semanas de duración. Es el gran desafío de la terapia antitusígena al que todavía no se ha dado cumplida respuesta. Muy posiblemente, en la patogenia de este tipo de tos aparecen mecanismos similares a los que aparecen en el dolor crónico neuropático, en forma de hipersensibilización originada por la expresión de un mayor número de receptores moleculares activables por estímulos físicos y químicos, o incluso por la expresión de nuevos receptores. De ahí la importancia de encontrar nuevas moléculas que bloqueen la respuesta en estos receptores (opioides ORL1, TRPV, NK, canales, etc.).

6. Fórmulas anticatarrales y antigripales

Existe una gran variedad de combinaciones de fármacos: antitusígenos (dextrometorfano o codeína), adrenérgicos (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, seudoefedrina), expectorantes, analgésicos (paracetamol), antihistamínicos con acción sedante y anticolinérgica (clorfenamina, triprolidina), cafeína, etc. La medicación es estrictamente sintomática y va dirigida a aliviar con mayor o menor eficacia los múltiples síntomas de estos procesos patológicos. La popularidad y comodidad de su uso puede justificar su eficacia, pero no se debe olvidar que son fármacos de autoprescripción, que el ritmo de administración es idéntico para todos los componentes del producto, que en el intento de controlar mejor el alivio de algunos de los síntomas (p. ej., cefalea, fiebre, mucosidad o tos), se ingieren a veces innecesaria y peligrosamente otros componentes que pueden originar problemas de sedación o de arritmias cardíacas, etc.

II. Farmacología de la secreción traqueobronquial

A. Principios generales

1. Objetivos fundamentales

El objetivo fundamental del empleo de fármacos mucoactivos es alterar las propiedades viscoelásticas de la secreción bronquial con el fin de facilitar su expulsión. Este objetivo está justificado cuando los procesos de secreción y transporte están alterados, de manera que resulta difícil «arrancar» el esputo; es el caso de las bronquitis crónicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la mucoviscidosis, el asma bronquial y las bronquiectasias. Pero no está justificado de ningún modo en las infecciones agudas bacterianas o víricas o en las bronquitis reactivas a sustancias irritantes en que el paciente tiene una buena capacidad de vaciar de forma espontánea su secreción traqueobronquial. En estos casos, los expectorantes no tienen mayor valor que un placebo. Desgraciadamente, estos son los casos con mayor índice de prescripción, y los expectorantes se administran solos o en asociaciones con antibióticos, analgésicos, antitusígenos, antihistamínicos, etc., hasta el punto de que, año tras año, ocupan en España uno de los primeros puestos en el número de unidades vendidas, en relación con todos los medicamentos.

Se entiende por *mucolítico* el fármaco que modifica las características fisicoquímicas de la secreción traqueobronquial de manera que la expectoración resulta más eficaz y cómoda. El *expectorante* activa la expulsión del esputo, bien porque aumenta su volumen hídrico o porque estimula el reflejo de la tos.

2. Secreción traqueobronquial normal y patológica

La secreción de las vías respiratorias tiene la finalidad de proteger la mucosa frente a la presencia de agentes infecciosos (bacterias o virus), las partículas en suspensión en el aire inspirado (polvo, gases irritantes o alérgenos) y las variaciones extremas de humedad y temperatura. La mucosidad atrapa las partículas y las depura mediante un proceso coordinado entre los cilios, que se baten rítmicamente, y la capa de mucosidad, que asciende a la velocidad de 5-20 mm/min. De esta manera, la secreción fluye de modo constante y, en condiciones normales, se deglute con carraspeo o sin él. La secreción se debe, principalmente, a las glándulas mucosas y serosas de la submucosa, y a las células caliciformes de la mucosa. La secreción de las glándulas submucosas está influida por estímulos nerviosos (sistema autónomo), químicos y mecánicos, mientras que la de las células caliciformes no responde a los estímulos nerviosos.

Para que la mucosidad pueda atrapar las partículas y ascender contra la gravedad, debe tener las propiedades físicas de viscosidad (resistencia al deslizamiento) y elasticidad (deformación con acumulación de energía liberable). La resultante de ambas, o *viscoelasticidad,* condiciona la eficacia del transporte por tracción ciliar, existiendo valores óptimos de viscoelasticidad que dependen de su composición química, cuya desviación hacia arriba o abajo, por cambios en la composición, redundará en la alteración del transporte, como ocurre en una serie de enfermedades de las vías respiratorias. La composición de la mucosidad traqueobronquial normal se expone en la tabla 42-1. La viscoelasticidad de la secreción normal depende principalmente del contenido de agua y de las glucoproteínas o mucinas de alto peso molecular. La secreción se dispone sobre la mucosa en dos capas: *a)* la más superficial es la capa de gel, que contiene la mayor parte de las glucoproteínas, y vibra y es transportada por el movimiento ciliar, y *b)* la más profunda es la capa de sol, más rica en agua, que está en contacto con el polo apical de las células epiteliales.

En la secreción patológica cambian la cantidad y la composición y, por lo tanto, sus propiedades viscoelásticas. Si la secreción aumenta mucho su viscosidad, puede ofrecer intensa resistencia al desplazamiento. Si la elasticidad disminuye demasiado, se pierde la energía que hace que la mucosidad se retraiga, una vez estirada, y ascienda. Cuando hay infecciones y muerte celular (esputo purulento), aparece en el moco el ácido desoxirribonucleico y filamentos de actina, que incrementan notablemente la viscosidad de la secreción bronquial. En ausencia de infección (bronquitis crónica, asma y mucoviscidosis), la secreción es abundante y rica en sulfomucinas y en IgA, que incrementan también de forma notable la viscoelasticidad y reducen la velocidad de depuración mucociliar. En las alteraciones patológicas se suma, además, la exudación de proteínas séricas, que también contribuye a modificar las propiedades físicas y a reducir el transporte. Finalmente, en muchas de estas condiciones existe una disfunción del movimiento ciliar, por alteración primaria de las células ciliares o por entorpecimiento del batido ciliar.

La tos incrementa la depuración, pero para que el flujo de aire propio del golpe de tos consiga desprender y expulsar la mucosidad de la secreción, es necesario, igualmente, que esta tenga una consistencia y una elasticidad determinadas. Recuérdese que la tos es útil en el vaciamiento de las vías respiratorias centrales, no periféricas (v. apartado I, 1).

Tabla 42-1 Composición del moco en las vías respiratorias

	Porcentaje
Agua	95
Glucoproteínas	2
Proteínas:	1
Inmunoglobulinas	
Lisozima	
Lactoferrina	
Lípidos	1
Sales inorgánicas	1

B. Fármacos mucoactivos

1. Criterios de aplicación y clasificación

Para abordar correctamente la terapia farmacológica de la secreción traqueobronquial, deben tenerse en cuenta las siguientes premisas:

a) Los fármacos no son más que uno de los métodos recomendables para el vaciamiento de la secreción broncopulmonar.

b) Un fármaco que reduzca la viscosidad *in vitro* puede no ser útil *in vivo si* esta reducción no se acompaña de un aclaramiento más rápido, o más fácil, o no alcanza a los bronquiolos que pueden estar taponados.

c) Si la patología de la secreción es la que altera la función pulmonar, el criterio para valorar la eficacia de la terapéutica mucolítico-expectorante será la mejoría de dicha función, no la cantidad de expectoración eliminada.

d) En las bronquitis crónicas y la EPOC, la eficacia mucolítica debe traducirse en una reducción de las exacerbaciones y de los días de discapacidad.

e) Si a la acción mucolítico-expectorante del fármaco no acompaña una mejoría en la función ciliar, o esta resulta insuficiente, la terapia farmacológica sola no basta.

f) La tos es un mecanismo que aclara la expulsión, y la reducción de la viscosidad puede ayudar a que el vaciamiento sea más fácil y el paciente note una mejoría subjetiva, pero la tos no vacía la secreción acumulada en las vías respiratorias más periféricas, que es la que más interfiere en la función

pulmonar. Es ahí, por lo tanto, donde la interacción «naturaleza del esputo-función ciliar» resulta crítica.

g) La terapia es innecesaria e inútil en las bronconeumopatías agudas y autolimitantes. Puede ser útil, pero tiene grandes limitaciones y exige su comprobación en cada individuo, en las broncopatías crónicas (bronquitis crónica, EPOC, asma crónica, mucoviscidosis, bronquiectasias e infecciones de carácter crónico).

El tratamiento farmacológico de los trastornos de la secreción bronquial comprende, según los casos, la administración de:

a) Antibióticos: para suprimir el componente infeccioso. La consiguiente disminución de la producción de ácido desoxirribonucleico (ADN) reducirá una parte del componente viscoso.

b) Broncodilatadores: cuando haya un componente espástico. Además, tanto los β-adrenérgicos como la teofilina estimulan el movimiento ciliar y favorecen el vaciamiento. La dilatación bronquial facilita la vehiculación más profunda de un aerosol.

c) Esteroides para reducir la actividad inflamatoria.

d) Hidratación adecuada: la deshidratación repercute en una mayor reabsorción de agua por el epitelio bronquial. Además de aportar suficiente agua al organismo, es conveniente la vehiculación de vapor por métodos inhalatorios. A menudo, estas medidas son más eficaces que cualquier medicamento.

e) Fármacos reductores de la viscosidad o mucolíticos: enzimas (dornasa, tripsina, quimotripsina); productos azufrados (N-acetilcisteína y S-carboximetilcisteína); otros (bromhexina y ambroxol, guaifenesina). Pese a su popularidad y amplia utilización, su eficacia ha sido puesta en entredicho por el informe Cochrane 2012.

f) Estimulantes de la hidratación de la secreción: sueros hipertónicos y yoduros.

2. Productos farmacológicos

Enzimas. La **desoxirribonucleasa** o **dornasa α** se emplea exclusivamente en el tratamiento de la *fibrosis quística* (v. apartado II, C, I). La **tripsina** hidroliza los enlaces peptídicos de las mucoproteínas; por sus propiedades fibrinolíticas, sirve también para fluidificar la secreción fibrinosa o hemorrágica. Se administra en aerosol, 1-3 sesiones de 25.000-125.000 U/sesión, en 5 mL de suero fisiológico. La utilización en aerosol de las enzimas debe reservarse a casos muy particulares y solo durante pocos días. Pueden producir broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad de gravedad diversa; su eficacia es muy variable y el rendimiento, escaso.

Productos azufrados. Son derivados de la cisteína; el grupo tiol puede estar libre, como en la N-acetilcisteína (v. fig. 42-1), o bloqueado, como en la S-carboximetilcisteína.

N-acetilcisteína. Reduce los puentes disulfuro, por lo que fragmenta las cadenas de mucinas, IgA y seroalbúmina de la secreción. *In vitro* es muy clara la acción mucolítica y la reducción de la viscosidad del esputo. *In vivo*, la aplicación por aerosol produce mucólisis de las secreciones mucosas muy espesas y adherentes, y su eficacia mucolítica es mayor en medio alcalino (pH entre 7,5 y 9), pero los estudios clínicos son contradictorios, probablemente porque su eficacia no es generalizada: es más útil en los estados de hiperviscosidad, con atelectasia o sin ella, que puede llegar a taponar por completo los pequeños bronquios. Muestra también actividad antiinflamatoria y antioxidante. Es poco o nada útil en casos de bronquiectasias, mucoviscidosis o cuando hay sobreinfección manifiesta. Por acción directa en la mucosa deprime la actividad ciliar. Administrada por vía oral, ha mostrado su capacidad para reducir las exacerbaciones de la bronquitis crónica, pero el conjunto de los estudios clínicos no es nada concluyente. No se ha podido objetivar un efecto estimulador del aclaramiento mucociliar. En aerosol se emplea la solución al 20%, 2-5 mL diluidos en 2 mL de suero bicarbonatado por sesión de 15-20 min que se repite cada 2-6 h según la necesidad. Por vía oral, se administra en dosis de 200 mg tres veces al día. Como inconvenientes del aerosol se señala el mal olor que se desprende, la broncoconstricción, controlable con β-adrenérgicos, y la broncorrea aguda, que puede ocasionar y que exige aspiración inmediata. Por vía oral puede producir molestias gastrointestinales, urticaria, acúfenos y cefalea.

S-carboximetilcisteína (carbocisteína). No actúa directamente sobre la estructura del moco, a diferencia de la N-acetilcisteína, sino que promueve la producción de sialomucinas, restaurando su equilibrio frente a las fucomucinas, con lo que mejoran las propiedades viscoelásticas. Ejerce acciones antiinflamatorias reduciendo la infiltración de neutrófilos y reduciendo los niveles de IL-8, IL-16 y citocinas. Posee cierta actividad antioxidante. Reduce moderadamente el número de exacerbaciones en pacientes con EPOC, pero las dosis han de ser más bien altas. Se administra por vía oral, 2-3 g/día repartidos en tres o cuatro tomas. Puede producir molestias gastrointestinales.

Bromhexina y ambroxol. La bromhexina deriva de un alcaloide de la nuez de Malabar *(Adhatoda vasica)*. El ambroxol, uno de sus metabolitos activos, tiene mayor potencia que la bromhexina (v. fig. 42-1). Pese a su popularidad, su eficacia es muy dudosa. A dosis altas pueden ejercer cierta acción estimulante de la secreción de las glándulas mucosas bronquiales. *In vitro* ejercen acción mucolítica por despolimerización de las sialomucinas, con reducción de la viscosidad. En animales y a dosis altas se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas. Los efectos *in vivo* son muy inconstantes, lo que origina incertidumbre sobre su aplicación y escaso convencimiento sobre su utilidad real. En las bronquitis crónicas, algunos observan descenso de la viscosidad y aumento de la depuración mucociliar, mientras que otros no lo comprueban. Es también muy variable la repercusión de estos posibles efectos sobre la situación ventilatoria en términos subjetivos y objetivos (gases en sangre, facilidad de expectoración y ventilación). Se absorben bien por vía oral y difunden a los tejidos, incluido el epitelio bronquial, donde alcanzan concentraciones suficientes para actuar localmente, siempre que las dosis sean suficientemente elevadas, hecho que no siempre se cumple. Pueden producir molestias gastrointestinales. Son innecesarios por inútiles en las broncopatías y neumopatías agudas, precisamente los casos en los que más se prescriben. Es rechazable su asociación con antibióticos o con fórmulas abigarradas de productos múltiples. La acción mucolítica y expectorante puede ser útil en casos moderados de bronquitis crónicas y asma bronquial, pero debe ser claramente comprobada en cada individuo. Se requieren dosis altas para que actúen, hecho difícil de cumplir con las dosificaciones de muchos preparados: en el caso de la bromhexina 10-15 mg, tres veces al día, y para el ambroxol, 15-30 mg, tres veces al día. Pueden emplearse también en forma de aerosol.

Yoduros. Se utilizan principalmente el **yoduro potásico** y el **yoduro sódico.** Aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, al igual que la de las glándulas salivales y de la mucosa nasal. La acción puede ser directa o por estimulación de un reflejo vagal gastropulmonar. Se eliminan en parte por la mucosa de las vías respiratorias, donde también pueden ejercer cierta acción mucolítica. Tampoco es constante su eficacia en la clínica humana. El mayor beneficio se ha apreciado en el asma bronquial, sobre todo infantil, con secreción hiperviscosa; la fluidificación del tapón bronquial puede mejorar al paciente, al menos de forma subjetiva. La dosis de yoduro potásico por vía oral es de 1-1,5 g, tres veces al día, que debe administrarse con zumos o jugos. Tarda alrededor de 1 semana en mostrar su eficacia,

cuando la hay. Puede producir molestias gastrointestinales, tialismo, rinorrea, reacciones de yodismo y alteraciones tiroideas en la administración crónica.

Guayacolato de glicerilo (guaifenesina). Es el éter glicerilo del guayacol. Administrado por vía oral se encuentra a las pocas horas en la secreción bronquial, donde reduce la mucosidad del esputo. Su acción en la bronquitis crónica es muy inconstante y dudosa, con efectos variables sobre el aclaramiento mucociliar. En las broncopatías agudas, su administración es innecesaria, aunque, por desgracia, frecuente.

3. Enfoque terapéutico general

Los mucolíticos y expectorantes son inútiles en las afecciones broncopulmonares infecciosas agudas, bacterianas o víricas. En otras perturbaciones de la secreción bronquial, habitualmente crónicas, deben evitarse tanto la confianza ilimitada y permanente en estos productos como su rechazo absoluto. El último informe Cochrane 2012 es particularmente crítico.

Es preciso asegurarse, en primer lugar, de utilizar las medidas primarias esenciales: hidratación abundante del enfermo, supresión del tabaco, tratamiento de la infección, ejercicios respiratorios y posturales. En cuanto a la medicación específica, esta dependerá de cada caso y de las características de su secreción. En las fases iniciales de la *bronquitis crónica*, en las que la mucosa se mantiene conservada, puede estar justificado ensayar curas alternantes de S-carboximetilcisteína y bromhexina o ambroxol durante el período inicial. Solo la observación correcta y cuidadosa permitirá juzgar su eficacia sin apriorismos. En etapas más avanzadas, en las que la mucosa ha perdido su posibilidad de regeneración y la hipersecreción es principalmente serosa y muy fluida, los mucolíticos son inútiles e incluso contraproducentes.

En *atelectasias* (p. ej., postoperatorias) por tapón mucoso puede ser útil la N-acetilcisteína; si el obstáculo es fibrinohemorrágico (p. ej., embolia pulmonar), suele preferirse la tripsina. En las *broncopatías con abundante supuración* puede estar indicada la dornasa pancreática y, si no se tolera, la N-acetilcisteína, y en el *asma* bronquial con secreción muy compacta y adherente, los yoduros con o sin N-acetilcisteína. Debe tenerse en cuenta que tanto los β-adrenérgicos como la teofilina estimulan la actividad mucociliar.

C. Terapia farmacológica en la fibrosis quística

La enfermedad está causada por mutaciones en un gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) (v. cap. 3), relacionada con la proteína de transporte múltiple de fármacos. Se conocen actualmente unas 1.700 mutaciones de este gen. Las funciones múltiples de CFTR tienen que ver con el equilibrio de agua a través de la membrana. Actúa, en principio, como un canal de Cl^- activado por AMPc que se expresa en células de diversos epitelios (pulmón, glándulas sudoríparas y páncreas), pero también puede activar otros canales de aniones e inhibir la reabsorción de Na^+ y agua. El epitelio de la superficie y de las glándulas submucosas de las vías respiratorias producen el líquido de la superficie epitelial, en donde operan la absorción electrogénica de Na* y la secreción de aniones dependientes de CFTR, quienes, a su vez, influyen sobre el gradiente osmótico que maneja el movimiento pasivo de líquido hacia dentro y hacia fuera del epitelio de las vías respiratorias. La deficiencia mutante en la expresión del gen originará una reducción en la secreción de Cl^- y HCO_3^- a nivel epitelial y un aumento de la reabsorción de Na^+, que provocará la absorción pasiva de agua en la luz epitelial. En consecuencia, el epitelio producirá una capa de secreción deshidratada y viscosa, origen de múltiples obstrucciones de los conductos exocrinos, que terminan por destruirlos y fibrosarlos. Al mismo tiempo se facilita la colonización de bacterias patógenas de diversos tipos (*S. aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, B. cepacia,* principalmente) que ocasionan brotes de infecciones agudas y estados de infección crónica que complican la enfermedad, que se manifiesta mayoritariamente en las vías respiratorias, pero también lo hace en el aparato digestivo; puede aparecer insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, íleo por meconio en el recién nacido, obstrucción biliar y azoospermia.

La terapia farmacológica de la enfermedad respiratoria tiene los siguientes objetivos: *a)* reducir la viscoelasticidad del esputo; *b)* incrementar la hidratación del epitelio mediante modulación de los canales iónicos; *c)* evitar la broncoconstricción; *d)* suprimir y prevenir los brotes infecciosos; *e)* reducir la actividad inflamatoria, y *f)* reemplazar el gen mutado.

1. Dornasa α

Es la desoxirribonucleasa I humana de carácter recombinante obtenida por ingeniería genética. Al romper el ADN producido por los neutrófilos, reduce en forma dependiente de la dosis la elasticidad y adhesividad del esputo. Para ello es imprescindible administrarla en aerosol. Las modificaciones reológicas que provoca originan una mayor facilidad para aclarar el esputo. Puesto que los antibióticos aminoglucósidos que habitualmente se emplean para tratar las infecciones de la fibrosis quística se fijan a los glucopéptidos de la mucina y a las fracciones del esputo que contienen ADN, la existencia de la dornasa puede facilitar la acción bactericida de estos antibióticos. La dornasa mejora la función pulmonar de los pacientes con una enfermedad ligera o moderada, con una capacidad vital forzada (CVF) ≥ 40%, pero su efecto es escaso o nulo cuando la CVF es ≤40%. En general, es bien tolerada, aunque puede ocasionar ronquera, laringitis y erupciones. La dosis que se recomienda en la actualidad es de 2,5 mg en inhalación diaria (con nebulizador y compresor), si bien algunos pacientes se benefician con dos inhalaciones por día.

2. Modulación farmacológica del transporte iónico

Puesto que existe un defecto fisiológico en la secreción de Cl^- regulada por AMPc y un exceso de actividad de la reabsorción de Na^+ y agua, se intenta activar el canal de Cl^- por otras vías alternativas y bloquear el canal de Na^+ (ENa^+C, v. cap. 3), que, al igual que el del túbulo contorneado distal del riñón, es sensible a la amilorida (v. cap. 47). La aplicación de amilorida y algunos de sus derivados, sin embargo, ha fracasado quizá más por razones de carácter farmacocinético. Se intenta normalizar la función del CFTR mutante mediante correctores y potenciadores de su actividad. La tecnología *high throughput* está analizando miles de potenciales productos que puedan reactivar el canal mutado; algunos de ellos (VX-770, VX-809, VRT-422, VFT-422) han alcanzado la fase de los ensayos clínicos. Se intenta igualmente promover la actividad de otros canales de Cl^-; por ejemplo, el ATP y UTP lo consiguen por activación del receptor $P2Y_2$, promoviendo la secreción de Cl^- mediante activación de canales de cloro activados por calcio (INS37217: denufusol tetrasódico); o favoreciendo la actividad del canal de Cl^- tipo 2 (CIC-2) mediante la lubiprostona que activa el receptor prostanoide EP_4.

3. Terapia antiinfecciosa

El tratamiento de los brotes infecciosos depende del germen y de la edad del paciente a la que aparecen. En las infecciones por *S. aureus* como único germen, se administra cefalotina, nafcilina o ciprofloxacino, y como alternativa la vancomicina. En infecciones por *S. aureus* y *H. influenzae* combinados, se utiliza la ticarcilina con ácido clavulánico junto con gentamicina; como alternativa está la nafcilina. En infecciones por *S. aureus* y *P. aeruginosa* combinados se usa la ticarcilina con ácido clavulánico más tobramicina o ciprofloxacino. En infecciones por *P. aeruginosa* sola, la recomendación es ticarcilina más tobramicina o ciprofloxacino, y otras alternativas son la ceftazidina, la piperacilina, el aztreonam, el imipenem y la amikacina. *Burkholderia* (antiguamente, *Pseudomonas*) *cepacia* presenta una particular importancia por la virulencia con que puede atacar a los pacientes con fibrosis quística y la resistencia que desarrolla a colistina, aminoglucósidos y ciprofloxacino; en cambio, responde a la ceftazidima. Se ha extendido el uso de nebulizadores con colistina, tobramicina o gentamicina para el tratamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa;* se recomienda su aplicación después de practicada la fisioterapia y aplicados los broncodilatadores, con el fin de asegurar la penetración del antibiótico y prevenir la broncoconstricción, que puede ser ocasionada por la colistina.

4. Terapia génica

Los intentos de suministrar el gen *CFTR* han sido eficaces *in vitro* (cultivos de tejido) por cuanto llegan a corregir el defecto de secreción de Cl^-, pero encuentran grandes obstáculos *in vivo* para su aplicación directa, por ejemplo, por vía nasal, fundamentalmente debido a la dificultad de encontrar los vehículos adecuados para hacer llegar el gen y mantenerlo (v. cap. 73).

5. Terapia broncodilatadora y antiinflamatoria

Como broncodilatadores que pueden controlar la frecuencia de crisis broncoconstrictoras se recurre a los fármacos **β-adrenérgicos** y a los **corticoides** por inhalación, y, si es necesario, a la **teofilina** (v. cap. 41). La terapia antiinflamatoria ha sido aplicada mediante corticoesteroides con escaso resultado. Se ha probado el antiinflamatorio no esteroideo **ibuprofeno** en niños; es conveniente controlar su concentración plasmática máxima, que debe estar entre 50 y 100 μg/mL, por ser ese el intervalo en que se consigue la inhibición de la migración de neutrófilos. Está por confirmarse su eficacia real a largo plazo. Otra forma de terapia es la aplicación local por inhalación de soluciones salinas hipertónicas o de manitol, que actúen por actividad osmótica sobre el epitelio.

III. Distrés respiratorio

1. Surfactante pulmonar

El surfactante pulmonar es un complejo formado por lípidos y proteínas, sintetizado y almacenado por las células de tipo II del epitelio alveolar en forma de cuerpos lamelares, y es segregado en el líquido que tapiza el epitelio. Tiene como función reducir las fuerzas de la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo, especialmente al final de la espiración, gracias a lo cual impide que los alvéolos, especialmente los pequeños, se colapsen durante la espiración y se produzcan graves atelectasias y edema. La carencia del surfactante en el pulmón inmaduro del niño prematuro origina el cuadro clínico grave denominado *distrés respiratorio*, marcado por el edema y el colapso de amplias áreas pulmonares a consecuencia de la intensa elevación de la tensión superficial.

El surfactante natural contiene el 80% de fosfolípidos, el 5% de lípidos neutros (triglicéridos) y el 12-15% de proteínas. De los fosfolípidos, el 60% está formado por compuestos de fosfatidilcolina saturada (en su inmensa mayoría, dipalmitoilfosfatidilcolina: 80%), el 25% por fosfatidilcolina no saturada y el 15% restante por fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol. Para uso clínico se emplean dos clases de surfactante: los obtenidos y preparados a partir de pulmón bovino o porcino y los sintéticos. Los de origen animal contienen una composición similar a la del natural, pero carecen de SP-A. Al bovino *(Survanta)*, tras su extracción con solventes orgánicos, se añade dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido palmítico y triglicéridos; del porcino *(Curosurf)* se sustraen triglicéridos. En los sintéticos, la base es la dipalmitoilfosfatidilcolina, a la que se añade tiloxapol y hexadecanol (colfoscerilo y *Exosurf*) o se combina con fosfatidilglicerol en proporción 7:3 (ALEC).

El objetivo conseguido a largo plazo ha sido reducir tanto la mortalidad del niño prematuro como la aparición de complicaciones debidas al distrés, especialmente el neumotórax y el enfisema, y en menor grado la displasia pulmonar, así como otras no estrictamente pulmonares (hemorragia intraventricular). El surfactante mejora la oxigenación, reduce la necesidad de ventilación pulmonar y la presión media que se debe aplicar. Iguala las fuerzas tensioactivas retráctiles que operan sobre los pequeños y grandes alvéolos, evitando de este modo que los primeros colapsen y los segundos se expandan en exceso y se rompan. Esta homogeneidad de inflación repercute en una ventilación más igualada y fisiológica, en un mejor intercambio de gases respiratorios y oxigenación del niño.

El surfactante es administrado de forma endotraqueal en forma de bolo introducido por un tubo endotraqueal, o bien por aerosol o en infusión continua. El surfactante exógeno es aclarado en su mayor parte por las células del epitelio alveolar y, en menor grado, por los macrófagos y las células epiteliales de los grandes bronquios. Las células alveolares de tipo II captan, procesan y vuelven a secretar la mayor parte del surfactante, en un proceso que se denomina *reciclado*. La semivida de la dipalmitoilfosfatidilcolina en el pulmón es de unas 45 h, la de la proteína A es de 9 h, y la del fosfatidilglicerol, de 31 h. La cantidad de surfactante disponible es proporcional a la dosis administrada. Parte de lo administrado quizá no penetre adecuadamente o sea inactivado por fosfolipasas, proteasas o radicales libres de oxígeno. También es posible que una fracción de los componentes exógenos no se introduzca en las vías metabólicas naturales del reciclado.

No se han descrito reacciones especiales. Es difícil en una enfermedad tan grave detectar complicaciones que se deban al propio producto. Con el preparado sintético colfoscerilo se han descrito algunas hemorragias pulmonares (1-2%).

En el distrés respiratorio del recién nacido se aplican de dos formas: como tratamiento, cuando aparecen signos clínicos, o como profiláctico, en toda situación de riesgo. La dosis habitual es de 100-200 mg/kg, suspendida en 3-5 mL de suero salino por kilo y administrada a lo largo de unos pocos segundos por vía endotraqueal en forma de bolo. Si a las 12 h la oxigenación es todavía mala, se pueden añadir otros 100 mg/kg. Como profiláctico se emplean 100-200 mg/kg dentro de los primeros 10 min después del nacimiento.

2. Óxido nítrico

Sus funciones fisiológicas y sus características farmacológicas están explicadas en el capítulo 21. Está autorizado su empleo en el distrés respiratorio del recién nacido de ≤34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica e hipertensión pulmonar, con el fin de incrementar la oxigenación. El óxido nítrico (NO) relaja los vasos pulmonares, por lo que reduce la resistencia vascular pulmonar sin afectar a la presión arterial sistémica, y reduce la poscarga del ventrículo derecho. De ese modo mejora la oxigenación al redistribuir el flujo pulmonar hacia las áreas pulmonares mejor ventiladas y con un índice de ventilación/perfusión más favorable. Al ser inhalado, el óxido nítrico ejerce su acción vasodilatadora de manera selectiva en las áreas pulmonares ventiladas.

A su acción vasodilatadora es posible que se sume su influencia sobre el desarrollo del edema merced al reclutamiento de vasos pulmonares o por la reducción de la inflamación, efectos que contribuyen a mantener la integridad de la membrana alveolocapilar. Pero su acción sobre la inflamación es compleja y variable, ya que puede reducir la actividad de los neutrófilos y ocasionar acciones citotóxicas. Ejerce también una influencia variable sobre el propio surfactante, apreciándose tanto acciones convergentes como antagónicas sobre él. Posee una acción broncodilatadora directa.

Su administración exige todo el rigor de una unidad especializada, con atención a la dosificación, que ha de ser muy individualizada. Hay una relación entre dosis y efecto, pero, alcanzado el efecto máximo, dosis superiores emporan la oxigenación. Se crea tolerancia a los efectos beneficiosos, y a veces con rapidez, aumentando, en cambio, su toxicidad. Ha de administrarse una sola vez en un período máximo de duración de 5 días. La retirada del gas ha de ser paulatina, porque, si es brusca, provoca un fenómeno de rebote con hipertensión pulmonar e hipoxemia. Si bien la utilización del óxido nítrico en el distrés respiratorio del recién nacido prematuro está autorizada, su eficacia en el del adulto es dudosa, ya que no ha mejorado la mortalidad a largo plazo.

IV. Fármacos estimulantes de la respiración

La estimulación de la actividad del centro respiratorio es necesaria cuando el volumen minuto respiratorio no responde a las exigencias metabólicas del organismo, originándose una situación de hipercapnia, con hipoxia o sin ella.

La hipoventilación puede deberse a una reducción primaria de la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial o a la incapacidad del aparato torácico para intercambiar adecuadamente oxígeno y anhídrido carbónico. El fallo primario del centro respiratorio con frecuencia está originado por una causa tóxica, generalmente farmacológica, pero existen cuadros clínicos en que el centro respiratorio muestra una perturbación funcional de causa desconocida, en general asociada a estados de sueño. La insuficiencia del aparato torácico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], obesidad extrema y otros cuadros de insuficiencia pulmonar o torácica) puede provocar un estado de agotamiento de la musculatura respiratoria que podría beneficiarse también del apoyo de una mayor actividad central. La acción farmacológica estimulante está dirigida a activar el funcionamiento de las neuronas que forman el centro respiratorio.

La **almitrina bismesilato** es un derivado piperazínico que posee una alta capacidad para estimular los quimiorreceptores periféricos carotídeos y aórticos que activan selectivamente la función de las neuronas respiratorias. En personas sanas, la administración oral o intravenosa estimula la ventilación de forma rápida, pero el aumento de oxígeno y la disminución de CO_2 restablecen la función respiratoria, volviendo pronto las presiones de gases a sus valores normales. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la almitrina parece que actúa en una doble dirección: estimulando la ventilación por activación de quimiorreceptores y redistribuyendo la circulación pulmonar de manera que mejora la relación ventilación/perfusión; así se explica que disminuya la P_{CO2} (consecuencia de la estimulación del centro respiratorio) y que aumente la P_{O2} en un grado mayor que el que correspondería a la mera estimulación respiratoria. La acción circulatoria consiste en un incremento de la circulación pulmonar en áreas que estaban hipoperfundidas, como consecuencia de incrementos selectivos de la resistencia vascular. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ a las 2-3 h; tras administración prolongada durante 2-3 semanas, se aprecia un alargamiento de la semivida de eliminación. Su acción se puede prolongar hasta 6 h, ya que la semivida es bastante elevada (unas 30 h en estudios con isótopos). La dosis por vía oral es de 100 mg cada 6 h; por vía intravenosa se puede administrar en infusión de 150-200 mg a lo largo de 24 h.

Las **metilxantinas**, dentro de su acción generalizada sobre el sistema nervioso central, estimulan los centros bulbares y, entre ellos, el centro respiratorio (v. cap. 41, apartado V, 2.3). La **teofilina** y la **cafeína** reducen el número de episodios de apnea en recién nacidos, especialmente los prematuros, y contrarrestan la depresión provocada por dosis moderadas de opioides. La cafeína administrada en las apneas asociadas a la prematuridad reduce la tasa de displasia broncopulmonar a corto plazo; y, a largo plazo, incrementa significativamente el número de niños que a los 18-21 meses no muestran signos de discapacidad del desarrollo, si bien no influyó sobre la tasa global de muerte, ceguera bilateral o pérdida grave de la audición, consecuencias todas ellas de la prematuridad. También puede reducir la fatiga muscular del diafragma en pacientes con EPOC, aunque la contribución de este efecto a la acción general de la teofilina en dichos pacientes debe ser pequeña. En las apneas del recién nacido se emplea la cafeína en dosis de carga de 20 mg/kg, seguida de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día. La teofilina se usa en dosis de 5 mg/kg/día, de forma que las concentraciones plasmáticas alcancen los 5-15 μg/mL.

La **acetazolamida** es un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica (v. cap. 47) que, al incrementar la pérdida urinaria de bicarbonato, produce acidosis. La reducción del pH puede explicar su acción estimuladora sobre la respiración; sin embargo, esta acción metabólica sistémica no explica la estimulación respiratoria que produce a los pocos minutos de su inyección. Es posible que se deba a una acción local circunscrita a los sistemas de transporte iónico en las cercanías de las neuronas respiratorias, originando una disminución local del pH con activación respiratoria. La acetazolamida es útil en la hipoventilación que acompaña a cuadros de alcalosis hipoclorémica, por ejemplo, los producidos por diuréticos inhibidores de asa (v. cap. 47). Se emplea también para prevenir el *mal agudo de montaña,* que se caracteriza por la aparición de debilidad, sensación de falta de aire, vértigos y náuseas, y que, si no se controla, puede progresar hacia el edema pulmonar y cerebral. Como profiláctica en estos casos, la acetazolamida se administra en dosis de 500 mg cada noche, durante cinco noches consecutivas. Puede ser útil en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que, por haber estado sometidos a ventilación mecánica, tienen riesgo de desarrollar alcalosis por hiperventilación, lo que agravaría su hipofunción respiratoria.

Los fármacos **analépticos** inicialmente fueron considerados fármacos restauradores de las constantes vitales circulatorias y respiratorias. En la actualidad, el concepto tiende a referirse a los fármacos capaces de estimular la función respiratoria por actuar sobre los centros nerviosos, con independencia de que puedan reactivar un estado de conciencia previamente deprimido o no.

Sin embargo, los fármacos analépticos no estimulan de forma exclusiva y selectiva el centro respiratorio, sino que su acción se generaliza a otras estructuras del SNC, por lo que pueden originar manifestaciones de diverso tipo cuyo máximo exponente es la sacudida muscular y la convulsión. La eficacia de un analéptico será tanto mayor cuanto mayor sea su selectividad por el centro respiratorio, es decir, cuanto mayor sea la relación entre la dosis convulsivante y la dosis estimulante de la respiración. No obstante, esta dosis es variable, ya que, en caso de que se trate de restaurar la función de un centro respiratorio previamente deprimido por fármacos, la dosis analéptica dependerá de la intensidad de la intoxicación depresora. Cuando la acción tóxica es intensa, la eficacia analéptica es muy escasa.

La utilización de analépticos se ha acompañado a menudo de fracasos, por insuficiencia en sus logros terapéuticos o por la instauración de manifestaciones tóxicas. Paralelamente, se han perfeccionado las técnicas de respiración artificial, respiración asistida, hemodiálisis para eliminar tóxicos, unidades de vigilancia intensiva, etc. Por ello, el recurso a los analépticos en las intoxicaciones es mínimo o nulo. Sin embargo, la insuficiencia respiratoria crónica y los síndromes apneicos antes mencionados continúan esperando un tratamiento de cómodo empleo y sin dependencia permanente de un equipo de apoyo respiratorio. Tienen interés casi exclusivamente histórico el **doxapram, la dimeflina,** la **niquetamida** y el **pentilenetetrazol** o cardiazol.

BIBLIOGRAFÍA

Abelda SM, Viewrodt R, Zuckerman JB. Gene therapy for lung disease: hype or hope? Ann Intern Med 2000;132:649-60.

Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010;18:127-33.

Barnes PJ. The problem of cough and development of new antitussives. Pulmon Pharmacol Ther 2007;20:416-22.

Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. Drugs 1994;48:894-906.

Coote JH. Pharmacological control of altitude sickness. Trends Pharmacol Sci 1991;12:450-5.

Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis. Br J Pharmacol 2010;163:173-83.

Dicpinigaitis PV. Review: effect of drugs on human cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin. Cough 2012;8:10.

Dicpinigaitis PV, Colice GI, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. Cough 2009;5:11.

Galko BM, Rebuck AS. Therapeutic use of respiratory stimulants: an overview of newer developments. Drugs 1985;30:475-81.

García S, Adriá M, Barranco M, Agustí-Vidal A, Picado C, Marín A. Variaciones en la viscosidad del esputo en pacientes de EPOC. Farmacoterapia 1986;3:52-6.

Griffiths MJD, Evan TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Eng J Med 2005;353:2683-95.

Hallman M, Merritt TA, Bry K. The fate of exogenous surfactant in neonates with respiratory distress syndrome. Clin Pharmacokinet 1994;26:215-32.

Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993;328: 861-8.

Lee MG, Undem BJ. Basic mechanisms of cough: current understanding and remaining questions. Lung. 2008;186(Suppl. 1):10-6.

McLeod RL, Correll CC, Jia Y, Anthes JC. TRPV1 antagonists as potential antitussive drugs. Lung 2008;186(Suppl. 1):59-65.

Pavia D. Effects of pharmacologic agents on the clearance of airway secretions. Sem Resp Med 1984;5:345-53.

Phipps RJ. Production of airway secretions. Sem Resp Med 1984;5:314-8.

Poop P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub4.

Richardson PS, Phipps RJ. The anatomy, physiology and pathology of tracheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease. Pharmacol Ther B 1978;3:441-79.

Tonelli MR, Aitken ML. New and emerging therapies for pulmonary complications of cystic fibrosis. Drugs 2001;61:1379-85.

Wiseman L, Bryson HM. Porcine-derived lung surfactant: a review of the therapeutic efficacy and clinical tolerability of a natural surfactant preparation in neonatal respiratory distress syndrome. Drugs 1994;48:386-403.

Wong SC, Ward JW. Analeptics. Pharmacol Ther B 1977;3:123-65.

Sección VII

Aparato digestivo

43 Farmacología de la motilidad gastrointestinal *689*
44 Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva *708*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 43

Farmacología de la motilidad gastrointestinal

J. Flórez y J.V. Esplugues

I. Neurotransmisión en el tracto gastrointestinal

El aparato gastrointestinal se caracteriza por disponer de un elevado grado de autonomía. Aunque recibe la influencia del sistema nervioso autónomo, presenta características muy especiales que lo separan claramente de la regulación en otros órganos: *a)* la existencia de un sistema nervioso entérico (SNE) virtualmente independiente del control nervioso central; *b)* la existencia de gran número de neuronas intrínsecas (10^7 a 10^8); *c)* la enorme diversidad de tipos neuronales y de neurotransmisores, y *d)* la abundancia de neuronas con cotransmisores (v. cap. 13). De esta manera, este sistema controla: *a)* la motilidad; *b)* las secreciones exocrina y endocrina; *c)* la microcirculación, y *d)* la absorción del tubo digestivo.

1. Organización funcional del sistema nervioso entérico

Las neuronas del SNE se agrupan en pequeños ganglios conectados entre sí por haces de fibras nerviosas que forman el plexo mientérico de Auerbach y el submucoso de Meissner (fig. 43-1). El plexo mientérico se extiende a lo largo del intestino, proporcionando inervación motora a las capas musculares longitudinal y circular, e inervación secretomotora a las células de la mucosa, pero también emite sus proyecciones a los ganglios de la submucosa, a los ganglios entéricos de la vesícula biliar y al páncreas, y a los ganglios simpáticos que se encuentran en el tracto gastrointestinal. El plexo submucoso presenta su máximo desarrollo en el intestino delgado, donde desempeña un papel importante en el control de la secreción. Además de inervar el epitelio glandular, las neuronas inervan la *muscularis mucosae*, las células endocrinas intestinales y los vasos de la submucosa. En la vesícula, los conductos cístico y colédoco, y el páncreas existe también un plexo ganglionar similar al submucoso.

En los ganglios se encuentran las neuronas, clasificadas en dos tipos: las de tipo I poseen muchos procesos en forma de bastón y una única prolongación larga y fina, y las de tipo II son multipolares y presentan muchas y largas prolongaciones.

Al igual que en el sistema nervioso somático periférico, se distinguen las neuronas aferentes intrínsecas, las interneuronas y las motoneuronas. Las aferentes forman el brazo sensorial de todo reflejo motor y secretor; son de tipo II y se encuentran tanto en el plexo submucoso como en el mioentérico. Todas ellas son de naturaleza colinérgica, con o sin sustancia P. Las interneuronas se encuentran entre la aferente primaria y la eferente motora o secretora; sus proyecciones se dirigen hacia arriba (proyección ascendente u oral) o hacia abajo (proyección descendente o anal). Forman redes polisinápticas a lo largo del intestino, constituyendo la base de la propagación de las ondas peristálticas. Son diversos los neurotransmisores que pueden poseer, pero no siempre se conoce su función fisiológica. Las neuronas motoras son de tipo I, de carácter excitador o inhibidor. Las de carácter excitador proyectan localmente u oralmente al músculo circular, siendo sus principales neurotransmisores la acetilcolina y la sustancia P. Las inhibidoras del músculo circular proyectan en sentido caudal y contienen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y NO. Por último, el SNE contiene neuronas que generan integradamente patrones motóricos que condicionan toda una amplia variedad de actividades motoras.

El *reflejo peristáltico básico* es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una primera contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal, seguida de la relajación del músculo por debajo del estímulo. El estímulo de la mucosa o la distensión mecánica de la luz intestinal hace liberar 5-hidroxitriptamina (5-HT), la cual dispara la actividad de neuronas aferentes intrínsecas. Por encima del sitio donde está el estímulo, estas neuronas activan interneuronas colinérgicas, las cuales, a su vez, estimulan neuronas motoras excitadoras que poseen acetilcolina o sustancia P, provocando así la contracción de la capa de músculo circular que está por encima del estímulo. Simultáneamente, por debajo del sitio del estímulo, las interneuronas colinérgicas descendentes activan neuronas motoras inhibidoras que contienen NO, VIP o trifosfato de adenosina (ATP) y producen relajación. El resultado de estas fuerzas es la propulsión del contenido intestinal en dirección anterógrada; conforme el bolo avanza, desencadena sucesivos reflejos.

A pesar de su autonomía, el SNE está conectado con el SNC tanto en sentido aferente como eferente. Existen neuronas aferentes primarias que proyectan a lo largo de los nervios vago (parasimpático) y esplácnicos (simpático). Los somas de las fibras vagales se encuentran en el ganglio nudoso. Las *terminaciones vagales* que se encuentran en las capas de músculo liso responden a estímulos de distensión mecánica y tienen umbral bajo; otras son sensibles a las concentraciones intraluminales de nutrientes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga) o a una gran variedad de estímulos químicos y mecánicos. Algunos de estos estímulos actúan sobre las terminaciones sensoriales vagales, valiéndose de células endocrinas de la mucosa que liberan sus neurotransmisores; es el caso, por ejemplo, de las células enterocromafines, que contienen 5-HT.

Las *neuronas aferentes primarias del esplácnico* tienen sus terminaciones en la pared intestinal y sus somas celulares en los ganglios raquídeos. Estas neuronas son de carácter nociceptivo, por lo que intervienen para transmitir los estímulos dolorosos del tracto gastrointestinal. Son de naturaleza multimodal y responden a los estímulos de gran intensidad, tanto mecánicos como térmicos o químicos, con capacidad de lesionar el tejido. Muchas de estas neuronas contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otras contienen sustancia P u otros péptidos que participan en la nocicepción visceral. Pero las neuronas aferentes primarias esplácnicas no solo transfieren la sensación visceral, sino que, en ocasiones, también actúan directamente sobre sistemas efectores gastrointestinales próximos, mediante reflejos axónicos que utilizan vías nerviosas bifurcantes, de forma que la activación de una rama sensorial aferente del reflejo, en lugar de proyectarse hacia el soma ganglionar, se bifurca hacia la colateral y progresa ahora en sentido eferente liberando neurotransmisores que ejercerán localmente su acción. Estos reflejos axónicos son responsables, por ejemplo, de la vasodilatación submucosa, secreción duodenal de bicarbonato y desgranulación de mastocitos.

Las *vías eferentes parasimpáticas* son fibras del vago, que controlan las funciones motora y secretora del tracto gastrointestinal alto, y las del nervio sacro, que regulan las funciones del colon distal y del recto. Las neuronas preganglionares son, evidentemente, colinérgicas, y la acetilcolina liberada

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

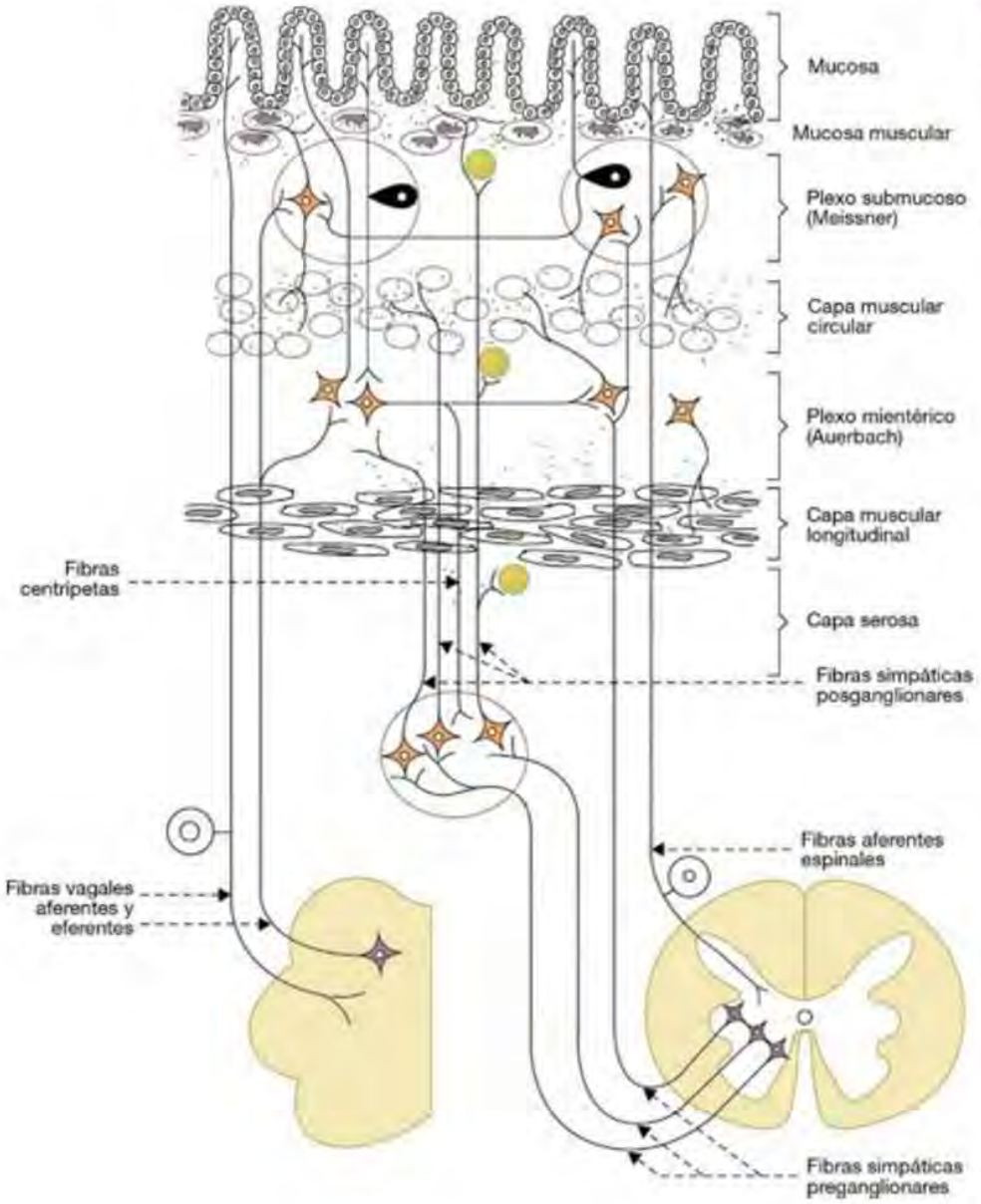


Figura 43-1 Inervación intrínseca y extrínseca de la pared del tubo digestivo. *(Según Schofield, con autorización.)*

actúa sobre receptores nicotínicos y muscarínicos. Estas neuronas conectan abundantemente con las del plexo mientérico en el tracto gastrointestinal superior, colon distal y ano/recto, mientras que lo hacen solo sobre pequeños grupos neuronales en el intestino delgado y el colon proximal. Las *fibras simpáticas* son posganglionares y sus somas se localizan en los ganglios prevertebrales; inervan neuronas que contienen VIP, cuya función es estimular células secretoras, terminaciones colinérgicas presinápticas, vasos sanguíneos de la submucosa y esfínteres gastrointestinales.

2. Sistemas de neurotransmisión

Aceptada la existencia de un esquema organizativo homogéneo, las redes ganglionares de los plexos difieren en cada localización segmentaria por su riqueza neuronal y sináptica y por la distribución proporcional de los diversos neuromoduladores. Los sucesos sinápticos pueden ser *potenciales excitadores postsinápticos* (EPSP) rápidos y lentos, y *potenciales inhibidores postsinápticos* (IPSP) rápidos y lentos. Además, existe la *inhibición presináptica,* otra forma de transmisión neuroquímica que tiene lugar en las sinapsis tanto rápidas como lentas.

La **inervación colinérgica** es abundante: el 50% de las neuronas del plexo submucoso y el 20% de las del mientérico contienen *acetilcolina,* a menudo en asociación con otros cotransmisores (v. cap. 13). La transmisión intraganglionar mediante EPSP rápidos es, en su mayor parte, de carácter nicotínico; a nivel efector es muscarínico.

La **serotonina (5-HT)** es uno de los mediadores más abundantes de la pared gastrointestinal, en donde ejerce acciones decisivas sobre la motilidad y la secreción gastrointestinal. Por una parte, se encuentra en una población de neuronas mientéricas unipolares (Dogiel de tipo 1), cuyo largo cilindroeje proyecta aboralmente hacia otras neuronas del plexo mientérico y penetra también en el plexo submucoso. Las fibras muestran varicosidades y pueden liberar 5-HT en varios elementos ganglionares a lo largo de su recorrido. Por otra parte, la 5-HT se encuentra en las células enterocromafines que tapizan la mucosa intestinal, las cuales la secretan en respuesta a muy diversos estímulos mecánicos y químicos: el bolo alimenticio, agonistas de diversos neurotransmisores, agentes químicos (p. ej., toxinas bacterianas, fármacos citostáticos). Esta 5-HT desencadena el reflejo peristáltico, al estimular neuronas sensoriales intrínsecas en el plexo mientérico (a través de receptores 5-HT_4), así como terminaciones sensoriales del vago y de neuronas sensoriales espinales (por receptores 5-HT_3). Además, la estimulación de las neuronas aferentes intrínsecas de la submucosa activa reflejos secretomotores que favorecen la secreción.

Por último, se aprecian receptores 5-HT en otras neuronas del SNE con capacidad excitadora (5-HT_3 y 5-HT_4) o inhibidora (5-HT_{1A}). Algunos de ellos se encuentran como heterorreceptores presinápticos en las terminaciones nerviosas de otros neurotransmisores, en donde facilitan su liberación: el

5-HT_1 está presente en el *fundus* gástrico, en donde provoca liberación de NO y reduce el tono del músculo liso. La estimulación de 5-HT_4 de neuronas excitadoras motoras favorece la liberación de acetilcolina y facilitará el peristaltismo; y tanto la activación de 5-HT_2 como de 5-HT_4 facilita la transmisión de señales intercelulares. Todo este conjunto de acciones de la 5-HT la convierten en un neurotransmisor clave; y aunque ello ha dado pie a la elaboración de grupos farmacológicos de gran valor terapéutico, no siempre se acierta, dada la acción compleja y multiforme.

La **noradrenalina** es de origen extrínseco, se encuentra en fibras que proceden de neuronas de los ganglios simpáticos paravertebrales y terminan en la periferia de los plexos. Allí ejercen un control inhibidor preferentemente mediante activación de α_2-adrenoceptores. La diversa densidad y localización de estos receptores a lo largo de los distintos tramos, desde el esófago hasta el colon, influye en la variabilidad de la respuesta.

No existen neuronas dopaminérgicas en los plexos entéricos. La dopamina exógena produce con frecuencia inhibición de la motilidad en diversos segmentos del tracto gastrointestinal.

La **sustancia P y otros péptidos** del mismo grupo de las taquicininas tienen carácter excitador. Se encuentran en células multipolares de los ganglios mientéricos y submucosos, con proyecciones muy cortas y circunscritas prácticamente a su propio ganglio o al más próximo. Pero, además, la sustancia P se encuentra en las terminaciones aferentes sensoriales del vago, que, desde la pared intestinal, alcanzan el núcleo del tracto solitario y el área postrema en el bulbo raquídeo, en donde activan receptores NK_1.

Los **péptidos opioides** dinorfina, met-encefalina y leu-encefalina ejercen tres acciones neuromusculares distintas en el intestino. La primera consiste en la contracción directa de células musculares gástricas e intestinales de la capa circular. *In vivo* se traduce en un aumento inicial, breve, de la presión intraluminal. Las otras dos son de carácter neurógeno y consisten en una acción inhibidora del tono general inhibidor mediado por otras neuronas peptídicas, y en una acción inhibidora sobre la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas del músculo longitudinal.

El **péptido intestinal vasoactivo** y su péptido homólogo ejercen una actividad relajadora generalizada sobre el músculo liso circular del intestino, estómago, vesícula biliar y todos los esfínteres. Esta acción relajadora, al parecer, depende de la activación de la adenilil ciclasa y, de hecho, es potenciada por inhibidores de la fosfodiesterasa.

La **colecistocinina** (CCK-8) provoca contracción muscular. En el músculo liso circular de la vesícula biliar y en el *fundus* gástrico ejerce una acción tanto directa como indirecta, por estimulación del sistema colinérgico.

La **bombesina,** que solo proyecta a la capa muscular circular, produce contracción directa e indirecta. La **somatostatina,** en cambio, ejerce su acción inhibidora sobre otras neuronas, en especial las colinérgicas. La **motilina** es un péptido sintetizado en células de carácter endocrino en la mucosa del intestino delgado alto; es liberada y ejerce acción endocrina al pasar a la sangre y actuar sobre receptores específicos, estimulando la motilidad del esófago, el estómago, la vesícula biliar, el intestino delgado, el íleon y el colon.

El **óxido nítrico** se encuentra representado ampliamente en neuronas eferentes con función motora de carácter inhibidor, que participan en la relajación refleja del esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. De hecho, en la especie humana su ausencia se relaciona con diversas enfermedades: acalasia, estenosis hipertrófica del píloro y enfermedad de Hirschsprung.

II. Fármacos procinéticos

Son fármacos capaces de mejorar el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora. Además, el objetivo fundamental de estos fármacos es aliviar los síntomas digestivos supuestamente debidos a las alteraciones de la actividad motora. Estos fármacos no han demostrado un beneficio selectivo para una alteración concreta de la motilidad o un síntoma determinado. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos de la motilidad. Estas alteraciones incluyen desde la enfermedad por reflujo gastroesofágico hasta la gastroparesia, el estreñimiento asociado al síndrome del intestino irritable, procesos de seudoobstrucción intestinal y todo el amplio espectro de las alteraciones de la motilidad digestiva.

A. Benzamidas sustituidas

Las benzamidas son fármacos derivados de la O-metoxibenzamida y la procainamida; cada uno posee su propia singularidad de acción, que exige su explicación diferenciada. Se dividen en dos grupos: *a)* con actividad antidopaminérgica: metoclopramida y cleboprida, y *b)* sin actividad antidopaminérgica: cisaprida y cinitaprida (fig. 43-2 y tabla 43-1).

1. Metoclopramida

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, y el tono y amplitud de las contracciones

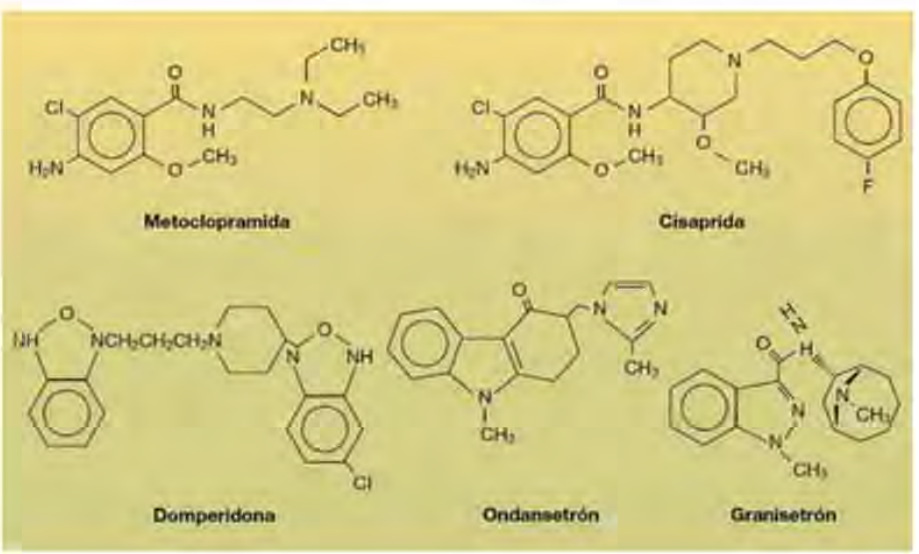


Figura 43-2 Fármacos procinéticos y antieméticos.

Tabla 43-1 Perfil farmacológico de fármacos procinéticos y antieméticos

Fármaco	Antagonismo 5-HT_3	Agonismo 5-HT_4	Antagonismo D_2
Cinitaprida	–	+ + +	+
Cisaprida	+	+ + +	–
Cleboprida	+ (a dosis altas)	+ +	+ + +
Granisetrón	+ + +	–	–
Metoclopramida	+ (a dosis altas)	+	+ + +
Ondansetrón	+ +	–	–
Tropisetrón	+ +	Antagonista	–

del estómago, relaja el esfínter pilórico y aumenta la peristalsis; reduce el tono muscular basal del duodeno y de ese modo facilita el vaciado gástrico de sólidos y líquidos, tanto en condiciones normales como en situaciones de gastroparesia. La actividad procinética de la metoclopramida es antagonizada por la atropina, pero no por la vagotomía, lo que demuestra que su acción tiene lugar a la altura del propio plexo mientérico y no a un nivel superior en el SNC.

Aunque antagoniza los receptores D_2 en el SNC y en sistemas periféricos, no existe correlación alguna entre la intensidad de la actividad anti-D_2 y la de la actividad procinética. En cambio, tras la identificación de distintos receptores 5-HT y el esclarecimiento de su papel a nivel gastrointestinal (v. apartado I, 2), se comprobó su actividad como agonista 5-HT_4, existiendo una buena relación entre actividad procinética y agonismo 5-HT_4. Sin embargo, su potencia como agonista 5-HT_4 es inferior a la de otras benzamidas, como la cisaprida (v. tabla 43-1).

En relación con los receptores 5-HT_3 presentes en el plexo mientérico en ciertas terminaciones aferentes del vago y de los plexos con función sensorial variada y en el soma de neuronas inhibidoras de neuronas colinérgicas, en donde el antagonismo de estos receptores facilitará también la actividad colinérgica, la metoclopramida posee actividad antagonista 5-HT_3 (v. tabla 43-1), si bien su potencia es inferior a la del ondansetrón y congéneres (v. más adelante); esta acción anti-5-HT_3 contribuye tanto a la acción procinética derivada de la activación 5-HT_4, como a la acción antiemética en la que también interviene la acción central anti-D_2, objetivable frente a vómitos de diversas etiologías (v. apartado IV).

La acción anti-D_2 en el SNC es limitada, por ello carece de acción neuroléptica y antipsicótica (v. cap. 31); pero es capaz de restringir la activación del centro del vómito por bloqueo en la zona quimiorreceptora del centro del vómito (en el área postrema), provocar aumento de la secreción de prolactina en la hipófisis y facilitar la producción de movimientos anormales por bloqueo dopaminérgico en el neoestriado.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe casi por completo por vía oral, con un $t_{inás}$ de 0,5-2 h, pero su biodisponibilidad es muy variable, del 32-98% debido a su metabolismo presistémico. Se distribuye ampliamente con un V_D de 2,2 a 3,4 L/kg, se une a proteínas pobremente (40%) y se metaboliza extensamente, siendo excretada por orina de forma activa en el 20%. El aclaramiento total plasmático es de 4-7 L/kg. La $t_{1/2}$ es de 2,5 a 5 h (media de 4,5 h), similar en niños y adultos, pero, si existe insuficiencia renal, aumenta hasta 14 h. Pasa a la leche materna, pero las concentraciones alcanzadas en el niño, al parecer, son muy pequeñas.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

Las *reacciones adversas* se deben a sus efectos en el SNC, que se presentan en el 10-20% de los pacientes; su gravedad varía desde la leve ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio hasta síntomas más incapacitantes, con marcada ansiedad, confusión, desorientación y alucinaciones. La acción antidopaminérgica ocasiona manifestaciones extrapiramidales. Las agudas pueden manifestarse en forma de acatisia, que aparece poco después de haber iniciado el tratamiento y cede al suspender la medicación, pero en niños son más frecuentes las distonías con trismo, tortícolis, espasmo facial, opistótonos o crisis oculógiras, que ceden con anticolinérgicos centrales o con diazepam. El parkinsonismo es más frecuente en los ancianos sometidos a tratamientos prolongados: se ha descrito también la aparición de discinesia tardía. Puede producir hiperprolactinemia, con galactorrea, ginecomastia y amenorrea. En pacientes con feocromocitoma puede desencadenar crisis hipertensoras. Ocasionalmente puede ocasionar diarrea. No parece que sea teratógena.

Algunas de las *interacciones* se deben a la mayor rapidez del tránsito gastrointestinal, que dificulta la absorción del fármaco y *reduce* sus efectos farmacológicos. Esto sucede con la atovacuona, cimetidina, digoxina, fosfomicina y ketoprofeno. Otras veces, en cambio, *aumenta* la biodisponibilidad de los fármacos y sus acciones: es el caso de la ciclosporina, tacrolimus, morfina, quinidina y dantroleno. Puede aumentar la actividad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, provocando un síndrome serotonínico o suscitando extrapiramidalismo. Reduce la actividad de la levodopa e incrementa la de otros antagonistas D_2, favoreciendo la aparición de cuadros extrapiramidales.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Por su actividad procinética, la metoclopramida se emplea en trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal alto. Facilita el vaciado gástrico en la gastroparesia diabética cuando se emplea de forma crónica por vía oral a dosis de 30-60 mg/día (divididas en tres tomas), así como en la paresia posvagotomía; la que acompaña al ataque agudo de migraña puede tratarse con una dosis de 10 mg por vía intravenosa, pues la vía oral suele ser muy poco útil, y lo mismo sucede en la gastroparesia posquirúrgica. Su acción aguda es útil también cuando hay que practicar una intervención quirúrgica con urgencia y se sospecha que hay contenido gástrico, o en el parto cuando la mujer

ha estado sometida a tratamiento con opioides. Por vía intravenosa a dosis de 10 mg (de 1 a 5 mg en niños entre 2-3 y 12 años) facilita el diagnóstico radiológico, al acelerar el tránsito del contraste opaco y relajar la pared duodenal. La facilitación del vaciado gástrico contribuye a reducir el reflujo gastroesofágico, aunque su eficacia clínica es inferior a la de los inhibidores de la bomba de protones.

Diversos síntomas inespecíficos relacionados con trastornos funcionales digestivos (dispepsias) suelen tratarse con metoclopramida de manera convencional; sin embargo, los estudios suelen ser poco o mal controlados, sin que se tenga una opinión convencida de su eficacia. En cuanto a la utilización en náuseas y vómitos de diversa etiología, véase la sección correspondiente de este capítulo.

La dosis por vía oral en el adulto es de 10-20 mg cada 8 h, administrada antes de las comidas. Por vía parenteral es preferible no rebasar los 10 mg en cada dosis, que puede repetirse cada 6-8 h. En los vómitos por citotóxicos muy emetizantes, las dosis serán mayores. En los niños, la dosis máxima diaria no debe superar a los 0,5 μg/kg/día; las dosis recomendadas son las siguientes: hasta 1 año de edad, 1 mg dos veces al día; 1-3 años, 1 mg 2-3 veces al día; 3-5 años, 2 mg 2-3 veces al día, y 5-9 años, 2,5 mg tres veces al día.

2. Cleboprida

La cleboprida comparte muchas de las acciones de la metoclopramida (v. tabla 43-1), incluida la acción antidopaminérgica central, si bien es más potente que la metoclopramida. Su semivida es de unas 5 h. Las aplicaciones terapéuticas y las reacciones adversas son también similares. Por vía oral, la dosis es de 0,5 mg, 3-4 veces al día en adultos; en niños, 0,2 mg/kg/día para lactantes y 0,2 mg, tres veces al día, en niños de 6-12 años. En España solo está disponible en asociación a la simeticona.

3. Cinitaprida

La cinitaprida es una 5-nitrobenzamida que posee débil actividad anti-D_2 e intensa acción agonista 5-HT_4 (v. tabla 43-1). Su potencia como procinético es superior a la de la metoclopramida. Como carece de actividad antagonista 5-HT_3, no es antiemética.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 50-60%; es metabolizada por CYP3A4 y en menor grado por CYP2C8, pero su eliminación principal es por vía renal (cerca del 70%), en dos fases: en la primera, la semivida de eliminación es de 3-5 h, en la segunda, de 17 h. Puede acumularse en la insuficiencia renal, incluida la del anciano. La dosis oral en adultos es de 1 mg tres veces al día, administrado 15 min antes de las comidas. Puede producir ligera sedación y somnolencia, y solo a dosis altas o si hay acumulación puede provocar reacciones extrapiramidales.

4. Cisaprida

Es una piperidinilbenzamida (v. fig. 43-2) que carece de actividad de bloqueo D_2 y es fuerte agonista en los receptores 5-HT_4 ubicados en el plexo mientérico de todo el tubo digestivo. En consecuencia, muestra una acción procinética generalizada más potente y prolongada que la de la metoclopramida, con la ventaja de no ejercer efectos centrales derivados del bloqueo D_2. Como su actividad anti-5-HT_3 es muy débil, carece de acción antiemética (v. tabla 43-1). Acelera el vaciado gástrico en pacientes con gastroparesia idiopática. Este efecto, unido al aumento de la presión en el esfínter esofágico inferior y de la peristalsis esofágica, reduce el reflujo gastroesofágico. En consecuencia, mejora algunos de los síntomas dispépticos posprandiales en pacientes con gastroparesia o con seudoobstrucción intestinal crónica. Reduce, igualmente, el tiempo de tránsito en el intestino delgado y grueso en pacientes con trastornos de la actividad propulsiva, incluidos los que presentan neuropatía diabética, tetraplejía y estreñimiento de diverso carácter. Pero la gravedad de algunos efectos secundarios en determinados pacientes (v. más adelante) obligó a las agencias nacionales del medicamento a retirar su adquisición y restringirla a casos muy especiales bajo el título de «diagnóstico hospitalario».

Su biodisponibilidad es del 40-50% debido al metabolismo presistémico, y la rectal es del 20-25%; el $t_{máx}$ es de 1-2 h. El volumen de distribución es de 2,4 L/kg, se une a proteínas plasmáticas en el 98% y su $t_{1/2}$ es de 7 a 10 h en adultos sanos, de 13 h en ancianos y de 18 h en cirróticos. Pasa muy poco a la leche y no se dispone de datos sobre su paso a través de la placenta. Es metabolizada en el 90% en el hígado, fundamentalmente por la CYP3A4. Este metabolismo es inhibido por la cimetidina, el omeprazol, los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina), los antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol), la fluoxetina, la quinidina y el diltiazem; por lo tanto, estos fármacos pueden incrementar la toxicidad del fármaco (v. más adelante). El metabolismo es inducido por la rifampicina, carbamazepina, corticoides, fenobarbital y fenitoína. Es excretada por la orina de forma intacta solo en el 0,2%. No es extraída por el proceso de hemodiálisis.

Las reacciones adversas por aumento de la motilidad intestinal son: borborigmos, dolor abdominal, heces blandas y diarrea (4%), que a veces obliga a suspender el tratamiento. Ocasionalmente se han descrito cefalea y mareo. Más infrecuente, pero más preocupante, es la aparición de arritmias cardíacas graves e incluso mortales por presentación de QT prolongado o de *torsades de pointes*. Esto ocurre en casos de sobredosificación o por aumento de concentración plasmática provocada por fármacos inhibidores de su metabolismo, o en pacientes con arritmias previas o que toman antiarrítmicos (amiodarona).

Cobran particular interés las posibles graves interacciones con los fármacos que inhiben su metabolismo, señalados en el apartado anterior. A su vez, la cisaprida puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina, reduciendo la coagulabilidad sanguínea. Por su capacidad de acelerar el tránsito gástrico, la cisaprida puede aumentar la velocidad de absorción de los antihistamínicos H_2, anticoagulantes orales, morfina, ciclosporina y diazepam, reduciendo el tiempo de latencia o aumentando su acción.

La cisaprida está contraindicada cuando existen antecedentes de prolongación del intervalo Q-T o arritmia ventricular, insuficiencia renal, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas no corregidas, insuficiencia respiratoria y tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo Q-T (algunos antiarrítmicos, neurolépticos fenotiazínicos, antidepresivos imipramínicos, ciertos antihistamínicos).

Las indicaciones aprobadas en los adultos son: los trastornos graves de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, seudoobstrucción intestinal) en pacientes que no toleren o no respondan a otras medidas terapéuticas. En los niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico en los que hayan fracasado otras intervenciones terapéuticas. La dosis es de 10 mg, administrados tres veces al día unos 30 min antes de cada comida. Si hay reflujo nocturno, puede administrarse una cuarta dosis al acostarse. Si es necesario, se pueden asociar antisecretores. Cuando el tratamiento se prolonga durante meses, a veces aparecen recaídas. También puede ser útil en pacientes con trastornos de la motilidad del colon y con estreñimiento crónico (5-10 mg tres veces al día o 20 mg dos veces al día), idiopático o provocado por fármacos. En niños con reflujo gastroesofágico, la dosis es de 0,2-0,3 mg/kg, 3-4 veces al día. En casos de insuficiencia renal o hepática, se deben reducir las dosis en el 50%.

5. Otros fármacos serotonérgicos

La **prucaloprida** es un agonista 5-HT_4 cuya actividad se extiende a todo el intestino, en donde facilita la transmisión colinérgica. Aumenta la velocidad de tránsito intestinal. Se recomienda para pacientes con estreñimiento crónico y resistente a otros laxantes, en especial en mujeres, a la dosis de 2-4 mg una vez al día. Su principal vía de excreción es renal, por lo que se debe reducir la dosis en casos de grave insuficiencia renal.

B. Fármacos antidopaminérgicos

En este grupo se incluyen las ortopramidas metoclopramida y cleboprida, ya descritas, y la domperidona.

La **domperidona** es un derivado benzoimidazólico relacionado con las butirofenonas (v. fig. 43-2), fármacos neurolépticos (v. cap. 31). Su acción fundamental es el bloqueo de receptores D_2, pero, al no atravesar la barrera hematoencefálica, esta acción se limita a los tejidos periféricos y a estructuras del SNC que, como el área postrema y la eminencia media, se encuentran al margen de la barrera hematoencefálica. Por este motivo destaca su actividad antiemética y su capacidad de aumentar la secreción de prolactina

en la hipófisis. Al carecer de actividad agonista 5-HT_4, su acción procinética, aunque demostrable, es moderada e inconstante, debido a la pobre relación que existe entre bloqueo D_2 y actividad procinética. Sus efectos en el tratamiento del reflujo gastroesofágico o de las gastroparesias son moderados.

Su biodisponibilidad es del 15-20% debido al intenso metabolismo presistémico. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina y lipoproteínas) en el 90-92% y tiene una $t_{1/2}$ de unas 8 h. No se excreta por el riñón.

Las reacciones adversas, cuando se administra por vía oral, son escasas; de forma ocasional puede aparecer sequedad de boca, sed, cefalea, nerviosismo, diarrea y picor. El aumento de prolactina puede ocasionar galactorrea en las mujeres y, de forma excepcional, ginecomastia. Nunca se debe administrar por vía intravenosa, porque puede originar graves disritmias y convulsiones. No suele producir síntomas distónicos ni extrapiramidales.

En cuanto a su utilización como fármaco antiemético, véase la correspondiente sección de este capítulo.

La dosis oral en adultos es de 10-20 mg cada 8 h, tomada 15-20 min antes de las comidas. En los niños, 2,5 mg (1-3 años) o 5 mg (5-7 años) tres veces al día. Por vía rectal, 60 mg 2-4 veces al día en adultos; en niños, 30 mg tres veces al día (4-7 años), dos veces al día (1-3 años) y 10 mg tres veces al día en menores de 1 año.

C. Otros procinéticos

La utilización de fármacos colinérgicos, tanto por acción agonista directa sobre receptores (betanecol) como por inhibición de la acetilcolinesterasa (neostigmina) en la terapéutica digestiva estimuladora de la motilidad, ha sido prácticamente relegada en todo el mundo. Puede verse su descripción en ediciones anteriores.

La motilina es un péptido intestinal involucrado en la regulación de la actividad motora interdigestiva (v. apartado I, 2). Sus niveles en sangre aumentan cíclicamente en relación con el inicio de la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. Como procinético, la motilina se ha utilizado de forma experimental. Existen sustancias capaces de provocar la liberación de motilina o de actuar sobre sus receptores, provocando un importante estímulo de la actividad motora intestinal.

El antibiótico macrólido **eritromicina** muestra un efecto directo sobre la motilidad gastrointestinal por acción directa sobre receptores de la motilina; este efecto es común a otros macrólidos, como azitromicina y claritromicina (v. cap. 64, apartado I). Son capaces de provocar la aparición temprana de la fase III del complejo motor migratorio, en dosis insuficientes para producir efecto antibiótico. Administrada durante el período posprandial inmediato en dosis de 200 mg por vía intravenosa, provoca fuertes contracciones que comienzan en el antro y progresan hasta el íleon terminal, y se acompañan de una mejor coordinación antroduodenal. Esto se traduce en la aceleración del vaciado gástrico. Estos efectos se han utilizado con éxito en el tratamiento de alteraciones de la motilidad antroduodenal, como la gastroparesia diabética (200-250 mg/8 h o posquirúrgica). La eritromicina incrementa también la presión del esfínter esofágico inferior en pacientes con reflujo gastroesofágico; este efecto puede deberse a un incremento de la actividad colinérgica. A la larga, la utilización oral de la eritromicina produce taquifilaxia. Puede provocar resistencia a antibióticos y colitis seudomembranosa.

El **mitemcinal** es un agonista no peptídico del receptor de la motilina. Carece de las desventajas del antibiótico macrólido. Favorece el vaciamiento gástrico y ha mostrado eficacia en la paresia gastrointestinal tanto idiopática como diabética. Se encuentra en estudio clínico.

La CCK, un octapéptido intestinal con funciones neurotransmisoras y hormonales, actúa como potente estimulador de la contracción vesicular y relajador del esfínter de Oddi (v. apartado I, 2). Estimula las contracciones fásicas y tónicas del píloro y suprime las ondas antrales y duodenales, produciendo enlentecimiento del vaciado gástrico en la especie humana. Un análogo de la CCK, la **sincalida,** se utiliza para estudiar radiológicamente la motilidad y vaciamiento de la vesícula biliar, con el fin de diagnosticar sus distonías funcionales. Se administra por vía i.v. El riesgo es que pueda promover la oclusión por expulsión de pequeños cálculos biliares.

Al igual que la motilina y la eritromicina, el antagonista muscarínico **trimebutina** es capaz de inducir complejos motores migratorios y se ha mostrado eficaz para mejorar los síntomas dispépticos relacionados con la estasis gástrica; de hecho, se ha empleado como coadyuvante en radiología para acelerar el tránsito píloro-duodenal. Por su acción anticolinérgica, puede aliviar espasmos intestinales.

La somatostatina es un polipéptido ampliamente distribuido por todo el organismo y especialmente en el tubo digestivo, donde es segregada por las células δ del sistema APUD. Su aplicación con finalidad terapéutica se ha visto dificultada por su corta semivida (90 s), que obliga a utilizar perfusión continua. Sus análogos conservan su misma actividad, pero presentan mayor supervivencia: **octreótido, vapreótido** (v. cap. 49, apartado III, C, 2). El efecto de estos fármacos sobre la motilidad gastrointestinal es oscuro. La octreótida ejerce un efecto estimulante de la motilidad intestinal, tanto en personas sanas en las que es capaz de aumentar la frecuencia de los complejos motores migratorios, como en pacientes con gastroparesia idiopática o seudoobstrucción intestinal, de origen neurógeno, que es capaz de provocar los complejos migratorios sin aumentar la concentración de motilina en plasma. La octreótida puede reducir los síntomas de disfunción motora intestinal al inhibir vías aferentes que median la percepción intestinal.

III. Fármacos anticinéticos

Dentro de la abigarrada sintomatología digestiva, aparecen cuadros espásticos, alternantes a veces con episodios diarreicos, que forman parte de síndromes cuya patogenia no está bien establecida. Destaca, entre ellos, *el síndrome de colon irritable.* Se recurre con frecuencia a fármacos de eficacia como mínimo dudosa, en un intento de controlar los síntomas: la frecuencia de deposiciones y el dolor.

1. Antagonistas colinérgicos y espasmolíticos

Los anticolinérgicos son de carácter antimuscarínico. Conforman dos grupos:

a) Con estructura terciaria: los alcaloides naturales **atropina** y **escopolamina** (v. cap. 15) y los sintéticos **trimebutina, diciclоverina** (diciclomina) y **mebeverina.** Puesto que atraviesan la barrera hematoencefálica, la sobredosificación origina el característico cuadro neurológico. A la acción anticolinérgica de la mebeverina se suma su actividad espasmolítica directa por afectar canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. Por ello, su actividad inhibidora es amplia, sea cual fuere el estímulo desencadenante de la contracción o el espasmo, y por consiguiente más intensa que la de los fármacos estrictamente anticolinérgicos. Se absorbe bien por vía oral y se une a proteínas plasmáticas en el 76%; sufre abundante metabolización por esterasas hepáticas y se elimina por riñón. La dosis en adultos es de 135 mg/8 h. Las reacciones adversas son leves y transitorias: mareo, urticaria. La trimebutina se absorbe bien por vía oral y se administra en dosis de 100-200 mg/8-12 h. Ocasionalmente puede dar sensación de cansancio.

b) Con estructura cuaternaria: derivados de los alcaloides naturales, como el **bromuro de butilescopolamina** (v. cap. 15), y los sintéticos **otilonio** y **pinaverio,** que pueden, además, reducir el movimiento de calcio y antagonizar receptores NK_2. No atraviesan la barrera hematoencefálica, pero poseen mayor actividad de bloqueo ganglionar, cuyas consecuencias se aprecian, sobre todo, en caso de intoxicación. El otilonio se administra en dosis de 40 mg/8-12 h. Con frecuencia el bromuro de butilescopolamina se emplea en combinación con analgésicos (metamizol), en dosis muy variables según la vía de administración, o el antidiarreico opiáceo loperamida (v. apartado V, D, 1.2). Provocan los efectos secundarios característicos de los anticolinérgicos, que pueden hacerlos intolerables.

2. Antagonistas 5-HT_3

Como se verá más adelante, los antagonistas 5-HT_3 destacan por su acción antiemética. Sin embargo, puede ir acompañada de una reducción generalizada de la contractilidad gastrointestinal y del tránsito en el colon. El **alosetrón** es un potente antagonista capaz de reducir el dolor abdominal (ligeramente), el número de defecaciones, la consistencia de las heces y la

urgencia defecatoria en el síndrome de intestino irritable, particularmente en mujeres. Su indicación, pues, será el colon irritable que cursa con diarrea. Retirado del mercado en Estados Unidos por provocar colitis isquémica, fue readmitido con restricción de uso. Se absorbe bien por vía oral y su acción se prolonga hasta 10 h a pesar de que su semivida de eliminación es de 1,5 h. Es metabolizado por CYP. La administración se inicia con 1 mg al día durante 4 semanas, y se prosigue con 1 mg dos veces al día. Puede provocar intenso estreñimiento.

3. Inhibidores de la discinesia esofágica

Existe un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por alteraciones primarias de la motilidad esofágica. En la *acalasia*, coincide la ausencia de actividad peristáltica del cuerpo del esófago con un incremento del tono del esfínter esofágico que impide su apertura plena al paso del bolo alimenticio; en el *espasmo esofágico* difuso, hay aumento de contracciones no peristálticas, y en otros cuadros resumidos en el denominado «síndrome del esófago irritable». Puede presentarse dolor torácico que exige un diagnóstico diferencial con los de origen cardíaco; todos estos cuadros hipercinéticos o discinéticos representan una perturbación, a veces grave, en el paso del alimento hacia el estómago. La terapia puede ser mecánica (dilatación del esfínter), quirúrgica o farmacológica, según los casos.

La terapia farmacológica, de naturaleza miorrelajante, muestra muy limitada eficacia. El **dinitrato de isosorbida**, 5 mg por vía sublingual, reduce la presión del esfínter esofágico inferior, por lo que puede ser útil en la acalasia. La **nitroglicerina** sublingual y los **nitratos** de acción mantenida son parcialmente útiles en el espasmo esofágico difuso que no cursa con reflejo. De los antagonistas del calcio, el **nifedipino** sublingual reduce la presión basal del esfínter esofágico inferior y la amplitud de la onda esofágica en la acalasia y en otros trastornos distónicos. Estos efectos son de duración breve, por lo que el nifedipino ha de administrarse 30 min antes de las comidas, 10-30 mg. El **diltiazem** reduce también la peristalsis esofágica, es de acción más prolongada que el nifedipino y produce nuevos efectos secundarios, pero, en conjunto, parece menos eficaz. En la acalasia, se recurre también a la aplicación de **toxina botulínica** en el esfínter, aunque a la larga el tratamiento mecánico o quirúrgico es el más eficaz. Está en estudio la utilización del **sildenafilo.**

IV. Farmacología del vómito

A. Principios generales

1. Naturaleza y mecanismo del vómito

El vómito es un complejo proceso de naturaleza preferentemente refleja, en el que intervienen: *a)* la actividad de los músculos respiratorios, que, al contraerse de manera peculiar, originan cambios de presión abdominal y torácica esenciales para la expulsión del contenido gastrointestinal; *b)* la actividad del tracto gastrointestinal, cuya función motora (tono y peristalsis) se modifica radicalmente, y *c)* la actividad vegetativa, que con frecuencia acompaña en forma de sudoración, salivación, vasoconstricción cutánea, dilatación pupilar, hiposecreción y cambios en la frecuencia cardíaca.

Para coordinar una respuesta tan compleja, se precisa la actuación de un núcleo integrador: *el centro del vómito*, situado bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo (fig. 43-3), en posición ventral y lateral con respecto al tracto solitario y próximo a otros núcleos que han de participar en la respuesta emética: centro respiratorio, vasomotor, salivatorio, etc. Más que un centro propiamente dicho, es un sistema que regula las complejas interacciones existentes entre la formación reticular, el núcleo del tracto solitario y los núcleos somáticos y vegetativos que coordinan la respuesta emética.

En el proceso del vómito es preciso distinguir la náusea, la arcada y el vómito propiamente dicho. La *náusea* es una sensación subjetiva intensamente desagradable, a menudo acompañada de hipersalivación, sudor, palidez, cambios cardiovasculares, mareo y otros signos de alteración vegetativa. Las *arcadas* son movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción más o menos rítmica de músculos inspiratorios, tanto los intercostales externos como el diafragma, por lo general con la glotis cerrada. En consecuencia, se crea una presión negativa intratorácica que opera como bomba succionante del contenido intragástrico hacia el compartimento

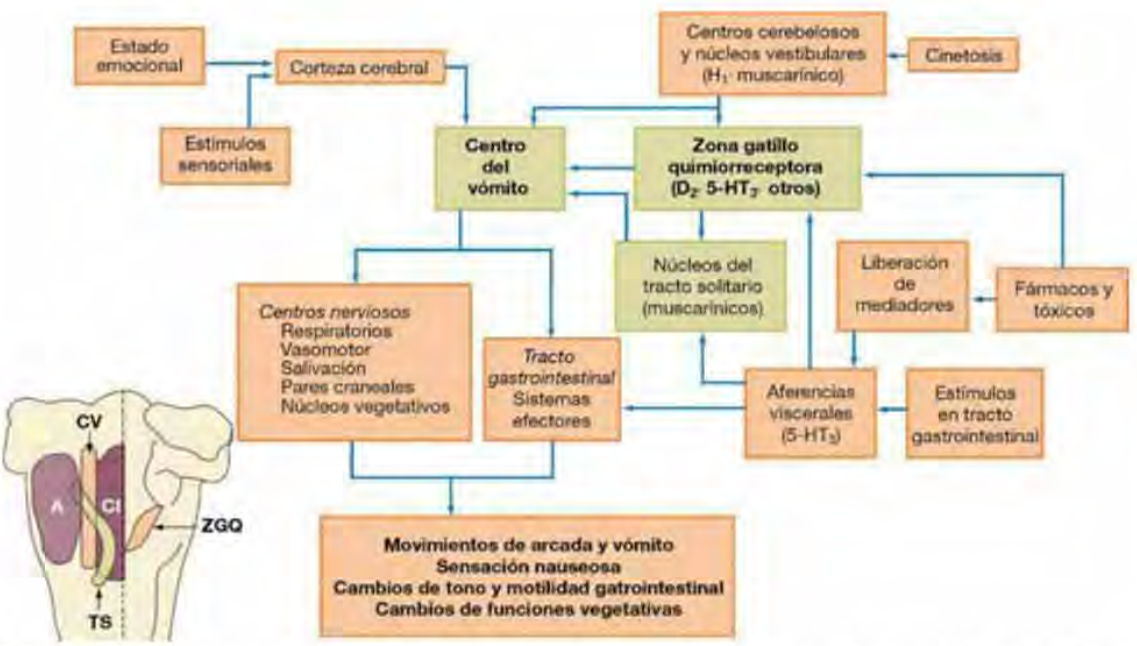


Figura 43-3 Esquema de los mecanismos inductores del vómito y del proceso emetizante. En el *recuadro*, esquema del centro del vómito (CV) y sus relaciones con la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), conjunto de neuronas inspiratorias (CI), centro cuya excitación provoca movimientos de arcada (A) y tracto solitario (TS).

esofágico; el propio *fundus* gástrico es desplazado hacia arriba, llegando a sobrepasar, a veces, el hiato diafragmático. El *vómito* propiamente dicho constituye la etapa expulsiva en que predomina la contracción intensa y sinérgica de los músculos abdominales, responsables del intenso aumento de la presión intraabdominal; el diafragma permanece contraído, aunque es empujado hacia arriba. En consecuencia, se ejerce una intensa presión sobre el contenido gastroesofágico que provoca su expulsión al exterior. No es imprescindible que las arcadas precedan al vómito, porque existen vómitos «en escopeta» en los que la expulsión sobreviene sin aviso previo. Igualmente, hay náuseas y arcadas que no están seguidas de vómito.

En la actividad motórica del tubo digestivo hay que destacar, por una parte, la relajación intensa de la porción fúndica del estómago, bien visible incluso en la fase de náuseas, y la profunda perturbación de la secuencia normal de potenciales de acción y contracciones de la pared, tanto en el antro gástrico como en el duodeno y el yeyuno. Esta perturbación se manifiesta en la inversión de la dirección de propagación de las ondas de despolarización y contracción, que, en lugar de ir en dirección anal, lo hacen en dirección oral.

2. Influencias emetizantes y zona «gatillo» quimiorreceptora del área postrema

Estímulos muy variados desencadenan el vómito (v. fig. 43-3). Unos, de carácter químico o mecánico, activan terminaciones sensoriales periféricas tanto intraabdominales como extraabdominales: distensión de vísceras, infecciones e inflamaciones, cuadros tóxicos o irritativos, etc. Los impulsos son conducidos por fibras aferentes parasimpáticas (vago) y simpáticas (p. ej., esplácnicos) y alcanzan en su mayoría el núcleo del tracto solitario; las neuronas de este núcleo proyectan al bulbo ventrolateral, donde se encuentran los circuitos premotores y motores, que son críticos para provocar la respuesta integrada del vómito, y al núcleo motor dorsal del vago. Otras fibras llegan al área postrema y de esta al sistema del vómito, bien directamente o por las proyecciones de esta área al núcleo del tracto solitario. También los estímulos dolorosos de gran intensidad pueden provocar vómito.

Dentro del SNC, diversos núcleos y áreas pueden ser estimulados e influir posteriormente sobre el centro del vómito. Los núcleos vestibulares son activados por movimientos circulares y longitudinales originando la *cinetosis* o el mareo por movimiento (o del espacio). La enfermedad vestibular que cursa con *vértigos* también puede provocar vómitos por mecanismos explicados en el apartado B. Son también origen de impulsos emetizantes los núcleos cerebelosos, las estructuras subcorticales, las áreas corticales relacionadas con órganos de los sentidos (olfato, gusto y visión) o las de otra naturaleza que contribuyen a condicionar los factores psicológicos del vómito. La sensibilidad varía según los individuos e, incluso, en un mismo individuo según múltiples factores (hormonales, psicológicos, etc.). Existen, asimismo, factores de condicionamiento en relación con experiencias pasadas que pueden facilitar la producción de náuseas y vómitos, como se aprecia en las tandas de medicación antineoplásica, en las que aparecen episodios de vómito horas antes de iniciarse la administración del antineoplásico.

Numerosas sustancias químicas, incluidos ciertos neurotransmisores y fármacos, producen también vómito. Esta acción emetizante puede deberse a la estimulación a diversos niveles: *a)* sobre el propio centro del vómito; *b)* por acción directa sobre terminaciones nerviosas vegetativas ubicadas mayoritariamente en la mucosa del tubo digestivo; *c)* por liberación de neurotransmisores que activan después a dichas terminaciones, y *d)* por activación de una región quimiosensible situada en el tronco cerebral, que, a su vez, activa el centro del vómito.

Esta región quimiorreceptora se encuentra situada en la porción lateral de cada *área postrema* del suelo del IV ventrículo y es activada por sustancias de naturaleza química muy diversa que provocan vómito (v. fig. 43-3): por esta razón se le ha denominado zona «gatillo» quimiorreceptora (ZGQ) *(chemoreceptor trigger zone)*.

El área postrema carece de barrera hematoencefálica (v. cap. 4), por lo que sus estructuras nerviosas (terminaciones, neuronas y glía) son fácilmente accesibles a muchos compuestos químicos que no difundirían a través de barreras lipídicas. En las neuronas del área postrema se han identificado numerosos neurotransmisores situados en terminaciones y en somas (noradrenalina, acetilcolina, 5-HT, sustancia P, péptidos opioides). Recibe abundantes aferencias vagales y proyecta en gran parte al núcleo del tracto solitario que está subyacente a ella, concretamente al subnúcleo gelatinoso, y a los núcleos parabraquiales. Se ha afirmado que la zona quimiorreceptora es también un elemento integrante de la vía que provoca el cuadro de las cinetosis, pero se ha comprobado que animales con lesión completa del área postrema continúan respondiendo con vómitos a estímulos cinetósicos.

Ocasionan vómito por estimulación de la ZGQ los activadores de receptores dopaminérgicos: apomorfina, levodopa (al convertirse en dopamina), bromocriptina y demás derivados ergóticos. Otros fármacos activadores del área postrema son los fármacos opioides, los glucósidos digitálicos, la teofilina, los salicilatos, numerosas toxinas, diversos neuropéptidos (angiotensina II, vasopresina, VIP, sustancia P, TRH, neurotensina, gastrina y péptidos opioides) y la inmensa mayoría de los fármacos antineoplásicos. Muchos otros fármacos pueden producir molestias digestivas, entre las que predominan los cuadros nauseosos e incluso los vómitos; se trata, entonces, de fenómenos locales por irritación de la mucosa digestiva. Destacan, entre estos, los antiinflamatorios no esteroideos.

3. Neurotransmisores implicados en el vómito

Dada la gran variedad de núcleos y vías cuya activación provoca vómito, es lógico pensar que sean muchos los neurotransmisores implicados en esta actividad.

Los *receptores dopaminérgicos* D_2 están implicados, ya que numerosos fármacos dopaminérgicos que activan receptores D_2 provocan el vómito cuando se administran por vía sistémica o cuando se aplican directamente a la ZGQ; asimismo, existen receptores D_2 en el área postrema cuya activación ocasiona un incremento de la actividad bioeléctrica de las neuronas en aquel área, y los bloqueantes D_2 son buenos antieméticos para vómitos en los que participa la ZGQ.

Los fármacos opioides provocan con facilidad náuseas y vómitos (v. cap. 26), principalmente por activar la ZGQ, ya que la lesión de esta zona anula su actividad emética. En el área postrema existen neuronas opioides y *receptores opioides,* por lo que cabe pensar que su activación participa o contribuye a la respuesta emética. En los opioides, sin embargo, se distingue una acción proemética, a la que se crea tolerancia con relativa facilidad, y una acción antiemética claramente demostrable cuando se suprime la anterior.

Los *receptores 5-HT*$_3$ participan en el proceso del vómito a varios niveles, tanto en el SNC como en el periférico: en el área postrema (ZGQ), núcleo del tracto solitario, corteza cerebral, terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes del vago y de otras terminaciones sensoriales (p. ej., esplácnicos) localizadas en la mucosa gastrointestinal, y terminaciones aferentes del vago en el bulbo. Numerosos fármacos, entre los que destacan los más emetizantes, como son los fármacos antineoplásicos (v. cap. 59) y otras sustancias químicas, como el sulfato de cobre, activan los receptores 5-HT$_3$: *a)* directamente, estimulándolos en las terminaciones sensoriales de la mucosa gastrointestinal y en la ZGQ, y *b)* indirectamente, liberando 5-HT por un mecanismo dependiente del Ca^{2+} en las células enterocromafines del tubo digestivo o de las neuronas serotonérgicas de la mucosa que la contienen, la cual activará sus receptores.

Algunas de las fibras vagales que inervan el núcleo del tracto solitario contienen *sustancia P;* de hecho, la aplicación de sustancia P a las neuronas del tracto solitario provoca vómito. Esta acción se debe a la activación de los receptores de neurocinina-1 (NK-1) activados por la sustancia P, que se encuentran ampliamente representados en dicho núcleo y en el área postrema. Se ha propuesto que estas neuronas puedan participar en los procesos responsables de los *vómitos diferidos* provocados por algunos fármacos antineoplásicos, como el cisplatino.

B. Fármacos antieméticos

1. Principales grupos farmacológicos

Pertenecen a los siguientes grupos:

a) Bloqueantes de los receptores D_2: benzamidas **(metoclopramida, cleboprida y sulpirida)**, fenotiazinas **(tietilperazina, clorpromazina, perfenazina y trifluopromazina)** y butirofenonas **(haloperidol, droperidol y domperidona)**.

b) Bloqueantes de los receptores 5-HT_3: no benzamidas (**ondansetrón, granisetrón, palonosetrón y tropisetrón**) y benzamidas (a dosis altas, metoclopramida y cleboprida).
c) Bloqueantes de los receptores NK_1 de la sustancia P: **aprepitant.**
d) Otros: esteroides corticales (**metilprednisolona** y **dexametasona**), benzodiazepinas (lorazepam), cannabinoides naturales y sintéticos (**dronabinol, nabilona** y **levonantrodol**), anticolinérgicos (**atropina** y **escopolamina**).

2. Antagonistas dopaminérgicos

2.1. Metoclopramida

Sus propiedades se han descrito anteriormente. La actividad antiemética se debe a la acción procinética y a su capacidad de bloquear el procesamiento de estímulos emetizantes mediante el bloqueo de receptores D_2 (dosis convencionales) y receptores 5-HT_3 (dosis elevadas). Por ello, vómitos provocados por la activación de receptores 5-HT_3, como es el caso de los provocados por fármacos citotóxicos o por la radioterapia, requieren dosis muy elevadas de metoclopramida: 2 mg/kg por vía intravenosa cada 2 h, o bien una dosis de carga de 3 mg/kg seguida de infusión intravenosa hasta un total de 10 mg/kg en 24 h. Con esta dosis es posible que aparezcan reacciones adversas en forma de sedación, diarrea y movimientos extrapiramidales. Para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad, resulta útil asociar otros antieméticos, como los corticoides o las benzodiazepinas.

A dosis más convencionales (tabla 43-2), la metoclopramida suele controlar los vómitos del embarazo, los postoperatorios, los relacionados con diversos procesos digestivos agudos, los que acompañan a los ataques de migraña, donde pueden ser de elección por facilitar el tránsito gástrico, y los causados por fármacos no citotóxicos (opioides, digitálicos, teofilina, etc.), siempre y cuando no sean agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, etc.), porque en este caso antagonizarían su efecto.

Tabla 43-2 Dosificación de fármacos antieméticos

	Parenteral (mg)	Oral o rectal (mg)
Cleboprida	0,5-1	
Domperidona	10-20	20/8 h
Granisetrón	Véase el texto	
Haloperidol	2,5-5	
Metoclopramida	10-20[a]	5-30/6-8 h
Ondansetrón	Véase el texto	
Palonosetrón	Véase el texto	
Perfenazina	5-10	
Prometazina	25-50	25-50/8 h
Tietilperazina	5-10	10/8 h
Tropisetrón	Véase el texto	

[a]En los vómitos producidos por antineoplásicos intensamente emetizantes, véase el texto.

2.2. Domperidona

Posee exclusivamente actividad anti-D_2 y limitada al área postrema, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no produce sedación ni movimientos involuntarios, y puede administrarse a pacientes en los que no convenga bloquear los receptores D_2 centrales, bien porque están siendo sometidos a medicación dopaminérgica (p. ej., antiparkinsonianos, v. cap. 30) o porque están recibiendo tratamiento con neurolépticos y no conviene aumentar el bloqueo D_2 o en personas con mayor riesgo de desencadenar movimientos discinéticos (niños, jóvenes y ancianos).

Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea, síndrome posgastrectomía o dispepsias. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de la metoclopramida. Su farmacocinética y la dosificación convencional se exponen en las tablas 43-2 y 43-3.

2.3. Neurolépticos

La actividad antiemética de las *fenotiazinas* (v. cap. 31) se debe a su capacidad de bloquear, en grado variable, los receptores D_2, H_1 (de ahí su eficacia en los procesos que cursan con vértigo, v. más adelante) y colinérgicos muscarínicos. Su eficacia e indicaciones son similares a las de la metoclopramida en los diversos tipos de vómitos, si bien es mayor el riesgo de producir sedación y movimientos anormales del tipo de las distonías y acatisia, e hipotensión. La **tietilperazina** se utiliza especialmente en vómitos de origen vertiginoso y citotóxico, en dosis de 5-10 mg por vía parenteral y de 10 mg cada 8 h por vía oral y rectal. La sulpirida es particularmente útil en los episodios y vómitos por vértigo (50-100 mg).

El **haloperidol** es una *butirofenona* (v. cap. 31), neuroléptico potente que bloquea receptores D_2, pero no los H_1 ni los muscarínicos. Su semivida es de 15-25 h. A dosis elevadas (3 mg por vía intravenosa cada 2 días por un total de cinco dosis) es tan eficaz como la metoclopramida a dosis altas en los vómitos por el citotóxico cisplatino.

3. Antagonistas 5-HT_3

Se han presentado en el capítulo 20, con una estructura indólica relacionada con la de la 5-HT (v. fig. 43-2). En España se utilizan el ondansetrón, el granisetrón, el palonosetrón y el tropisetrón.

3.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Destaca su actividad antiemética por bloquear selectivamente receptores 5-HT_3 (v. cap. 20), sin afectar los D_2, ni los muscarínicos ni los histamínicos; de ahí que su eficacia antiemética se muestre en situaciones en que el mecanismo responsable del vómito implica a la transmisión mediada por 5-HT (v. fig. 43-3). Destacan los vómitos provocados por fármacos citotóxicos y otros muchos fármacos, pero también los vómitos graves del embarazo (hiperémesis gravídica), los vómitos postoperatorios, los causados por radioterapia, la uremia y ciertos traumatismos neurológicos.

Dada la abundancia de receptores 5-HT_3 en el tubo digestivo y su posible participación en reflejos locales, los antagonistas pueden causar otros efectos gastrointestinales: pueden mejorar diversos síntomas del síndrome carcinoide (náuseas, vómitos, diarrea y episodios de calor sofocante), del síndrome de intestino irritable que cursa con diarrea, de la gastroparesia y diarrea asociada a la diabetes que resisten a otros fármacos.

También pueden mejorar el prurito generalizado, por ejemplo, el de origen colestásico (que resiste a la colestiramina, v. cap. 55) o urémico, o el provocado por opioides cuando se aplican por vía espinal. Mucho más incierto es su posible efecto en el tratamiento del

Tabla 43-3 Propiedades farmacocinéticas de los antieméticos

Fármaco	F (%)	V_D (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Elimina	Observaciones
Antagonistas dopaminérgicos						
Domperidona	15	6	7,5		H	CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1
Haloperidol	60	10-20	15-25	33-40	H	
Metoclopramida	32-98	2,2-3,4	2,5-5	30-42	R (85%)	La $t_{1/2}$ aumenta en la insuficiencia renal
Antagonistas 5-HT_3						
Granisetrón	¿?	2-3	3-12	15-34	H	La $t_{1/2}$ aumenta en pacientes con cáncer
Ondansetrón	60	2,3	3	42	H	CYP1A2, CYP2D6, CYP3D4
Palonosetrón	60	7	40-100 lentos	11	H/R (50%)	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2
Tropisetrón	50-65	7,9	7-8 rápidos	57	H	CYP2D6
			30-40 lentos			
Antagonistas NK_1						
Aprepitant	59-67	1	9-13		H/R	CYP3A4, CYP1A2, CYPSC19
Corticoides						
Dexametasona	70-80	0,75-1	3	15	H	
Metilprednisolona	90	1,5	2	29	H	
Benzodiazepinas						
Diazepam	60	2	40	1,6	H	La $t_{1/2}$ aumenta en la insuficiencia hepática
Lorazepam	50	1,5	20	3,5	H, R?	La $t_{1/2}$ aumenta en niños
Cannabinoides						
Nabilona	80		23	2,9	0H	

CL: aclaramiento total; F: biodisponibilidad oral; H: hígado; R: riñón; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; V_D: volumen aparente de distribución.

Modificado de Campbell y Bateman (1992).

abuso del alcohol, el vértigo, la psicosis o la ansiedad. Su actividad antiemética se ve incrementada con la asociación de otros fármacos, en especial los corticoides (dexametasona).

3.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad es de alrededor del 60% (v. tabla 43-3); la mayoría se elimina principalmente por metabolización hepática, pero el palonosetrón lo hace también por el riñón en casi el 50%. En la tabla 43-3 se indican los citocromos que actúan en los procesos de metabolización. Las $t_{1/2}$ de eliminación del ondansetrón y el granisetrón son de 3-4 y 5-9 h, respectivamente; en el caso del tropisetrón se distinguen los metabolizadores rápidos, cuya $t_{1/2}$ es de 7-8 h, y los lentos con $t_{1/2}$ de 30-40 h; el palonosetrón destaca por tener una semivida de 40 h, que en un 10% de pacientes se puede prolongar hasta las 100 h. En cualquier caso, las diferencias en la $t_{1/2}$ de estos compuestos no influyen de manera significativa en la duración de su actividad antiemética, que se prolonga mucho más de lo que dura su presencia en el plasma. Pero en el caso de palonosetrón, su elevada $t_{1/2}$ contribuye a que la eficacia antiemética pueda ser mayor e incluso, si la actividad emetógena no es muy alta, pueda servir para controlar los vómitos diferidos.

No parece que sea necesario ajustar la dosis en niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal, pero es necesario hacerlo en caso de insuficiencia hepática.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las cefaleas (hasta el 15%), el mareo y el vértigo, el estreñimiento y la sensación de fatiga o el aturdimiento; aunque, dadas las situaciones en que se emplean, es difícil relacionar algunos de estos síntomas con los fármacos. En cambio, no producen distonías. De forma ocasional se ha descrito algún caso de convulsiones, alguna reacción extrapiramidal y reacciones anafilácticas.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

La utilización fundamental es en la prevención de vómitos y náuseas causados por la medicación citotóxica, dentro de la cual el cisplatino constituye el fármaco de referencia por su violenta capacidad emetizante. Tanto el ondansetrón como el tropisetrón y el granisetrón controlan eficazmente la fase aguda de la respuesta emética. Para fármacos muy emetizantes, se utilizan por vía intravenosa el ondansetrón (8-32 mg), el granisetrón (3 mg), el tropisetrón (5-40 mg) y el palonosetrón (250 µg) en dosis única administrada en forma de corta

infusión, unos 15 min antes de aplicar la medicación antineoplásica. Si la actividad emetizante es más moderada, las dosis intravenosas pueden estar en la parte más baja del intervalo; si se utiliza la vía oral, las dosis son: para el ondansetrón, 8 mg 1-2 h antes del inicio de administración del fármaco, seguidos de 8 mg cada 12 h; para el tropisetrón, 5 mg/día, para el granisetrón 1 mg cada 12 h.

La administración de estos antieméticos en el mismo día en que se administra la quimioterapia antineoplásica no previene la aparición de la fase de *vómitos diferidos*, particularmente resistentes a la terapia antiemética y cuyo mecanismo permanece oscuro todavía, si bien la elevada semivida del palonosetrón consigue reducirlos si no son de gran intensidad. Los anti 5-HT_3 se administran por vía oral durante 5-6 días, solos o combinados con corticoides.

En los vómitos postoperatorios son tan eficaces como el droperidol. Se administra ondansetrón de forma preventiva 4 mg por vía intravenosa, y después de la operación 4 mg por vía oral cada 12 h. Dosis algo mayores pueden servir para tratar las náuseas y vómitos provocados por dosis tóxicas de fármacos (teofilina, colchicina, paracetamol y baclofeno) o en la uremia. Para el prurito de origen colestásico, se recomienda la dosis de 4-8 mg por vía oral cada 12 h.

4. Antagonistas de receptores NK_1

El **aprepitant** es un antagonista de los receptores NK_1 que son activados por la sustancia P. Esta activación contribuye a la presencia de náuseas y *vómitos diferidos* que se aprecian cuando determinados fármacos citotóxicos provocan intensa actividad emetógena. Por este motivo, el fármaco es recomendado para el tratamiento de los vómitos diferidos producidos por la quimioterapia. Su acción antiemética, sin embargo, se extiende también a la prevención de otro tipo de vómitos, como son los postoperatorios. Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas en más del 95%, es metabolizado abundantemente por CYP3A4 (y, en menor grado, por CYP1A2 y CYP2C19) y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 9-13 h. Puede interactuar con otros fármacos que sean sustratos de CYP3A4. De hecho, induce CYP3A4 y CYP2C9 e inhibe CYP3A4. Se administra en dosis de 125 mg, 1 h antes de iniciar la quimioterapia en el primer día, seguido de 80 mg una vez al día en el segundo y tercer días. Se asocia generalmente a la dexametasona. Las reacciones adversas son similares a las producidas por otros antieméticos; puede aparecer astenia, estreñimiento o diarrea, y cefalea. Pueden aparecer con más frecuencia cuando se asocia a antineoplásicos que también son metabolizados por CYP3A4 (etopósido, alcaloides de la vinca, taxanos).

Existe una forma de administración intravenosa, el **fosaprepitant**, que es un profármaco que se convierte en menos de media hora en aprepitant; la dosis es de 115 o de 150 mg.

5. Otros antieméticos

Los **glucocorticoides** en dosis altas se emplean como coadyuvantes de los demás antieméticos, especialmente en los vómitos provocados por antineoplásicos, aunque su acción no es conocida.

Los cannabinoides Δ-9-tetrahidrocannabinol o **dronabinol, nabilona** y **levonantrodol** son eficaces en vómitos producidos por fármacos antineoplásicos, en los que muestran una eficacia superior a la de la proclorperazina, pero no mayor o incluso inferior a la de las benzamidas, si se emplean estas con el ritmo adecuado. Su mayor inconveniente reside en las reacciones adversas, que se aprecian más en ancianos: somnolencia, hipotensión ortostática y sequedad de boca; algunos pacientes notan vértigo, dificultad para andar y desorientación. Dosis altas pueden producir ansiedad, nerviosismo, taquicardia, paranoia o alucinaciones visuales.

La dosis de dronabinol más recomendada es de 10 a 15 mg/m^2 cada 3 h por vía oral; la de nabilona, 1-2 mg cada 8 h por vía oral, y la de levonantrodol, 1-1,5 mg cada 4 h por vía oral o parenteral.

La benzodiazepina **lorazepam**, es eficaz coadyuvante en vómitos provocados por agentes antineoplásicos, en dosis de 3 mg.

C. Fármacos antivertiginosos y anticinetósicos

1. Naturaleza del vértigo

El vértigo es un síntoma cuya sensación fundamental es de giro o de rotación («todo me da vueltas»), pero otras veces puede ser una sensación de caída en el vacío, volteo, oscilación o de que se mueve el suelo. Aunque, por lo general, el síntoma no es grave, llega a ser incapacitante y, en ocasiones, anuncia alguna enfermedad más grave, como puede ser la esclerosis múltiple, un tumor intracraneal o una forma focal de epilepsia. A veces es síntoma de otras enfermedades (p. ej., diabetes, mastoiditis, migraña), cuyo tratamiento de base elimina el síntoma. Su presencia se asocia a un trastorno funcional u orgánico que implica al sistema vestibular.

Normalmente, en el procesamiento del movimiento se utiliza un sistema que es en parte redundante, en el que intervienen tres vías aferentes de información: la visual, la vestibular del oído interno y la somatosensorial. Las tres se combinan en la corteza cerebral asociativa para ofrecer una estimación de la orientación de la cabeza y del cuerpo, y del movimiento. Se percibe el vértigo cuando existe un desajuste en la información que llega por dos o más de estas vías. El origen del vértigo suele estar o en las estructuras del oído interno, que son el origen de la vía vestibular, o en alguna parte a lo largo de esta vía dentro del SNC.

Son varios los neurotransmisores que intervienen en la transmisión vestibular y que, por lo tanto, pueden ser afectados por fármacos. Existe un arco de tres neuronas entre las células ciliadas vestibulares y los núcleos oculomotores, arco que dirige el reflejo vestibulocular. Participan sinapsis de carácter colinérgico, monoaminérgico y glutamatérgico, tanto en los circuitos periféricos como centrales. El *glutamato*, a través de receptores NMDA, es el principal neurotransmisor de carácter excitador de las fibras nerviosas vestibulares. Los receptores *colinérgicos* de tipo muscarínico se encuentran abundantemente en los núcleos vestibulares del bulbo y protuberancia. El *GABA* se comporta como neurotransmisor inhibidor en las conexiones entre las neuronas vestibulares y las neuronas oculomotoras. La *histamina* y sus receptores H_1 y H_2 están ampliamente representados en las células vestibulares. Por último, existen también sistemas *catecolaminérgicos* de noradrenalina y dopamina que modulan la actividad vestibular.

2. Fármacos antivertiginosos

Los fármacos antivertiginosos amortiguan la actividad vestibular descompensada y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento del vértigo y de otras reacciones vestibulares. Su eficacia es sintomática porque no suprimen la causa originaria del vértigo (tabla 43-4). Se distinguen dos grupos:

a) Fármacos que modifican la transmisión nerviosa en algún punto de la vía vestibular, por bloquear receptores de neurotransmisores implicados en dicha transmisión. En su mayoría poseen actividad antihistamínica, o antimuscarínica, o ambas simultáneamente.

b) Fármacos que actúan por mecanismos complementarios o etiológicos. Son vasodilatadores, diuréticos para reducir la presión del líquido intralaberíntico, antibacterianos para erradicar la infección del oído, corticoides para reducir la inflamación laberíntica en caso de infección virásica, sedantes.

2.1. Antihistamínicos

Los antihistamínicos H_1 son de estructura diversa y añaden, en general, una acción anticolinérgica y sedante (v. cap. 20). Es posible que

Tabla 43-4 Fármacos utilizados en el tratamiento del vértigo y la cinetosis

Acción y fármacos	Dosis inicial oral (mg)	Dosis parenteral (mg)
Supresores laberínticos		
Antihistamínicos		
Cinarizina	15, cada 4-6 h	
Difenhidramina	25-50, cada 4-6 h	25-50, i.m.
Dimenhidrinato	50-100, cada 4-6 h	25-50, i.m.
Flunarizina	10-60, cada 24 h	
Meclozina	25-50, cada 12 h	
Prometazina	25-50, cada 24 h	25, cada 12 h
Antidopaminérgicos		
Sulpirida	50-100 cada 6 h	50-100
Tietilperazina	10, cada 8 h	
Anticolinérgicos		
Atropina		0,4, i.m.
Escopolamina	0,6, cada 3 h	0,6, i.m.
Vasodilatadores		
Betahistina	32-48 mg/día en 3-4 dosis	
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	25/día	
Ansiolíticos		
Diazepam	6-15/día	
Corticoides		
Metilprednisolona	40-80 mg/día durante	
	4-5 días, después	
	20 mg durante 4 días	

i.m.: intramuscular.

la suma de las tres acciones contribuya a su eficacia antivertiginosa. Algunos de ellos se emplean también para prevenir el mareo provocado por movimiento o cinetosis (v. más adelante). Se supone que, al interactuar como antagonistas en los correspondientes receptores, alteran la transmisión en algún punto del sistema vestibular.

En el caso de la **cinarizina** y **flunarizina,** ampliamente utilizadas en los síndromes de mareo y vértigos del anciano, se unen su acción antihistamínica y su acción antagonista del calcio, sin que se sepa en qué grado participan una y otra; es más probable que influyan en mayor grado las modificaciones generadas por el bloqueo del canal de calcio en las células sensoriales del laberinto. En la enfermedad de Ménière, su eficacia es variable según la etapa y la evolución de la enfermedad, como se verá más adelante. En el vértigo debido a insuficiencia vertebrobasilar pueden ocasionar alguna mejoría objetiva y subjetiva, pero los resultados no son constantes ni permanentes. Ambas se emplean por vía oral. La flunarizina tiene una semivida mucho más larga que la de la cinarizina, de forma que puede tardar hasta 2 meses en alcanzar el nivel estable. Ambas producen sedación y aumento de peso, y a la larga pueden ocasionar en el anciano un cuadro parkinsoniano por su débil actividad antidopaminérgica.

El **dimenhidrinato** (que es el cloroteofilinato de la **difenhidramina**) y demás antihistamínicos se emplean en las dosis señaladas en la tabla 43-4. Sus efectos secundarios son los típicos de los antihistamínicos y antimuscarínicos, a lo que hay que añadir la sedación. Esta sedación, sin embargo, puede ser beneficiosa para aplacar el cuadro de vértigo.

2.2. Fármacos anticolinérgicos

Se utilizan principalmente la **escopolamina** y la **homatropina.** Bloquean todos los subtipos de receptores muscarínicos, tanto periféricos como centrales, dado que atraviesan la barrera hematoencefálica. De esta manera, alteran la transmisión dentro de los núcleos vestibulares, así como en las aferencias que provienen de la formación reticular.

Los efectos anticolinérgicos tras la ingestión oral de escopolamina duran unas 4 h, pero en la formulación transdérmica mediante parche que se aplica detrás del pabellón auricular produce una liberación lenta que origina niveles estables que se mantienen unos 3-4 días. Las principales reacciones adversas son la confusión mental y los síntomas delirantes que se originan, sobre todo, en el anciano; junto con ello, sequedad de boca, dificultad de acomodación ocular, estreñimiento, dificultades de la micción, cuadros de hipertensión ocular (en glaucomas).

2.3. Fármacos antidopaminérgicos

Su eficacia es particularmente clara en el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos que pueden acompañar al vértigo y a la cinetosis, pero algunos de ellos tienen, además, actividad anti-H_1, como es el caso de las fenotiazinas **tietilperazina** y **prometazina,** por lo que muestran actividad antivértigo propia. La **sulpirida** yugula la crisis de vértigo. Las dosis se señalan en la tabla 43-4. En cuanto a las reacciones adversas, véase lo expuesto en el primer apartado de este capítulo.

2.4. Fármacos vasodilatadores

Es tradicional en Europa el uso de fármacos con actividad histamínica en algunos síndromes que cursan con vértigo (enfermedad de Ménière). El más conocido es la **betahistina,** que muestra una actividad compleja sobre los receptores histamínicos: es agonista parcial de receptores H_1 postsinápticos y antagonista de receptores H_3 presinápticos; se ha propuesto que ejerce acción vasodilatadora con mejoría del flujo local vestibular, pero es posible también que la facilitación de la transmisión histamínica signifique una «compensación» que restablezca la perturbación ocasionada por algún agente en el circuito de transmisión vestibular. Se absorbe por vía oral y se convierte en un metabolito activo que tarda unas 4 h en producir el efecto. Puede provocar cefaleas y náuseas.

La **trimetazidina** es un vasodilatador periférico que mejora algunos síntomas vestibulares. Se emplea en dosis de 20 mg cada 8-12 h.

2.5. Otros fármacos

En algunos países es frecuente utilizar **benzodiazepinas.** No poseen una real propiedad antivertiginosa, pero la sedación y la liberación de la ansiedad que el ataque de vértigo produce pueden contribuir a aliviar la situación. Las dosis que se emplean de benzodiazepinas de duración intermedia suelen ser pequeñas (v. tabla 43-4).

Los diuréticos **tiazídicos** tienen como objetivo reducir la tensión del líquido endolinfático, razón por la que se emplean en la enfermedad de Ménière. Deberá vigilarse especialmente la pérdida de potasio que a la larga puedan ocasionar. Esta es la base también para la dieta de restricción de sal.

Los **corticoides** se emplean con el objetivo de reducir el componente inflamatorio de las neuritis de origen infeccioso, especialmente las virásicas (v. tabla 43-4).

3. Terapia de las cinetosis

El síntoma que mejor define a las cinetosis es el de malestar generalizado, a veces intolerable, con abundantes síntomas vegetativos, que con frecuencia termina por provocar náuseas y vómitos. No suele haber vértigo propiamente dicho. Es característica la rápida finalización del episodio cuando el movimiento desaparece. Está ocasionado tanto por movimientos rítmicos y pendulares como por giros o por cambios bruscos de velocidad en forma de aceleraciones y deceleraciones, sea en sentido horizontal, vertical o giratorio. Destaca la enorme variabilidad en la sensibilidad individual. Está demostrado que en la patogenia no interviene la zona quimiorreceptora del área postrema ni el núcleo del tracto solitario.

Los fármacos que se emplean para prevenir las reacciones cinetósicas de tipo moderado son los antihistamínicos: **dimenhidrinato** (50-100 mg cada 4-6 h), **meclozina** (25-50 mg cada 8 h) y **cinarizina** (15 a 30 mg cada 8 h). En las cinetosis más intensas se recurre a la **escopolamina** (0,6 mg), sola o asociada a fármacos adrenérgicos psicoestimulantes, como son la **anfetamina** (10-20 mg) o la dexanfetamina (10 mg), cuya actividad anticinetósica ha sido bien contrastada, por lo que la asociación origina una auténtica sinergia. Otra combinación útil es la prometazina (25 mg) y la dexanfetamina (10 mg). La **escopolamina** puede ser administrada en forma de parche para mantener su acción durante varios días.

Para yugular rápidamente las reacciones cinetósicas intensas, una vez iniciadas, se recurre a la escopolamina por vía intramuscular en dosis de 0,2 mg; tarda 15-30 min en actuar y su efecto permanece durante unas 4 h.

D. Fármacos emetizantes

Son fármacos cuya acción fundamental es provocar el vómito y cuya utilización principal es la expulsión de sustancias tóxicas ingeridas de manera casual o voluntaria.

La **apomorfina** es un derivado de la morfina con menores propiedades analgésicas. Por ser un activador específico de receptores dopaminérgicos, estimula la zona quimiorreceptora del área postrema y provoca el vómito en pocos minutos. Produce otros efectos depresores centrales antagonizables con naloxona. La dosis habitual es de 0,15 mg/kg por vía subcutánea. Se produce fácilmente tolerancia a la acción emetizante.

La **ipecacuana** se obtiene de la raíz y rizoma desecados de *Cephaelis ipecacuanha* o *Cephaelis acuminata*, y sus principios activos son los alcaloides cefaelina y emetina. Actúan tanto por irritación local como por estimulación de la zona gatillo del área postrema. A dosis altas, los alcaloides son cardiotóxicos. El jarabe debe contener 0,12-0,16 g de alcaloides totales por 100 mL. Tras la administración de una dosis, el vómito suele aparecer al cabo de unos 20 min; la administración conjunta de 200-300 mL de líquido favorece el vómito, al distender la pared gástrica. Se administra preferentemente en niños; las dosis son de 10 mL en niños menores de 12 meses, 15 mL para los de 1-12 años, y 30 mL en mayores de 12 años. La toxicidad es escasa y solo aparece en caso de sobredosificación (arritmias cardíacas, dolor cólico, diarrea y colapso). No se debe administrar si el paciente está inconsciente, embriagado, en *shock*, sin reflejo deglutorio o en embarazadas.

V. Farmacología de los síndromes diarreicos

A. Principios generales

En la actualidad, el síndrome diarreico se considera el resultado de una alteración que concierne, sobre todo, a los procesos de secreción y absorción intestinales, y solo secundariamente a la motilidad refleja del intestino. En consecuencia, el objetivo prioritario del tratamiento de la diarrea es restablecer la secreción y absorción, y aliviar o tratar con dieta adecuada las consecuencias hidroelectrolíticas y nutritivas que se derivan de la diarrea, sea aguda o crónica; solo en segundo lugar, y si la situación particular del paciente lo aconseja, se recurrirá a deprimir farmacológicamente la motilidad intestinal.

Ha sido conducta muy extendida aplicar un agente quimioterápico o antibiótico a toda diarrea de origen supuestamente infeccioso. Sin embargo, se sabe que determinados episodios diarreicos agudos, aun siendo de etiología infecciosa, son autolimitantes y no requieren fármacos antiinfecciosos, sino una terapia dietética y sintomática. Solo en algunos cuadros etiológicos estarán indicados los fármacos antiinfecciosos específicos.

1. Procesos de secreción y absorción y sistemas reguladores

En términos comunes, *diarrea* significa un tránsito de heces demasiado frecuente o demasiado rápido, que origina defecaciones con heces poco formadas. En términos fisiopatológicos, la diarrea se debe a heces que contienen demasiada agua. Diariamente ingresan al duodeno 7-8 L de líquido desde el estómago; en el intestino delgado se absorben 6-6,5 L y, en el colon, el resto, hasta que quedan 100-200 mL. El yeyuno, pues, es el segmento donde se realiza el mayor grado de absorción de agua, la cual acompaña pasivamente la absorción de solutos, principalmente electrólitos, azúcares, aminoácidos y ácidos grasos.

Pero la gravedad de un accidente diarreico se debe, en gran medida, a la capacidad secretora del tracto intestinal, que supera la de cualquier otro sistema. En condiciones patológicas, los procesos de secreción superan con mucho a los de absorción; estos últimos pueden ser normales, pero no llegan a equilibrar el exceso de secreción o, a su vez, pueden estar inhibidos como consecuencia de la acción patológica.

En el tracto intestinal, la secreción ocurre, sobre todo, en las células de las criptas de las vellosidades, mientras que la absorción se realiza en las células más superficiales. Ambos procesos son el resultado de las permeabilidades selectivas de los iones a la altura de las membranas luminal y basolateral de las células que recubren el intestino, de forma que el agua es transferida en razón de los gradientes osmóticos generados localmente. En las denominadas diarreas secretoras, la secreción neta se ve a menudo ampliada por la estimulación de la secreción en las células de las criptas y por la inhibición de la reabsorción del líquido secretado en las células más superficiales. Ambos procesos de absorción y secreción están influidos por mediadores muy diversos: hormonas, neurotransmisores, enterotoxinas; en la diarrea, el resultado final es un aumento neto de la secreción.

La secreción intestinal se debe a la secreción activa final de dos aniones, Cl^- y HCO_3^-. La absorción de Na^+ se produce en la membrana luminal de los enterocitos de todo el intestino, merced a la bomba de Na^+ que se encuentra en la membrana basolateral, mientras que el Cl^- es absorbido solo en el íleon y el colon, no en el yeyuno El estado funcional de los canales iónicos y la activación de enzimas asociadas a sistemas de transporte dependen de los mediadores intracelulares: AMPc, GMPc, Ca^{2+}, calmodulina, diversas proteínas G y metabolitos del fosfatidilinositol. Su formación depende de la activación de receptores correspondientes a muy diversos neurotransmisores; los mediadores, a través de los mecanismos descritos en otros capítulos, influyen sobre el estado de los canales iónicos y sistemas enzimáticos asociados a mecanismos de transporte. Así, por ejemplo, sistemas dependientes de AMPc, GMPc y Ca^{2+} inhiben la reabsorción de Na^+ por interferencia en el intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado. La adenilil ciclasa se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos. La enterotoxina de *Escherichia coli* es capaz de activar la guanilil ciclasa.

La regulación de estos sistemas depende de la influencia de hormonas circulantes, neurotransmisores y mediadores liberados y producidos localmente en la mucosa (v. apartado I, 2). Son antisecretoras la aldosterona, que incrementa la absorción de Na^+ en el colon aumentando su conductancia en la membrana luminal, y los glucocorticoides, que favorecen también la absorción de Na^+ y la del Cl^- asociada al N^+, y facilitan la bomba de Na^+/K^+. Son secretoras o antiabsortivas las cininas, mediante la liberación de eicosanoides cuya síntesis estimulan, la vasopresina y el factor natriurético auricular (este último activa la guanilil ciclasa).

La actividad diarreica de numerosos microorganismos se debe a: *a)* la secreción de toxinas de diversa naturaleza, capaces de fijarse a las células epiteliales del intestino y favorecer la producción de mediadores con capacidad secretora (AMPc, GMPc, eicosanoides, etc.); *b)* la invasión y destrucción selectiva de células absortivas; *c)* mecanismos mixtos (enteroinvasivos y toxicógenos), y *d)* la inducción de respuesta inflamatoria de la mucosa con la implicación de células mesenquimatosas de la lámina propia.

En las diarreas asociadas a procesos inflamatorios y alérgicos intestinales intervienen numerosos mediadores, dependiendo del origen y la patogenia de la afección: eicosanoides diversos (prostaglandinas, leucotrienos, etc.), histamina, interleucinas, PAF, bradicinina, etc. Algunas diarreas se deben a la existencia de tumores que secretan hormonas con capacidad de estimular la secreción intestinal: el VIP (en neoplasias de islotes pancreáticos, ganglioneuromas, feocromocitomas y carcinomas bronquiales), la calcitonina (carcinoma tiroideo medular y feocromocitomas), la 5-HT, la bradicinina, la sustancia P y prostaglandinas de los carcinoides malignos.

2. Objetivos de la terapia antidiarreica

Desde el punto de vista fisiopatológico, las diarreas se pueden clasificar en osmóticas, secretoras o motoras, dependiendo de cuál sea el mecanismo que más contribuye a su producción, si bien pueden coincidir varios mecanismos en un mismo paciente. Desde un punto de vista terapéutico, resulta útil diferenciar las diarreas en agudas y crónicas, pues, aunque los mecanismos puedan ser similares, la etiología y la gravedad clínica pueden ser distintas.

En la *diarrea aguda* puede haber una causa infecciosa; en sus formas más graves, las alteraciones hidroelectrolíticas adquieren particular protagonismo, que deberá tratarse. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y a corregir las complicaciones. Reposición de líquidos y electrólitos, tratamiento antiinfeccioso cuando esté indicado y alivio sintomático con reposo intestinal y antidiarreicos son los objetivos fundamentales de la terapia.

En la *diarrea crónica* existen causas muy diversas, con frecuencia de naturaleza motórica, de etiología con frecuencia mal definida. Al desconocerse la causa, es imposible el tratamiento etiológico. El objetivo consiste en administrar fármacos que corrijan los mecanismos fisiopatológicos y alivien así los síntomas. Dentro de la diarrea crónica se encuadra la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal idiopática, cuyas entidades clínicas más representativas son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La farmacología de esta entidad será expuesta de forma especial en el capítulo siguiente.

Como fármacos antidiarreicos propiamente dichos, y en función de sus mecanismos fundamentales, se clasifican los siguientes:

a) Modificadores del transporte electrolítico inhibidores de la síntesis de eicosanoides (ácido 5-aminosalicílico y derivados), glucocorticoides y α_2-adrenérgicos.
b) Inhibidores de la motilidad gastrointestinal: opioides y anticolinérgicos.
c) Antibacterianos específicos.
d) Inhibidores de liberación de hormonas prosecretoras: octreótido y somatostatina.
e) Adsorbentes y astringentes.

B. Rehidratación oral

Es evidente que la rehidratación oral no suprime o interrumpe la diarrea, pero constituye el elemento terapéutico más importante en el tratamiento de las diarreas agudas, incluidas aquellas en que existen lesiones de la pared intestinal. Se basa en el principio de que el Na^+ es absorbido en buena parte en cotransporte con la glucosa u otras moléculas orgánicas pequeñas. El mayor grado de captación de electrólitos y agua se produce cuando la relación hidrato de carbono/sodio es de alrededor de 1 (1,4-2); con el fin de que la reposición sea más completa, se añaden potasio, cloro y base (bicarbonato sódico y citrato sódico). La mezcla recomendada por la OMS/UNICEF contiene, por litro, 20 g de glucosa, 3,5 g de ClNa, 1,5 g de ClK y 2,9 g de citrato trisódico (o 2,5 g de bicarbonato sódico). Como preparación casera, puede disolverse media cucharadita de sal (3,5 g) y 8 cucharaditas de azúcar (40 g) en 1 L de agua. Convendría añadir zumo de naranja y plátanos.

Recientemente se han preparado soluciones isotónicas e hipotónicas que contienen polisacáridos y polipéptidos, las cuales reducen la pérdida de líquidos; de forma sencilla, pueden prepararse extractos de arroz, trigo o maíz. Estas soluciones poliméricas permiten suministrar glucosa y aminoácidos con bajo coste osmótico.

C. Modificadores del transporte electrolítico

La **sulfasalazina,** el **ácido 5-aminosalicílico** y sus derivados, y los **glucocorticoides** son fármacos de elección en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria crónica idiopática (v. cap. 44).

Los **opioides** son considerados principalmente por su acción anticinética; sin embargo, parece que son capaces de estimular directamente la absorción o de reducir la secreción de agua y electrólitos en el tracto gastrointestinal, con independencia de que, al enlentecer la propulsión, aumenten el tiempo de contacto del contenido intestinal con la superficie de la mucosa. En su efecto final, sin embargo, predomina la acción sobre la motilidad.

El **subsalicilato de bismuto** tiene una eficacia antidiarreica inferior a la de los opioides, pero es útil en el tratamiento y la prevención de la diarrea del viajero. Reduce el número de deposiciones y alivia sintomáticamente las náuseas y el dolor abdominal. Es posible que actúe el salicilato como antiinflamatorio y el bismuto como ligeramente bactericida. La dosis es de 0,5 g, que se puede repetir hasta ocho veces al día. Deben vigilarse sus posibles efectos secundarios: reacciones alérgicas y hemorragias gastrointestinales del subsalicilato y neurotoxicidad del bismuto. Es preferible no utilizarlo en niños.

D. Inhibidores de la motilidad

Si se considera la diarrea un factor fisiológico protector para limpiar el intestino de los agentes patógenos, los fármacos inhibidores de la motilidad deberían estar contraindicados en el tratamiento de la diarrea. De hecho, no se deben utilizar en las diarreas autolimitantes agudas (que son la mayoría), en particular en los niños pequeños, no solo porque impiden la limpieza de la flora patógena, sino porque pueden empeorar el cuadro deshidratante y tóxico, con lo cual llegan a agravar el cuadro diarreico. Hay situaciones, sin embargo, en que su empleo juicioso puede resultar beneficioso.

1. Opioides

1.1. Mecanismo y sitio de acción

La acción inhibidora se manifiesta a todo lo largo del tubo digestivo. A nivel gastroduodenal, aumentan el tono y reducen la motilidad en la porción antral y pilórica del estómago, y aumentan el tono de la primera porción del duodeno; en consecuencia, provocan un retraso en el vaciado gástrico. En el intestino delgado y el colon, aumentan el tono y las contracciones *no* propulsivas, y disminuyen la peristalsis propulsiva. Al dificultar el avance de la masa fecal, aumenta el tiempo de contacto con la mucosa y la reabsorción de agua, lo que endurece el contenido y dificulta su avance. En las vías biliares, algunos opioides aumentan el tono y la presión y producen un espasmo del esfínter de Oddi.

La acción gastrointestinal de los opioides se ejerce a varios niveles. De manera preferente actúan sobre la propia pared digestiva, de acuerdo con los mecanismos expuestos en el apartado I, 2 sobre la acción de los péptidos opioides en los plexos intrínsecos, pero además actúan sobre el SNC, tanto a nivel supraespinal (p. ej., en

la sustancia gris periacueductal) como a nivel espinal. La acción gastrointestinal es consecuencia de la activación preferente de receptores opioides μ y δ; los activadores κ en cambio, producen escasa acción inhibidora del tránsito intestinal y no elevan la presión en las vías biliares, lo que debe tenerse en cuenta en la terapia analgésica de pacientes con enfermedad biliar.

La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia, y es más intensa cuando se administran por vía oral. La acción opioide es completamente antagonizada por naloxona. También facilitan la absorción de agua y electrólitos en el intestino, impiden la liberación de prostaglandinas e inhiben la secreción provocada por toxina colérica; todos estos hechos pueden contribuir a su acción antidiarreica.

1.2. Principales opioides antidiarreicos

a) *Codeína.* Aunque su aplicación más frecuente es como antitusígeno (v. cap. 42) y como analgésico menor (v. cap. 26), tiene una potente acción antidiarreica que es utilizable en la clínica. Su presencia explica el estreñimiento producido por muchos preparados anticatarrales y analgésicos. La dosis puede llegar hasta 60 mg, tres veces al día. No se debe administrar en casos de diverticulosis o de síndrome de colon irritable, por su tendencia a aumentar la presión intraluminal y las contracciones musculares. Como efectos secundarios pueden aparecer náuseas, mareos y otros síntomas centrales. No se debe usar en niños.

b) *Loperamida.* Es un derivado estructural de la petidina (fig. 43-4) que atraviesa mal la barrera hematoencefálica; por ello, es capaz de actuar intensamente a nivel gastrointestinal sin producir efectos en el SNC. En niños pequeños, sin embargo, dosis terapéuticas pueden provocar efectos centrales, por lo que es preferible no utilizarla. Junto con la acción antipropulsora, muestra un efecto *antisecretor* muy intenso, inhibiendo la liberación de prostaglandinas y la respuesta a la toxina colérica. Alguno de estos efectos no es antagonizable por naloxona, por lo que puede deberse a acciones extraopiáceas; en este sentido, se ha destacado su relación estructural con el verapamilo, fármaco que con frecuencia ocasiona también estreñimiento. Incrementa, además, el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal en pacientes con diarrea. La loperamida se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 h, y se concentra especialmente en el tubo digestivo y en el hígado. Su $t_{1/2}$ es de 7-15 h, por lo que su acción es bastante prolongada. La eliminación por la orina es escasa. En la diarrea aguda, la dosis inicial es de 4 mg, seguida de 2 mg cada vez que ha habido defecación hasta un máximo de 16 mg/día. En la crónica, la dosis es de 2 mg, tres veces al día; puede aumentarse hasta reducir la frecuencia a una o dos defecaciones diarias. En los niños mayores de 8 años, la dosis es la mitad de la del adulto; en los menores de 8 años, 0,08 mg/kg/día. En niños muy pequeños no se debe usar. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal de origen difuso y estreñimiento marcado. En adultos, sus efectos centrales son mínimos, pero en niños pequeños ha provocado frecuentes cuadros de intoxicación central con reacciones distónicas, desorientación, estereotipias, etc.

c) *Racedacotrilo.* Es un profármaco que se convierte rápidamente en tiorfano, un inhibidor de encefalinasas que promueve el incremento endógeno de péptidos opioides en la mucosa intestinal. Su semivida es de unas 3 h. La dosis es de 100 mg cada 8 h durante no más de 7 días. Sus reacciones adversas son escasas; puede producir vómitos en el 5% de los pacientes.

d) *Difenoxilato.* Es otro opioide derivado de la meperidina (petidina), que, a dosis bajas (2,5-5 mg), solo presenta acción periférica antidiarreica, mientras que a dosis altas (40-60 mg) produce efectos centrales (euforia, dependencia física, etc.). La dosis inicial es de 10 mg, seguida de 5 mg cada 6 h. Como efectos secundarios pueden aparecer signos atropínicos (en particular en niños) y de depresión central. No se usa en España.

1.3. Indicaciones principales

Los opioides son una forma de tratamiento exclusivamente sintomático de la diarrea, meros coadyuvantes que no deben suplantar al tratamiento de fondo de la enfermedad causal: infecciosa, inflamatoria, neoplásica, malabsortiva, etc. En la diarrea aguda de origen tóxico-infeccioso, el tratamiento debe ir dirigido preferentemente a reponer las pérdidas hidroelectrolíticas. En principio, los opioides no están indicados, porque, al inhibir la peristalsis, favorecen la persistencia del agente patógeno y prolongan la situación de portador. Solo en casos extremos, si las circunstancias personales lo aconsejan, está indicado su uso moderado.

1.4. Contraindicaciones

Están contraindicados en las diarreas producidas por gérmenes invasivos con heces sanguinolentas, propias de cepas enteroinvasivas (*Shigella*, salmonelosis, *E. coli*, megacolon tóxico en infecciones por *C. difficile*, síndrome hemolítico-urémico de los niños producido por *E. coli* productora de toxina *Shiga*).

En la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, su uso ha de quedar restringido a la fase de diarrea crónica. Están contraindicados en las exacerbaciones agudas de estas afecciones, porque pueden precipitar la instauración de un íleo y una dilatación aguda intestinal, provocando una crisis tóxica.

2. Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: octreótido

Es un análogo de la somatostatina (v. cap. 49) que inhibe la liberación de GH y la hipofisarias, así como la de péptidos del sistema endocrino gastroenteropancreático. A diferencia de la somatostatina, puede administrarse por vía oral, su acción se prolonga durante varias horas y no provoca hipersecreción de rebote.

Controla muchos de los síntomas hipersecretores que ocurren en el síndrome carcinoide, en tumores con VIP, glucagonomas e insulinomas, gastrinomas y en fístulas gastrointestinales y pancreáticas que cursan con diarrea de carácter secretor. La dosis comienza con 50 μg, dos veces al día entre comidas, que se aumenta paulatinamente hasta alcanzar los 100-450 μg/día repartidos en 2-3 dosis; a veces se alcanzan los 1.500 μg/día. Puede producir dolor en el sitio de inyección, calambres abdominales, náuseas, flatulencia, diarrea y esteatorrea; estos síntomas ceden con el tiempo; en cuanto a los de carácter gastrointestinal, pueden mejorar si se evita su administración con las comidas. Puesto que suprime la secreción de insulina y glucagón, puede aparecer hiperglucemia o hipoglucemia, según los casos.

E. Agentes antiinfecciosos

La terapia antibiótica resulta eficaz en el tratamiento de las shigelosis, la diarrea del viajero, la diarrea asociada a *C. difficile* y, si se da de forma temprana, en la campilobacteriosis, pero puede prolongar la eliminación de *Salmonella* y *C. difficile*, y puede incrementar el riesgo de complicaciones graves en la infección por *E. coli* productor de toxina *Shiga*. En la tabla 43-5 se señalan los principales productos. Debe recordarse que muchas infecciones diarreicas son víricas y que no son controladas por fármacos antiinfecciosos.

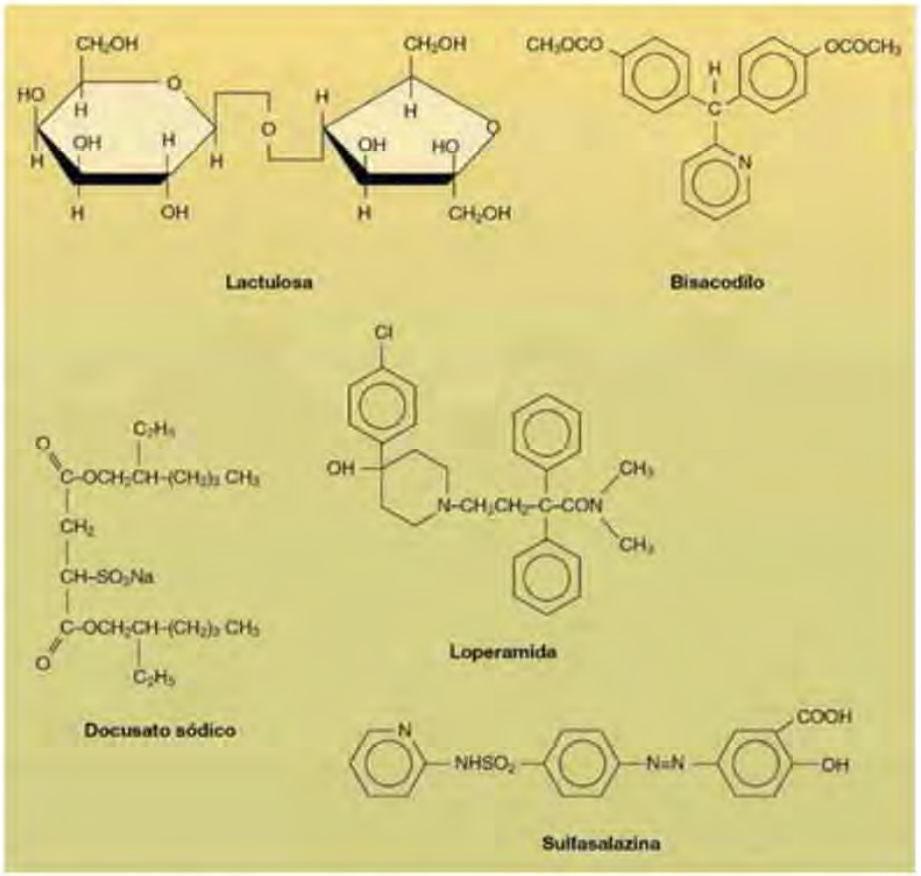


Figura 43-4 Fármacos laxantes y antidiarreicos.

F. Agentes adsorbentes

Los *adsorbentes* son sustancias con una pretendida capacidad de adsorber sustancias tóxicas e impedir que actúen sobre la mucosa. Entre ellas se encuentran el **caolín** (silicato de aluminio hidratado), el **yeso** y **la pectina,** pero su eficacia es nula. El **carbón activado** se utiliza principalmente para evitar la absorción de productos tóxicos, incluidos algunos fármacos; se debe instilar en el estómago, 5-10 g en 100 mL de agua, o administrar hasta un máximo de 50 g por vía oral.

Las **resinas de intercambio iónico** del tipo de la colestiramina sirven para fijar sales biliares y evitar su acción irritante en el colon; por ejemplo, en el síndrome posvagotomía o tras la resección del íleon. Sus propiedades se explican en el capítulo 55.

Los *adsorbentes de agua* son sustancias que actúan en la diarrea reteniendo el agua; son los laxantes que forman masa (v. apartado VI, 2) y que se utilizan en el síndrome del *colon irritable,* en el que puede alternar la diarrea con el estreñimiento. Se emplean también para controlar la consistencia de las heces en pacientes con ileostomía.

VI. Farmacología del estreñimiento

1. Objetivos fundamentales

El término *estreñimiento* puede ser difícil de definir o de cuantificar, ya que depende, en buena parte, de los hábitos dietético y cultural de una persona. Suele aceptarse como estreñimiento la situación en que hay menos de 3-5 defecaciones por semana con una dieta rica en residuos, siendo el peso de la defecación inferior a 35 g por término medio. La terapia del estreñimiento debe dirigirse a regular y facilitar la defecación. Su objetivo inmediato debe ser determinar la causa originaria, si la hay.

El tratamiento farmacológico es solo un complemento que actúa, por lo general, de manera sintomática. Los fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento se denominan laxantes o catárticos; al estimular la peristalsis de grandes segmentos del intestino delgado y/o grueso, favorecen la defecación. La diferencia entre laxante y catártico es simplemente de grado. Pero, cuando en el estreñimiento existe un fondo hipertónico, como ocurre, por ejemplo, en el colon irritable, puede ser necesario conjuntar la acción suavemente laxante con los fármacos antiespásticos o relajantes, que se exponen en el apartado II, C.

En razón de su mecanismo de acción, los compuestos laxantes se pueden clasificar en:

a) Sustancias incrementadoras de la masa intestinal.
b) Agentes suavizantes o lubrificantes del contenido fecal.
c) Agentes osmóticos.
d) Sustancias estimulantes de la mucosa intestinal.
e) Fármacos que contrarrestan la acción de otros fármacos responsables de un estreñimiento iatrogénico (provocado por opioides, anticolinérgicos, etc.)

2. Formadores de masa

Son sustancias que incrementan, en razón de su propia masa, el volumen del contenido intestinal, lo que estimula la actividad motora. Muchas de ellas son compuestos hidrofílicos que actúan absorbiendo agua; al hincharse, incrementan su masa y estimulan los reflejos fecales. Las principales sustancias son: el salvado, los productos ricos en **celulosa,** la **metilcelulosa,** las cutículas y el mucílago de *Plantago ovata* **(ispágula)** y los preparados de *Psyllium.*

Tabla 43-5 Utilización de agentes antiinfecciosos en las diarreas bacterianas

Organismo	Recomendaciones en adultos
Shigella	Fluoroquinolonas (durante 1-3 días: ciprofloxacino, 500 mg oral/12 h; norfloxacino, 400 mg oral/12 h; levofloxacino, 500 mg oral/24 h). Si es susceptible, cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 3 días
Salmonella (no *typhi*)	No se recomienda en sujetos sanos o con síntomas moderados; pero, si la enfermedad es grave o en niños menores de 1 año o adultos mayores de 50 años, o con enfermedades concurrentes, dar cotrimoxazol (v. dosis anteriores) durante 5-7 días, o ceftriaxona 100 mg/kg/día en 1-2 dosis
E. coli (enterotóxico, enteropatógeno, enteroinvasivo)	Fluoroquinolonas (durante 1-3 días: ciprofloxacino, 500 mg oral/12 h; norfloxacino, 400 mg oral/12 h; levofloxacino, 500 mg oral/24 h). Si es susceptible, cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 3 días
E. coli productos de toxina *Shiga* (O157:H7)	Evitar antidiarreicos y antibióticos, en especial el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas
Yersinia	No se suele requerir antibióticos. En infecciones graves, doxiciclina + aminoglucósido, o cotrimoxazol o fluoroquinolonas
Vibrio cholerae O1, O139	Una dosis única de doxiciclina 300 mg; tetraciclina 500 mg/6 h durante 3 días; una dosis única de fluoroquinolona
C. difficile tóxico	Si es posible, suspender el antibiótico responsable; metronidazol 250 mg/6 h o 500 mg/8 h, durante 10 días
Giardia	Metronidazol, 250-750 mg/8 h durante 7-10 días
Gryptosporidium	En casos graves o pacientes inmunodeprimidos: paromomicina + azitromicina + nitazoxanida. En niños inmunocompetentes, nitazoxanida
Isospora	Cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 7-10 días
Cyclospora	Cotrimoxazol (trimetoprima 160 mg, sulfametoxazol 800 mg) dos veces al día durante 7-10 días
Microsporidia	Albendazol 400 mg (12 h durante 3 semanas). En pacientes con sida, basta con reforzar la medicación antirretroviral)
E. histolytica	Metronidazol, 750 mg/8 h durante 5-10 días, más yodoquinol 650 mg/8 h durante 20 días o paromomicina 500 mg/8 h durante 7 días

Según Thielman y Guerrant, 2004.

Se administran por vía oral, pero no actúan de modo inmediato; pueden hacerlo a las 12-24 h, si bien su efecto completo se observa después de varios días. Para actuar de manera suave, se emplean para conseguir la normalización del hábito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico; son especialmente útiles en pacientes con estreñimiento simple (p. ej., sin que exista enfermedad asociada del colon) o con estreñimiento asociado a enfermedad diverticular, al síndrome del colon irritable o al embarazo, y en pacientes que necesitan que sus heces sean blandas para evitar esfuerzos. Están también indicadas en algunas formas de diarrea (v. apartado V, F).

Como inconvenientes pueden producir obstrucción intestinal en caso de que existan enfermedades intestinales (adherencias, estenosis, ulceraciones, esclerodermia y neuropatía autónoma). A veces producen flatulencia.

3. Suavizantes o lubrificantes

Son aceites vegetales y minerales que lubrifican y ablandan la masa fecal, favoreciendo su humidificación y cambio de consistencia. Las principales sustancias son: **glicerol,** que se da en forma de supositorio y actúa como lubrificante; el **docusato sódico** (v. fig. 43-4), agente tensioactivo aniónico que sirve para humedecer y emulsionar las heces, cuya latencia es de 24-48 h. Se administra en dosis de 30-100 mg, pero como inhibe la secreción de bilis y puede lesionar la mucosa gástrica produciendo náuseas, anorexia y vómitos, es mejor administrarlo por vía rectal. El **aceite de parafina,** que se empleó mucho en el pasado, es mejor no hacerlo para evitar sus complicaciones: mala absorción de vitaminas liposolubles A, D y K, neumonía lípida por aspiración e incontinencia con salida del aceite por el ano.

Estas sustancias se emplean en casos en que estarían indicados los formadores de masa si no fuera por la enfermedad intestinal asociada, antes señalada, y también en pacientes con fisura anal o con hemorroides, en los que el miedo al dolor de la defecación les provoca estreñimiento.

4. Laxantes osmóticos

Son compuestos que se absorben pobremente en el intestino y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal. El aumento del volumen facilita la estimulación intestinal, y el alto contenido en agua favorece su avance y rápida eliminación.

4.1. Sales de magnesio y de sodio

Fosfatos, citratos, carbonatos, sulfatos, hidróxidos; algunas de estas sales son efervescentes. Por vía oral actúan en el intestino delgado; su acción es rápida e intensa a todo lo largo del intestino, provocando una rápida peristalsis; por ello suelen reservarse algunos de estos productos para uso exclusivamente rectal.

4.2. Derivados de azúcares

La **lactulosa**, disacárido de galactosa y fructosa (v. fig. 43-4), el **lactitol**, disacárido de galactosa y sorbitol, y el **sorbitol**, polialcohol de sorbosa, son productos que no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon, donde son metabolizados por las bacterias, originando los ácidos grasos de cadena corta, CO_2 e hidrógeno. La acumulación de estos metabolitos produce una reducción del pH que estimula la pared intestinal y la existencia de ácidos incrementa el poder osmótico, actuando como laxantes osmóticos.

En contraste con los purgantes salinos, tardan varios días en actuar. La dosis laxante por vía oral de lactulosa es de 10-20 g/día (15-30 mL), y del lactitiol 35 g en 250 mL de agua. Pasados 2-3 días, se puede reducir la dosis. La lactulosa también puede ser utilizada en forma de enemas para pacientes con impactación fecal o encefalopatía hepática. Pueden producir flatulencia, dolor cólico, molestias abdominales y, además elevadas, náuseas, vómitos y diarrea.

4.3. Productos mixtos

Los **polietilenglicoles** de cadena larga no son bien absorbidos por el intestino, por lo que, debido a su presión osmótica, retienen abundante agua. Se administran junto con diversas sales en solución isotónica (bicarbonato sódico, cloruro sódico y cloruro potásico). Existen preparados para ser administrados en soluciones de varios litros o para disolver en unos 125 mL.

5. Estimulantes por contacto

Reciben esta denominación por creer que su acción laxante se debía a la irritación directa de la mucosa o a la estimulación de plexos nerviosos. Actúan fundamentalmente por inhibición de la absorción de electrólitos y agua desde la luz intestinal; de esta manera, aumentan el contenido de líquido intestinal y estimulan intensamente la peristalsis.

a) *Derivados antraquinónicos:* **ruibarbo, sen, cáscara sagrada** y **dantrona;** actúan en el colon y tardan 6-8 h en ejercer su efecto.

b) *Derivados del difenilmetano:* los más conocidos son el bisacodilo, el picosulfato sódico y la fenolftaleína (v. fig. 43-4). El **bisacodilo** por vía oral se absorbe en escasa cantidad que se elimina por orina y bilis, pero la mayor parte actúa localmente en el intestino grueso, provocando acumulación de agua; a la dosis oral de 5-10 mg tarda unas 10-12 h en actuar. Por vía rectal muestra actividad en 1 h. El **picosulfato sódico,** un derivado del bisacodilo, es hidrolizado en el colon por hidrolasas bacterianas. Por vía oral (5-15 mg) tarda 10-14 h en actuar. La **fenolftaleína** se encuentra incorporada a muchos preparados farmacéuticos que contienen otros varios productos. Se absorbe en el 15% y entra en la circulación enterohepática, por lo que su acción se puede prolongar varios días. Además de su actividad purgante, provoca algunas reacciones alérgicas de localización dérmica; en ocasiones provoca albuminuria y hemoglobinuria.

c) **Aceite de ricino** (ácido ricinoleico): actúa en el intestino delgado con una latencia de 1-3 h.

Son los más activos de todos los grupos, y su efecto es proporcional a la dosis; la sensibilidad individual es muy variable, y puede producir fuertes molestias de carácter cólico y otras alteraciones (v. apartado VI, 7). Se utilizan cuando es necesaria una evacuación intestinal rápida: preparación quirúrgica o exploratoria y fases iniciales después del tratamiento del impacto fecal producido por un estreñimiento crónico intenso.

6. Otros fármacos

Cuando el estreñimiento está producido por la administración de fármacos con actividad anticolinérgica o existe un íleo paralítico (p. ej., postoperatorio), puede ser necesaria la administración de fármacos colinérgicos, como los **inhibidores de la colinesterasa** (v. apartado II, C); la **neostigmina** puede ser útil en dosis de 1-2 mg. Si se debe a una acción intensa de opioides, el antagonista **naloxona** puede corregir el estreñimiento de forma inmediata, pero en estos casos es mejor prevenir el estreñimiento mediante la administración reglada de laxantes suaves. El **alvimopán** y la **metilnaltrexona** son antagonistas opioides μ que, por vía oral, actúan solo en el tubo digestivo y no antagonizan la acción analgésica de los agonistas; están indicados, por tanto, en el tratamiento del *íleo postoperatorio.* El alvimopán se administra en dosis de 12 mg antes de la cirugía y después una vez al día hasta un máximo de 7 días; la metilnaltrexona se utiliza, sobre todo, en la medicina paliativa. El **dexpantenol** es el alcohol del ácido pantoténico (v. cap. 58), que también es útil en el íleo postoperatorio. Se da una primera dosis de 200-250 mg i.m. inmediatamente después de la operación y 2 h después otra dosis que se puede repetir cada 6 h; puede ocasionar ligera hipotensión y disnea.

7. Reacciones adversas generales de los laxantes

La principal es la formación de hábito que conduce al abuso. Ciertas personas desarrollan manía por la acción laxante y crean una injustificada preocupación por la evacuación diaria. Para ello recurren a la ingestión indiscriminada de laxantes, que termina por constituir un hábito. El desarrollo de este hábito se ve favorecido por la atonía del colon que sobreviene después de haber sido estimulado por el catártico, lo que obliga a utilizar nuevamente el laxante para conseguir la evacuación. Otros peligros son las molestias gastrointestinales, en forma de colitis espásticas, y las alteraciones hidroelectrolíticas, como pérdida de potasio, depleción sódica, deshidratación, aldosteronismo secundario y cuadros de mala absorción.

8. Principales indicaciones y formas de utilización

Los laxantes están indicados en las siguientes situaciones:

a) En pacientes encamados o que hacen poco ejercicio.

b) En pacientes que deben evitar la realización de fuertes esfuerzos defecatorios (coronarios y cerebrovasculares), o en los que la defecación aumenta un dolor que, con frecuencia, se convierte en causante del estreñimiento (síndromes radiculares, fisuras anales, etc.) o en personas con hemorroides.

c) Como preparación de intervenciones quirúrgicas y de exploraciones digestivas, que requieren que el tubo digestivo esté limpio de contenido.

d) En personas ancianas o con alteraciones mentales, que descuidan su hábito defecatorio y pueden desarrollar impactos fecales de muy difícil eliminación.

e) En pacientes sometidos a tratamientos con fármacos reductores de la peristalsis o incrementadores del tono: opioides utilizados en el dolor crónico, anticolinérgicos pertenecientes a familias farmacológicas diversas (antihistamínicos, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos).

Cuando el estreñimiento es de origen *alto,* es decir, que predominan causas del tracto gastrointestinal superior relacionadas con una pobre ingesta, por causas orgánicas o funcionales, debe recurrirse a modificar el hábito alimentario, con alimentos ricos en fibra y en contenido líquido. En ocasiones esto puede ser difícil, porque existen restricciones orgánicas que impiden una correcta alimentación.

En las formas que cursan con *hipertonía* de la pared intestinal, especialmente del intestino grueso (p. ej., colon irritable), tiene particular indicación la dieta rica en fibra: pan integral, frutas (peras, uvas pasas, ciruelas, higos, manzanas, moras, etc.), verduras (ensaladas, berza, repollo, borraja, acelga, etc.); la adición de salvado a alimentos como leche, yogur, ensaladas de verduras

o frutas, etc., es una medida muy útil, empezando con 6 a 10 cucharaditas al día y aumentando de forma gradual. No es infrecuente la necesidad de añadir un anticolinérgico o espasmolítico. Si estas medidas no bastan, será preciso ablandar las heces, recurriendo, por ejemplo, a la lactulosa.

En el estreñimiento *hipotónico,* las causas son numerosas, a menudo debidas a otras enfermedades: trastornos neuromusculares primarios y secundarios, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, diabetes, hipotiroidismo, amiloidosis, etc. También se aprecia en el embarazo. Es importante asegurar inicialmente la ingestión de alimentos adecuados; si no basta, será preciso recurrir a la lactulosa y, por último, a otros agentes osmóticos o a estimuladores del tipo de bisacodilo o picosulfato sódico.

9. Síndrome de intestino irritable

A pesar de lo impreciso de su patogenia y de su sintomatología, esta entidad va cobrando creciente carta de naturaleza en la patología intestinal conforme se van agrupando mejor sus síntomas. La presencia de dolores abdominales difusos, sensación de distensión e hinchazón del abdomen, así como alteraciones en el hábito defecatorio –tanto en forma de estreñimiento como de diarrea– sin causa orgánica que las justifique apuntan al diagnóstico del síndrome de intestino irritable. A su iniciación y mantenimiento convergen diversos factores: la predisposición genética (estudios en gemelos), el sexo (predominio en mujeres), un estado de hipersensibilidad visceral que se va cronificando y creando mecanismos centrales de hiperexcitabilidad (una especie de hiperalgesia visceral), mayor reaccionabilidad psicógena a factores ambientales (estrés), alteraciones en la motilidad del colon, intolerancia parcial a ciertas dietas (gluten, lactosa).

La acción terapéutica exige, en primer lugar, que el paciente sea bien diagnosticado y que sus síntomas y su estado sean bien atendidos y no simplemente considerados como subproductos «psicógenos». Por la propia imprecisión diagnóstica y variedad en la cualidad e intensidad de los síntomas, la evaluación de la eficacia de las diversas medidas terapéuticas se presta a controversia. Es importante que exista un buen entendimiento entre médico y paciente, de forma que este se sienta comprendido. Pueden ser útiles ciertas formas de tratamiento psicológico (terapia conductual cognitiva, hipnosis, *biofeedback*), pero la acupuntura resulta ineficaz.

Junto con ello se aplican otras medidas terapéuticas: *a)* **antidepresivos tricíclicos** en dosis bajas: son, por el momento, los fármacos más eficaces, superiores a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; *b)* **antiespasmódicos:** su eficacia es modesta para aliviar el dolor abdominal; *c)* **laxantes:** cuando hay estreñimiento pertinaz; los osmóticos pueden incrementar la sensación de hinchazón y dolor. Parece mejor tolerado el polietilén glicol; *d)* **antidiarreicos:** se recomienda el opiáceo loperamida y los secuestradores de sales biliares. Puede ser útil la octreótida, un análogo de somatostatina; *e)* la **dieta:** con frecuencia se ha recurrido a dietas ricas en fibra, pero su eficacia es más que discutible, ya que incluso puede agravar la sintomatología; puede ser una ayuda en casos de estreñimiento. Si hay algún grado de intolerancia, se aplicarán medidas de restricción; y *f)* **reguladores de la 5-HT:** el alosetrón es un antagonista 5-HT_3 que bloquea estos receptores situados en terminaciones vagales y reduce respuestas vasomotoras reflejas en la pared colónica. Ha mejorado moderadamente la sintomatología que cursa con diarrea y dolor; se describe en el apartado III, 2 de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist. Ann Pharmacother 1999;33:429-40.

Briejer MR, Akkerman LM, Schuurkes JA. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. Pharmacol Rev 1995;47:631-51.

Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drugs 2004;64:777-94.

De Giorgio R, Barbara G, Furness JB, Tonini M. Novel therapeutic targets for enteric nervous system disorders. Trend Pharmacol Sci 2007;28:473-81.

De Ponti F, Tonini M. Irritable bowel syndrome: New agents targeting serotonine receptor subtypes. Drugs 2001;61:317-32.

Esplugues JV, Piqué JM, Ponce J, editors. Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo. Pamplona: EUNSA; 1996.

Farrugia G, Camilleri M, Whitehead WE. Therapeutic strategies for motility disorders. Medications, nutrition, biofeedback, and hypnotherapy. Gastroenterol Clin North Am 1996;25:225-46.

Field M, Rao MC, Chanz EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. N Engl J Med 1989;321:879-83.

Gale JD. The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. Adv Ther 2009;26:519-30.

Goyal RJ, Hirano Y. The enteric nervous system. N Engl J Med. 1996;334:1106-15.

Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT_3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs 1998;55:173-9.

Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Drugs 2000;59:213-43.

Kranke P, Schuster F, Eberhart LH. Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Expert Opin Pharmacother 2007;8:3217-35.

Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. Annu Rev Physiol 1999;61:117-42.

Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Eng J Med 2003;349:1360-8.

Malagelada JR, Azpíroz F, Mearín F. Gastrointestinal motor function in health and in disease. In: Sleisinger MW, Fordtran JS, editors. Gastrointestinal Disease. Philadelphia: Saunders; 1993.

Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. Front Neuroendocrinol 1994;15:301-20.

Minami M, Endo T, Miramuji M, et al. Pharmacological aspects of anti-cancer drug induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. Pharmac Ther 2003;99:149-65.

Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility. Gastroenterology 2000;118:S32-47.

Schiller LR. Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:87-106.

Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: which antiemetic for which therapy. Oncology 2007;21:946-53.

Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet 2002;360:555-64.

Thai-Van H, Bounaix MJ, Fraysse B. Ménièrés disease: pathophysiology and treatment. Drugs 2001;61:1089-102.

Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. N Eng J Med 2004;350:38-47.

Ward A, Holmes B. Nabilone: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use. Drugs 1985;30:127-44.

WHO. Disponible en: http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH-01.22.HTM.

Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs 1994;47:116-52.

Capítulo **44**

Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva

J.V. Esplugues, M. Martí-Cabrera y J. Flórez

I. Farmacología de las enfermedades relacionadas con el ácido

A. Principios generales

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la ulceración gastroduodenal, la dispepsia no ulcerosa, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el síndrome de Zollinger-Ellison son entidades, todas diferentes, pero englobadas conjuntamente bajo la denominación de *enfermedades relacionadas con el ácido.* Su etiología es diversa, pero en todas subyace un desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores del epitelio digestivo superior. Entre los primeros destaca la secreción ácida gástrica y, además, la infección por *Helicobacter pylori (H. pylori)*, los ácidos biliares, la pepsina, o la frecuente presencia de productos químicos exógenos (AINE, etanol, etc.). Frente a estos, la integridad de la mucosa queda asegurada por mecanismos protectores específicos de reparación y por la existencia de una vascularización particularmente rica, todo lo cual viene regulado esencialmente por mediadores como el óxido nítrico (NO) y los eicosanoides PGE_2 y PGI_2.

1. Papel del ácido gástrico en la lesión mucosa

Las lesiones de la mucosa digestiva solo se producen en los segmentos expuestos al ácido y, a pesar de la diversidad etiológica, la reducción de su secreción es la principal opción terapéutica común a todos estos problemas. Una vez establecida la lesión, los antisecretores consiguen acelerar el tiempo de cicatrización, un efecto atribuido tanto a la necesidad de valores de pH elevados para la correcta realización de los fenómenos restitutivos del epitelio como, de forma indirecta, a la potenciación de la efectividad de los antibióticos empleados en terapias erradicadoras de *H. pylori.*

La secreción ácida es controlada por un conjunto de mediadores endógenos que activan o frenan a la célula parietal (fig. 44-1), entre los que destacan como agentes secretagogos: *a)* la acetilcolina liberada por las terminales nerviosas vagales posganglionicas intramurales (actuación neurocrina); *b)* la gastrina producida por las células G antrales y liberada en el torrente circulatorio (actuación hormonal), y *c)* la histamina almacenada por los mastocitos y células ECL (*enterochromaffin-like cells,* variedad celular perteneciente a la familia de células APUD) es liberada en el fluido intersticial (actuación paracrina). Cada una de estas sustancias actúa sobre receptores específicos localizados en la membrana de la célula parietal, que están asociados a proteínas G. Existen distintos sinergismos entre las acciones de la histamina, la acetilcolina y la gastrina. Además de estos tres secretagogos, existen otros mediadores como la somatostatina y las prostaglandinas encargados de frenar la producción de H^+.

En todos los casos el paso final en el proceso de secreción ácida exige la activación de una H^+/K^+-ATPasa. Esta enzima intercambia H^+ por K^+ en una proporción de 1:1. Contiene dos subunidades: α, donde actúan los inhibidores de la bomba de protones, y β. En condiciones basales, la H^+/K^+-ATPasa se sitúa en las membranas de las tubulovesículas situadas en el citoplasma celular; como estas vesículas no contienen K^+ ni su membrana es permeable a este, la enzima no es funcionante. Cuando se estimula la célula parietal, la membrana de las tubulovesículas pasa a integrarse en la membrana canalicular localizada en la porción apical de la célula. Con ello parte de la estructura molecular de la enzima se ve expuesta a los iones K^+ del medio extracelular lo cual, unido a un incremento asociado en la permeabilidad de la membrana a este ión, activa a la H^+/K^+-ATPasa que comienza a secretar protones.

2. *Helicobacter pylori*

La colonización por este microorganismo de la mucosa gástrica está relacionada con el desarrollo de gastritis y con la etiopatogenia de la úlcera péptica y el cáncer gástrico. No todos los infectados desarrollan procesos gastroduodenales clínicamente relevantes, pero la bacteria está presente en el 90-100% de los pacientes con gastritis crónica activa, en el 90-95% de los afectados de úlcera duodenal y en el 60-70% de los sujetos con úlcera gástrica, si bien estas últimas cifras aumentan de forma importante al descartar a los consumidores de AINE. La erradicación previene las recidivas ulcerosas, que pasan de valores cercanos al 80% anual en sujetos positivos a *H. pylori* hasta menos del 5% cuando no hay presencia del germen.

3. Posibilidades de actuación farmacológica

El tratamiento de las lesiones mucosas está centrado en la inhibición de la producción del ácido clorhídrico con los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Por su inferior capacidad inhibidora, las indicaciones de los antagonistas H_2 son ahora muy limitadas, mientras que otras posibilidades representadas por los anticolinérgicos selectivos M_1 (pirenzepina y telenzepina) o los antagonistas de gastrina (proglumida, loxiglumida, benzotrip) no tienen relevancia clínica. Aunque por su mecanismo de acción representan una alternativa a los IBP, los protectores de la mucosa tienen un papel secundario.

En función de los mecanismos, la acción farmacológica se clasifica de la siguiente manera:

a) *Inhibidores de la secreción ácida:* IBP, antihistamínicos H_2.
b) *Neutralizantes de la secreción ácida:* antiácidos.
c) *Protectores de la mucosa:* sales de bismuto coloidal, sucralfato, análogos de las prostaglandinas,
d) *Tratamiento erradicador de* H. pylori.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

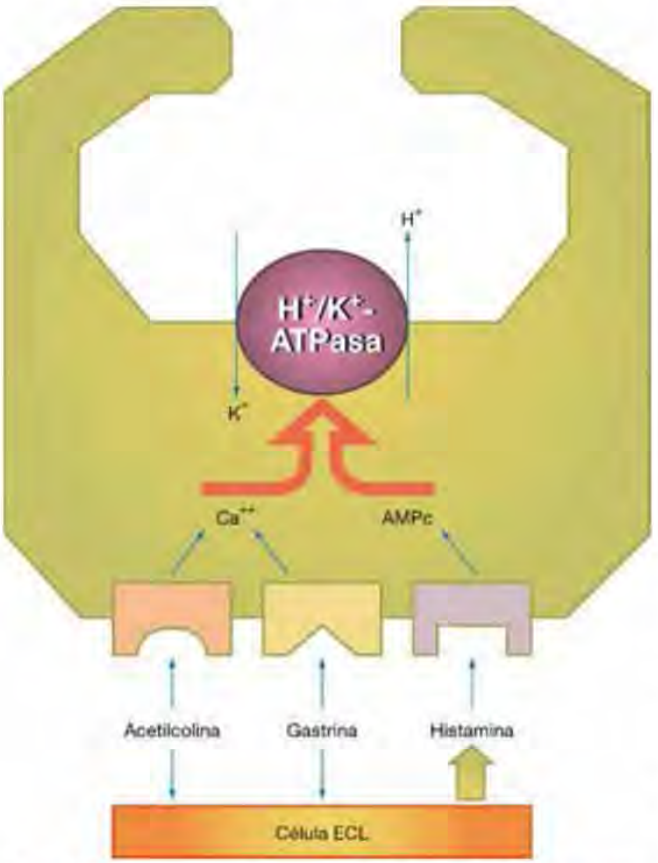


Figura 44-1 Mecanismos de secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago. ECL: *enterochromaffin-like*.

B. Inhibidores de la bomba de protones

Son los antisecretores más utilizados por su mayor eficacia (consiguen con facilidad valores de pH intragástrico por encima de 4) y por carecer de efectos adversos de importancia. Actúan selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la H^+/K^+-ATPasa o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+, por lo cual, y en contraste con los antagonistas H_2, la capacidad inhibidora de los IBP es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Los compuestos más utilizados son **omeprazol, lansoprazol, pantoprazol** (en forma de sal sódica), **rabeprazol** y **esomeprazol** (isómero óptico del omeprazol). Para mejorar su farmacocinética, se han desarrollado el dexlansoprazol (derivado del lansoprazol) y una sal magnésica del pantoprazol, aún no comercializados en España. Aunque es un grupo bastante homogéneo, existen diferencias entre ellos en la potencia de sus acciones o aspectos de su farmacocinética.

1. Acciones farmacológicas

Los IBP son bases débiles (pKa entre 3,8 y 4,5) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanzan la célula parietal de la mucosa. En valores de pH fisiológicos, sus moléculas atraviesan bien las membranas biológicas. Sin embargo, cuando entran en contacto con un medio ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipofílica y quedan atrapados en la luz canalicular, al no poder traspasar la membrana celular. Los IBP son profármacos, ya que por sí mismos no interaccionan con la bomba de protones, sino que el medio ácido convierte su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (el derivado sulfonamida), que forma rápidamente enlaces covalentes, mediante uniones disulfuro, con residuos cisteína de la subunidad α de la H^+/K^+-ATPasa localizada en la interfase entre el citoplasma y el canalículo secretor (figs. 44-2 y 44-3). Los distintos IBP coinciden en puntos de unión a determinadas cisteínas y difieren en otras, pero la capacidad para inhibir la actividad de la enzima se relaciona principalmente con su unión a la cisteína 813, que une los segmentos transmembrana 5 y 6, originando el denominado *complejo inhibidor*.

Aunque se desconoce la repercusión funcional de las fijaciones adicionales, el pantoprazol, el omeprazol y el esomeprazol se unen a la cisteína 822, adyacente a la anterior, y el omeprazol y el esomeprazol también a la situada en el lugar 892, en el bucle que une los segmentos transmembrana 7 y 8; el lansoprazol reproduce la unión del anterior y, además, se fija a la situada en el lugar 321 al final luminal del segmento 3; al igual que rabeprazol, que también se une a la 892.

Las diferencias en la velocidad con la que inhiben la secreción ácida están directamente relacionadas con su mayor o menor estabilidad en un medio ácido, lo que es, a su vez, consecuencia de las variaciones en los valores de pKa. El compuesto más estable, el pantoprazol, se convierte más lentamente en su derivado sulfonamida y, por tanto, es el que induce más lentamente una inhibición de la producción ácida. Por el contrario, el rabeprazol, el menos estable, es rápidamente protonizado e inhibe de forma más temprana la actividad enzimática. El omeprazol y el lansoprazol se encuentran en una situación intermedia y con valores equivalentes. El esomeprazol tiene una pKa similar a la del omeprazol, pero sus características farmacocinéticas lo convierten en uno de los compuestos más rápidos.

La inhibición de la H^+/K^+-ATPasa por un IBP se puede considerar como un proceso irreversible y no competitivo, que, una vez instaurado, no necesita para mantenerse una concentración plasmática sostenida del fármaco. La duración del efecto antisecretor es máxima durante las primeras 4 a 6 h, pero se mantiene una reducción significativa de la capacidad de secreción de ácido incluso 24 h después de la administración de una única dosis. Esto se justifica porque la única forma que tiene la célula parietal de restaurar su capacidad secretora es sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dado que



IBP	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeoprazol (isómero R)	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
Lansoprazol	—	—	$-OCH_2CF_3$	$-CH_3$
Pantoprazol	$-OCF_2H$	—	$-OCH_3$	$-OCH_3$
Rabeprazol	—	—	$-O(CH_2)_3-OCH_3$	$-CH_3$
Esomeprazol (isómero S)	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$

Figura 44-2 Estructura de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y modificaciones inducidas por el ácido.

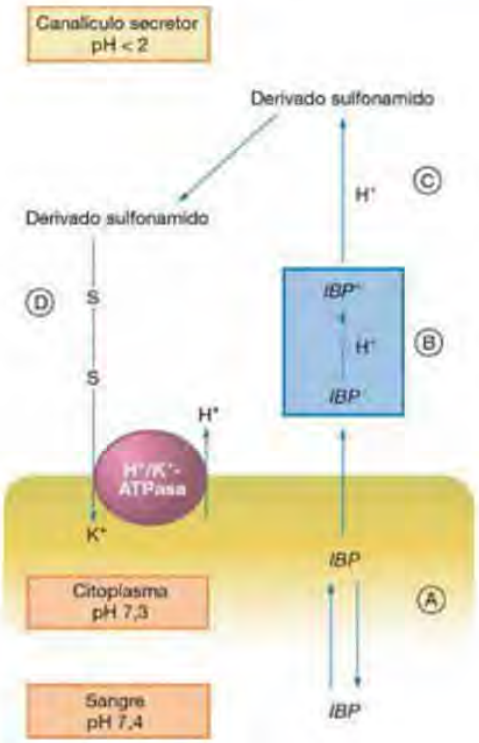


Figura 44-3 Mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la secreción de ácido por la célula parietal. La molécula de IBP alcanza la célula parietal transportada por la sangre, difunde al citoplasma **(A)** y, en el medio ácido del canalículo secretor, se protoniza **(B),** por lo cual pierde su capacidad para traspasar las barreras biológicas y queda atrapada. A continuación, y por la acción de este mismo medio ácido, su estructura química se modifica, convirtiéndose en el derivado sulfonamida **(C).** Este compuesto tetracíclico reacciona rápidamente mediante enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo del sector luminal de la H^+/K^+-ATPasa, formando el denominado complejo inhibidor **(D).**

la $t_{1/2}$ de la H^+/K^+-ATPasa humana es superior a 18 h, esta necesidad de génesis enzimática *de novo* determina una larga duración del efecto inhibidor sobre la producción de H^+. Cuando se interrumpe el tratamiento, se necesitan más de 3 días para recuperar valores normales de producción ácida, y no se han descrito casos de *rebote* de la secreción ácida. Existe una gran variabilidad interindividual en la efectividad antisecretora de los IBP, especialmente cuando se emplean dosis bajas. Con dosis altas (p. ej., 40 mg de omeprazol o superiores), incluso tras administración única se consiguen niveles mayores de inhibición ácida y se restringe mucho la variabilidad individual. Con todo, se debe destacar que no existe aclorhidria tras dosis habituales de IBP.

Cuando la célula parietal no está secretando ácido, el IBP ni se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo, por lo que no actúa sobre la H^+/K^+-ATPasa en reposo, que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo, sino fuera del alcance del derivado sulfonamida en el interior de vesículas citoplasmáticas. Por último, incluso con niveles máximos de producción ácida no están activadas simultáneamente todas las células parietales y, como la semivida plasmática de los IBP es reducida, las enzimas no afectadas pueden ser reclutadas más tarde, siendo responsables del remanente de secreción existente tras administrar los IBP. Para obtener niveles de inhibición cercanos al 100% son necesarias dosis muy altas, preferentemente de los fármacos más modernos (rabeprazol y esomeprazol), asociadas a intervalos de dosificación breves o, mejor, su perfusión continua intravenosa. El uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor reduce la efectividad de los IBP al mantener a la célula parietal en un estado de reposo y a la enzima fuera del alcance de los IBP activados.

2. Características farmacocinéticas

Se administran preferentemente por vía oral, en forma de cápsulas que contienen gránulos (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) o tabletas (pantoprazol y rabeprazol) con cubierta entérica, para prevenir su ionización por el medio ácido gástrico y favorecer su absorción en el duodeno. Existen formas tamponadas de liberación de omeprazol, no comercializadas en España, y preparados para la administración intravenosa de omeprazol, esomeprazol y pantoprazol.

Las características farmacocinéticas se describen en la tabla 44-1. Como consecuencia de su particular mecanismo de acción, el nivel de inhibición ácida producido no se correlaciona con la concentración plasmática del IBP en un momento dado, pero sí con el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. La administración de alimentos retrasa la absorción y disminuye el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. Como su biodisponibilidad inicial es reducida, su efecto máximo no se alcanza con la primera dosis, sino tras 5-7 días de administraciones repetidas. La razón de este efecto gradual no está clara, y se sugiere que se inutilizan enzimas previamente respetadas que, conforme se inhibe la secreción tras las primeras dosis, disminuiría la degradación gástrica de dosis sucesivas, o que se reduce el metabolismo de primer paso. Se unen a proteínas plasmáticas en más del 90%, sobre todo albúmina y glucoproteína α_1-ácida, por lo que su V_d es escaso (0,3-0,4 L/kg). Pueden atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria.

Con la excepción del rabeprazol, que tiene un importante componente no enzimático, se metabolizan rápidamente en el hígado por CYP450, dando lugar a diversos metabolitos. La vía de la isoenzima CYP2C19 es más utilizada que la del CYP3A4 y, además, muestran cinéticas diferentes. La $t_{1/2}$ de eliminación plasmática de los IBP es de aproximadamente 1 h. Se excretan principalmente por vía renal (aproximadamente un 80% de la dosis administrada), y el resto por bilis, con excepción del lansoprazol, donde esta última vía es mayoritaria.

Todos los IBP se eliminan rápidamente y es difícil que alcancen concentraciones plasmáticas tóxicas, incluso en circunstancias en las que su aclaramiento está reducido. Existe un pequeño porcentaje de sujetos (1% en la población de raza negra, 3-6% en la caucásica y 15 a 23% en la chino-coreano-japonesa)

Tabla 44-1 Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración, durante aproximadamente 1 semana, en cápsulas o comprimidos con cubierta entérica, de una dosis diaria de omeprazol, 20 mg; lansoprazol, 30 mg; pantoprazol, 40 mg; rabeprazol, 20 mg, y esomeprazol, 40 mg

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
PKa	4,06	3,83	3,83	4,53	4,06
Biodisponibilidad (%)	65	80-91	77	52	89
$T_{máx}$ (h)	1,25	1,5	2,7	4	1-3,5
$T_{1/2}$ (h)	0,5-1,0	0,9-1,6	0,9-1,9	1-2	1,25
Unión a proteínas (%)	97	97	98	96	97
Excreción renal (%)	77	33	80	90	80

que son metabolizadores lentos y en los que puede llegar a triplicarse la $t_{1/2}$ plasmática, y a multiplicarse por 10 la curva concentración plasmática-tiempo. Aunque existen pequeñas diferencias (omeprazol > lansoprazol ≥ esomeprazol > pantoprazol > rabeprazol), con las dosis habituales la capacidad metabólica remanente es suficiente para impedir una acumulación excesiva de IBP y, por su poca toxicidad, no es necesario reducir las dosis. En ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática, su velocidad de eliminación está solo ligeramente alargada y, salvo en las condiciones más graves, utilizando dosis convencionales tampoco se requiere modificar la dosificación del IBP.

3. Reacciones adversas

Las manifestaciones agudas descritas más frecuentemente son de intensidad leve, transitorias y con escasa repercusión clínica: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mareo, cefalea y erupción cutánea. En general, no obligan a modificar la pauta de dosificación.

El tratamiento prolongado con IBP eleva de forma mantenida las concentraciones séricas de gastrina, consecuencia de la inhibición ácida gástrica, pues aparece también con los antagonistas H_2 o tras vagotomía.

Aunque revierte al cesar el tratamiento, inicialmente se correlacionó esta hipergastrinemia con algunos casos de hiperplasia o redistribución de células enterocromafines en modelos animales. Sin embargo, los resultados clínicos acumulados tras décadas de uso masivo de los IBP le atribuyen un escaso significado clínico, aunque sí parece que exista un aumento en la aparición de pólipos no malignos, y no es este un motivo de reserva importante para, si es necesario, el tratamiento continuado con IBP durante períodos prolongados.

El uso prolongado de IBP se vinculó inicialmente con un aumento de la extensión de la gastritis por *H. pylori*, pero esta evolución no se ha confirmado. Sin embargo, estudios recientes han relacionado los antisecretores (tanto IBP como antagonistas H_2) con un incremento en la susceptibilidad a infecciones entéricas (en particular por *Clostridium difficile, Salmonella, Campylobacter jejuni, Escherichia coli, Clostridium difficile, Vibrio cholerae* y *Listeria*), o en el tracto respiratorio (la neumonía por aspiración). Con todo, estas infecciones tienen baja prevalencia en términos absolutos, su control farmacológico es relativamente sencillo y se vincula a la administración de pautas largas de tratamiento en pacientes de edad avanzada y lactantes. Se han detectado algunos casos de hipomagnesemia tras el uso prolongado de IBP.

Los IBP no inducen teratogenia, por lo cual, y con la necesaria prudencia, se permite su uso durante la gestación, sobre todo en el tercer trimestre, cuando la pirosis del embarazo es más evidente. Sin embargo, no son recomendables durante la lactancia. Aún se desconoce si se eliminan y cuánto con la leche humana, y, aunque sin inducir alteraciones de relevancia, se han asociado con un menor aumento de peso en el neonato, por lo que se recomienda buscar otras alternativas.

4. Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El incremento del pH intragástrico producido por los IBP modifica la absorción de otros fármacos. En algunos casos la reduce, como ocurre con el ketoconazol, la tiroxina, el calcio, las sales de hierro o los antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. Se han descrito episodios de déficit de vitamina B_{12} atribuido a que la inhibición ácida dificulta la capacidad de la pepsina para romper la unión entre las proteínas y esta vitamina, que, por tanto, se absorbe menos; o bien el sobrecrecimiento bacteriano secundario a una inhibición mantenida del ClH incrementa su consumo intestinal. Sin embargo, salvo problemas específicos concomitantes, dada la magnitud de los depósitos de vitamina B_{12} existentes en el organismo, se necesitarían tratamientos muy prolongados para que este déficit se manifestara y, además, es fácilmente prevenible, porque no interfiere la absorción de la vitamina B_{12} contenida en los preparados vitamínicos. En el caso del calcio, el aumento de pH puede reducir la solubilidad y posterior absorción de sales de este ión y, aunque es motivo de controversia, se ha vinculando a un eventual desarrollo de osteoporosis.

El efecto de los IBP incrementa la absorción de digoxina, nifedipino, ácido acetilsalicílico y furosemida. La interacción con claritromicina aumenta el área bajo la curva del IBP, originando una potencial sinergia beneficiosa para la terapia erradicadora; de hecho, el papel de los IBP en las pautas erradicadoras de *H. pylori* está basado en una interacción farmacocinética, ya que los IBP no tienen acción bactericida, pero reducen la degradación de los antibióticos por el ácido y permiten que estos actúen durante más tiempo sobre el germen.

Interfieren el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, benzodiazepinas y fenitoína, aunque con una frecuencia baja. Por su interacción con CYP2A19 pueden inhibir parcialmente el metabolismo del clopidogrel y elevar su concentración, pero no se ha comprobado un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se exponen en el apartado I, F.

C. Antihistamínicos H_2

Fueron los primeros antisecretores potentes, y gozan aún de gran prestigio por su eficacia y carencia de efectos adversos. Sin embargo, en la actualidad son considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. No logran niveles mantenidos de pH intragástrico superiores a 4, y han sido sobrepasados por los IBP por su mayor eficacia antisecretora y por tener una acción más predecible en todas las formas de ERGE. Los compuestos más utilizados son **cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina** y **roxatidina** (fig. 44-4).

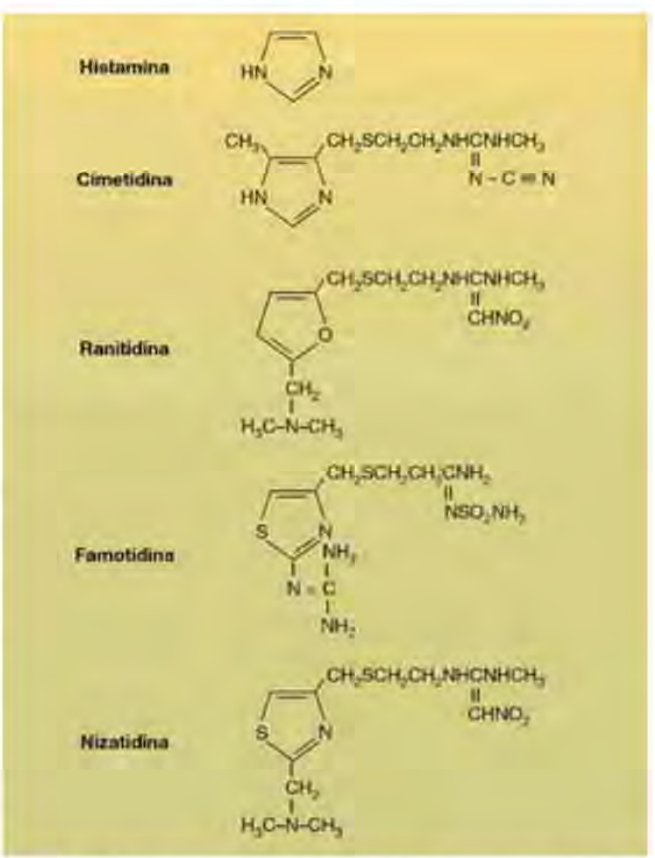


Figura 44-4 Fórmulas de la histamina y de los antagonistas H_2 más empleados.

Tabla 44-2 Características farmacológicas de los principales antagonistas H_2

	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina
Potencia antisecretora	1	4-10	40-50	4-10
Dosis con potencia antisecretora equivalente (miligramos por vía oral)	600-800	150	20	150
Dosis plena habitual (miligramos por vía oral)	800-1.200	300	20-40	300
Biodisponibilidad (%)	30-80	39-88	40-50	
$T_{máx}$ (h)	1-2	1-3	1-3,5	1-3
Volumen de distribución (L/kg)	0,8-2,1	1,2-1,9	1,1-1,4	0,8-1,5
Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas	13-25	15	15-20	30-35
Aclaramiento renal (mL/min)	293-486	489-512	304	500
Semivida (h)	1,5-2,3	1,6-2,4	2,5-4	

1. Acciones sobre la secreción ácida

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H_2 (v. fig. 44-1), disminuyendo la producción de ácido en relación estricta con la dosis y las concentraciones plasmáticas, siendo particularmente efectivos sobre la secreción nocturna. La potencia antisecretora difiere entre los diversos fármacos, pero no implica cambios en su efectividad, limitándose a condicionar variaciones en las dosis (tabla 44-2). Una vez logrado el máximo efecto inhibidor, el aumento de la dosis no consigue mayor reducción en la producción de ácido, pero sí un incremento en la duración de sus efectos.

2. Características farmacocinéticas

Los detalles particulares de cada compuesto se indican en la tabla 44-2. En conjunto, su absorción es buena por vía oral y las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 1-3 h después. La administración durante las comidas no reduce su absorción, pero la ingesta concomitante de antiácidos o sucralfato disminuye su biodisponibilidad entre el 10 y el 30%. Se unen poco a proteínas plasmáticas, y tienen una $t_{1/2}$ de eliminación muy similar. Atraviesan bien las diversas barreras orgánicas, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo, la circulación fetal y la leche materna. Con la excepción de la nizatidina, y en menor medida la famotidina, el metabolismo hepático constituye su principal vía de eliminación suministrados por vía oral. Estos valores de aclaramiento hepático se reducen (representando solo entre el 20 y el 40%) si se administran por vía intravenosa, ejerciendo entonces la excreción renal el papel protagonista. En la insuficiencia renal, su $t_{1/2}$ se prolonga entre 2 y 10 veces, por lo que se recomienda una disminución de la dosis (tabla 44-3).

Tabla 44-3 Recomendaciones para ajustar las dosis de antagonistas H_2 en pacientes con trastornos renales

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (L/min)	Dosis (mg/día)
Cimetidina	30-75	800
	15-30	600
	5-15	400
Famotidina	>50	40
	20-50	20
	<20	20[a]
Nizatidina	>50	300
	20-50	150
	<20	150[a]
Ranitidina	>30	300
	<30	150

[a]En días alternos.

3. Reacciones adversas e interacciones

Son muy reducidas en número e importancia. Tras tratamientos prologados existen casos donde se desarrolla tolerancia a los antagonistas H_2, disminuyendo su efectividad antisecretora, aunque sin gran trascendencia clínica. Por otro lado, la interrupción súbita de esta medicación, tras pautas superiores a 4 semanas, induce cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo nocturna. Se ha justificado por la existencia de una sensibilización tanto de los receptores H_2 como de los mecanismos estimulantes de la secreción ácida, especialmente la gastrina.

Como grupo, muestran algunos efectos sobre el sistema nervioso central, lo que probablemente refleja su interacción con receptores H_1 o H_2 cerebrales. Las manifestaciones más frecuentes son cefalea, delirio, psicosis, confusión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, irritabilidad, agitación u otros cambios en el estado mental.

En el curso de tratamientos prolongados, sobre todo con cimetidina, se aprecia una acción antiandrógena caracterizada por ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones en la libido e impotencia. La administración intravenosa rápida de cimetidina y ranitidina va acompañada de hiperprolactinemia; sin embargo, este incremento es transitorio y no ocurre si la administración se realiza por vía oral o con el uso de famotidina y nizatidina.

D. Antiácidos

Esta clásica familia farmacológica incluye un amplio grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, y base de su acción terapéutica, es neutralizar al ácido clorhídrico en la luz gástrica (tabla 44-4). Su acción requiere la presencia permanente del compuesto en el estómago, de ahí que el efecto de una sola dosis sea pasajero y dependa de la velocidad del vaciado gástrico. Tomados en ayunas, el efecto dura 15-20 min, pero administrados 1 h después de las comidas llega a durar 3-4 h. En cualquier caso, su efecto es muy fugaz, lo que obliga a una administración con dosis elevadas y repetidas que, en algunos casos, podría condicionar reacciones

Tabla 44-4 Capacidad de neutralización, pH y capacidad adsorbente de sales biliares mostrada por distintos antiácidos

Producto	mEq/g	pH	Capacidad adsorbente de sales biliares a pH = 3
Bicarbonato sódico	12	8,1	100 ± 1
Carbonato de bismuto	5	8,5	—
Carbonato sódico	20	9,4	98 ± 5
Hidróxido de aluminio	39	8,5	97 ± 1
Hidróxido de magnesio	34	10,4	99 ± 1

adversas de cierta importancia. Por ello, unido a la eficacia de los modernos antisecretores, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, aunque mantienen todavía un uso popular muy importante.

Desde un punto de vista químico se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (magnesio y aluminio en especial), y las sales de ciertos cationes comunes. Sin embargo, su clasificación más habitual se apoya en criterios farmacocinéticos y clínicos, que derivarán en la inducción o no de efectos sistémicos por el grado de absorción gastrointestinal y las posibles alteraciones sistémicas derivadas de este hecho. De acuerdo con ello, se distinguen: *a)* los absorbibles o sistémicos (bicarbonato sódico y carbonato cálcico), y *b)* los no absorbibles (hidróxido de aluminio y los compuestos de magnesio). Para minimizar los efectos generales se recomienda la utilización exclusiva de los últimos comentados, y solo esporádicamente o en situaciones muy breves los sistémicos. La mayor potencia y mejor aplicabilidad de las suspensiones condicionan su preferencia por el clínico. En España figuran entre los antiácidos más prescritos el **magaldrato,** que es un sulfato magnésico-alumínico en forma de gel y, por lo tanto, insoluble en agua, estructurado en un reticulado en capas superpuestas que, aunque posee características diferenciales, tradicionalmente se incluye dentro de los antiácidos, y el **almagato,** que es un hidróxido doble magnésico-alumínico que, además, tiene un cierto efecto laxante.

La incidencia de los efectos adversos inducidos por antiácidos es reducida, lo que explica su libre dispensación. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal son los más habituales, destacando la acción astringente cuando el componente mayoritario es aluminio, y el efecto laxante cuando predominan los compuestos de magnesio, por lo que la mayoría de los preparados comerciales intentan prevenir estas acciones combinando ambos. Si, aun así, persiste, la manifestación de cualquiera de estos trastornos se puede obviar intercalando en la medicación dosis individuales del componente con el efecto contrario.

El hoy infrecuente *síndrome de leche y alcalinos* (hipercalcemia, alcalosis y elevación de creatinina sérica por insuficiencia renal crónica) puede aparecer tras la ingesta crónica de preparados que contengan calcio o bicarbonato, así como una sobrecarga sódica. La depleción de fósforo debida a la capacidad adsorbente del hidróxido de aluminio sobre los fosfatos es rara y puede soslayarse añadiendo a la dieta suplementos de fosfatos.

Al ocasionar cambios en el pH intragástrico, los antiácidos podrían determinar modificaciones en la absorción y en la biodisponibilidad de un gran número de sustancias. Aunque la trascendencia clínica de estas modificaciones es escasa, se debe evitar su administración con aquellos fármacos que tengan un estrecho rango terapéutico.

E. Protectores de la mucosa

Estos fármacos se muestran inferiores a los modernos IBP, tanto en términos de eficacia como en el control de la sintomatología dolorosa que acompaña los procesos ulcerativos digestivos, por lo que son poco empleados.

1. Sales de bismuto coloidal

El **dicitrato tripotásico de bismuto** (fig. 44-5) es la única sal comercializada en España como protector de la mucosa. Es una molécula con escaso poder antiácido que, en agua, forma una disolución coloidal. En presencia del medio ácido de la luz gástrica, se quela a los aminoácidos y glucoproteínas del nicho ulceroso, por los que tiene gran afinidad. Forma un coágulo blanquecino insoluble que se une tenazmente a la superficie ulcerada, generando una barrera que evita la actuación de los distintos agentes agresivos.

Otras acciones que contribuyen a su acción protectora son: tiene capacidad para incrementar la síntesis de prostaglandinas por la mucosa gástrica, aumenta la producción de bicarbonato, muestra actividad antipéptica, se une a las sales biliares, y, finalmente, ejerce una modesta actividad antibacteriana frente a *H. pylori,* pudiendo erradicarlo hasta en un 10% de los casos. Existe otro preparado que combina citrato de bismuto con tetraciclina y metronidazol diseñado específicamente para el tratamiento de erradicación de *H. pylori.*

Con la dosificación recomendada son muy escasos los efectos secundarios, que se limitan de forma casi exclusiva al oscurecimiento de las heces y la lengua. La encefalopatía tóxica por bismuto, descrita cuando se ingieren otros compuestos del metal a dosis elevadas (hasta 20 g de bismuto por día), es una posibilidad muy remota y no se ha descrito ningún caso de toxicidad humana, puesto que solo una pequeña parte del bismuto administrado es absorbida (entre el 1 y el 2%); la mayor parte se elimina con las heces. En sangre circula unido a proteínas y su concentración plasmática oscila entre 10 y 20 μg/L, muy por debajo de los valores tóxicos mínimos que se sitúan en 100 mg/L. No obstante, conviene emplear este fármaco con precaución y no usarlo de manera prolongada (más de 8 semanas) en pacientes con insuficiencia renal o durante el embarazo.

2. Sucralfato

Es un complejo formado por fructofuranosil piranósido con ocho radicales hidrógeno sulfato de aluminio (v. fig. 44-5). Tras su ingestión oral y en contacto con un pH gástrico bajo, se polimeriza y origina una pasta pegajosa cargada negativamente, que se adhiere de modo selectivo a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso,

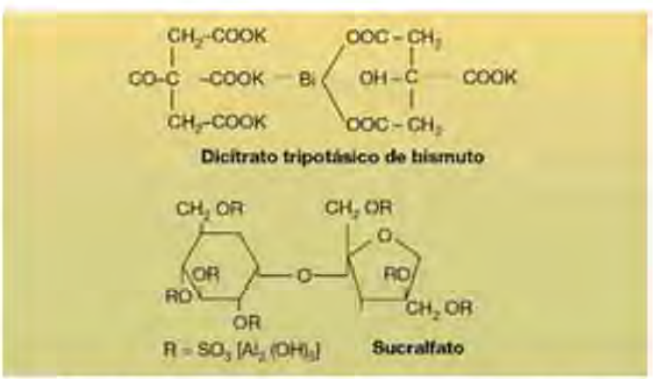


Figura 44-5 Fórmulas estructurales del dicitrato tripotásico de bismuto y del sucralfato.

con carga positiva, formando una barrera protectora sobre la zona lesionada.

Además, parece inducir otros efectos protectores sobre la mucosa, como su capacidad para quelar la bilis, disminuir la absorción de ácidos biliares, ejercer un efecto trófico, incrementar el flujo sanguíneo, facilitar la acumulación de factores de crecimiento, activar los macrófagos y la formación de tejido de granulación en las zonas lesionadas, incrementar factores defensivos, como el NO y prostaglandinas, y estimular la secreción de bicarbonato y moco.

Con una pauta convencional, la mayor parte del fármaco permanece en la luz gastrointestinal, donde ejerce el efecto barrera descrito durante 5 h aproximadamente, excretándose con las heces. Solo se absorbe el 3-5% de la dosis, que se elimina por la orina sin ser modificado.

Se tolera muy bien; menos del 4% de los pacientes describen reacciones adversas y son muy pocos los casos en los que es necesario interrumpir el tratamiento. La manifestación más frecuente es el estreñimiento, aunque pueden aparecer otros síntomas inespecíficos, como sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales difusas, vértigo y erupciones cutáneas. Se ha descrito excepcionalmente la posibilidad de un bezoar gástrico o de hipofosfatemia. En pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis, las concentraciones plasmáticas de aluminio se incrementan en forma dependiente de la dosis, y se han descrito varios casos de intoxicación por aluminio. El tratamiento con sucralfato obliga a reajustar la dosis de muchos fármacos al modificar su absorción y biodisponibilidad, entre otros: ciprofloxacino, norfloxacino, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina, aminofilina, vitaminas liposolubles, tetraciclinas o warfarina.

3. Análogos de las prostaglandinas

Las prostaglandinas más importantes a nivel gástrico son las PGE_1, PGE_2 y la prostaciclina (PGI_2), porque desempeñan un importante papel en la defensa mucosa, como se evidencia por la elevada incidencia de lesiones mucosas gastrointestinales que acompañan a la inhibición de la ciclooxigenasa por los AINE (v. cap. 23). En el territorio mucoso actúan como vasodilatadores, incrementan la producción de mucosidad y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular tras una agresión. Los compuestos naturales, aun administrados en dosis farmacológicas, muestran una gran brevedad en sus efectos, por lo que se ha desarrollado una serie de análogos sintéticos con mayor duración de acción. El **misoprostol** es un derivado de la PGE_1. Tras su administración oral se absorbe con rapidez y se desesterifica en su ácido libre, que es el responsable de su actuación terapéutica. Su semivida es de 20-40 min, y se excreta, sobre todo, por la orina. Existen también otros análogos de la PGE_1 (rioprostilo) o de la PGE_2 (arbaprostilo, emprostilo, trimoprostilo), no disponibles en España. Su principal aplicación terapéutica es la profilaxis de la gastropatía por AINE, aunque, por sus efectos adversos, se consideran de segunda elección tras los IBP.

Las reacciones adversas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. El inicio del tratamiento suele acompañarse de movimientos intestinales descoordinados, que habitualmente no progresan y hacen innecesario su tratamiento. La incidencia de diarrea varía, según la dosis, entre el 4 y el 38%. La intensidad es dependiente de la dosis y se debe al incremento de la motilidad gastrointestinal y de la secreción intestinal de fluidos y electrólitos. Su incidencia disminuye con la administración del fármaco tras las comidas y evitando el tratamiento simultáneo con antiácidos que contengan magnesio. Puede inducir también calambres abdominales y contracción uterina, con posibilidad de abortos; por ello, no deben ser empleados en gestantes y deben extremarse las precauciones en mujeres en edad fértil. A las dosis recomendadas, y administrados por vía oral, no modifican la presión arterial ni la frecuencia cardíaca.

F. Aplicaciones terapéuticas

1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Los IBP son los fármacos de elección, tanto en su fase aguda (tratamiento a corto plazo) como en la prevención de su recidiva (tratamiento de mantenimiento a largo plazo). A dosis convencionales consiguen los resultados más efectivos y rápidos, cualquiera que sea la variable analizada (remisión de síntomas, curación de esofagitis, control de recidiva). A las dosis recomendadas (tabla 44-5), todos los IBP tienen una eficacia similar en la condición que cursa con esofagitis (remisión rápida de los síntomas y tasas globales de curación de la esofagitis a las 8 semanas del 80-90%), salvo esomeprazol, que se ha mostrado ligeramente superior, especialmente en las formas más graves. Es aconsejable administrarlos 15-30 min antes de una comida, por lo común en el desayuno, pero administrados antes de la del mediodía o de la merienda inhiben mejor la secreción ácida nocturna. Se recomienda una dosis alta del IBP (habitualmente, del doble o más de la convencional) en las siguientes circunstancias: *a)* formas graves o complicadas; *b)* si se produce mala respuesta a la dosis convencional; *c)* cuando el IBP se indica como ensayo terapéutico con criterio diagnóstico (prueba del IBP), y *d)* en el control de las manifestaciones extraesofágicas (dolor torácico, asma relacionada con reflujo, laringitis, etc.).

Tabla 44-5 Dosis (mg totales/día) de los inhibidores de la bomba de protones recomendadas en las diferentes indicaciones

	Omeprazol	Lansoprazol	Pansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	10-20-40[a]	15-30	20-40-80[a]	10-20	20-40[b]
Erradicación de *H. pylori*[b]	40 (20 × 2)[c]	60 (30 × 2)[c]	80 (40 × 2)[c]	40 (20 × 2)[c]	40 (20 × 2)[c]
Gastroprotección frente a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	20	30	20		20
Dispepsia no ulcerosa	10-20[d]	15-30[d]			20[d]
Síndrome de Zollinger-Ellison	60-120	60-120	80-160[a]	60-120	80-160

[a]Se puede utilizar vía i.v. en las mismas dosis.
[b]Asociado a antibióticos (v. tabla 45-6).
[c]La dosis total se fracciona en dos tomas.
[d]Indicación no autorizada en España.

En estos casos es aconsejable fraccionar la dosis total para ser administrada en dos tomas, y la duración del tratamiento se establece según la gravedad de la enfermedad, variando entre límites tan amplios como 4-12 semanas para la mayoría de los casos, o llegando incluso a 6 meses para el control de las manifestaciones extraesofágicas, pues en ellas la respuesta terapéutica es particularmente lenta. Para mantener la remisión de la enfermedad por reflujo se emplea un tratamiento descendente intentando individualizar la dosis de IBP a lo mínimo necesario. En caso de esofagitis o manifestaciones extraesofágicas importantes, se precisará la administración diaria del IBP (tratamiento de mantenimiento convencional), ajustando la dosis a lo necesario, que varía entre la convencional, la mitad, o el doble o más. En cambio, en los pacientes con enfermedad no erosiva puede ser suficiente la administración intermitente del IBP, a demanda según el propio paciente observe síntomas o prevea su aparición.

La efectividad del tratamiento con IBP es alta, pero no absoluta. Existe un grupo pequeño de pacientes resistentes que siguen presentando síntomas y/o esofagitis después de 12 semanas de tratamiento adecuado con IBP. En tales casos, se debe comprobar que el tratamiento se cumple, que la administración es correcta, y que no existen factores que puedan favorecer o agravar el reflujo, en especial el nocturno (malos hábitos de vida y alimentación, consumo de fármacos, en especial AINE, etc.).

2. Erradicación de *Helicobacter pylori*

Dado el papel primordial de la infección por *H. pylori*, su erradicación es el tratamiento etiológico principal tanto para el control de las úlceras gastroduodenales, como para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica o la gastropatía por AINE. En las tablas 44-5 y 44-6 se recogen las dosis y características de los diferentes tratamientos erradicadores. *H. pylori* muestra una elevada susceptibilidad *in vitro* a gran número de antimicrobianos. Sin embargo, la eficacia *in vivo* de estos agentes es baja y el uso de antibióticos en régimen de monoterapia se abandonó porque ninguno logra una tasa de erradicación superior al 25%. La combinación de dos agentes conseguía niveles superiores, pero sin sobrepasar el 50% por término medio. La mayor contribución de los IBP estriba en lograr valores de pH intragástrico superiores a 5 que permiten alcanzar en la vecindad del epitelio gástrico las concentraciones de antibiótico requeridas para su correcta acción bactericida. La pauta más frecuente combina durante 1 semana un **IBP** con **claritromicina y amoxicilina** (o con **metronidazol**, en caso de alergia a penicilinas), logrando tasas de erradicación de entre el 80 y el 85%, y tasas de cicatrización cercanas al 100%, independientemente de que las úlceras sean duodenales o gástricas.

Inicialmente se recomendaron períodos de tratamiento más largos, que, aunque logran elevar sobre un 5% la tasa de erradicación, no están hoy recomendados, basándose en estudios de coste-efectividad, y solo se utilizan para tratar H. pylori en pacientes con dispepsia funcional. Una vez finalizado el tratamiento erradicador, el tratamiento antisecretor con un IBP (p. ej., entre 4 y 8 semanas más) solo se recomienda cuando hay evidencia de úlceras gástricas grandes (>1 cm). En las dosis adecuadas no existen diferencias significativas entre los distintos IBP. Aunque se han obtenido buenos resultados al sustituir la amoxicilina por un nitroimidazol, su uso está penalizado en nuestro entorno por la elevada tasa de resistencias. El tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples. Cuando estas fracasan, se recomienda como pauta de rescate la administración durante 7 días de un IBP, subcitrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol. Aunque eficaz (el 80% de tasa erradicadora media), este régimen terapéutico se acompaña de una incidencia de efectos adversos superior al 30%, y resulta incómodo por el elevado número de tabletas que se deben ingerir, lo que facilita el incumplimiento del paciente.

En caso de persistir el fracaso tras dos tratamientos erradicadores, se aconseja realizar un cultivo y antibiograma para seleccionar la combinación antibiótica más adecuada. Sin embargo, resulta también válido obviar el cultivo bacteriano e introducir un nuevo tratamiento empírico que, asumiendo que *H. pylori* ha desarrollado resistencias a claritromicina o metronidazol, los sustituye por levofloxacino. Sin embargo, en algunos casos se han descrito efectos adversos de cierta importancia, por lo que se recomienda cautela y un uso restringido al especialista.

3. Síndrome de Zollinger-Ellison

La hipersecreción ácida característica de este síndrome es la responsable del desarrollo de las úlceras (90-95%), síntomas de reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica (25-60%) y diarrea (30-50%). La disminución potente del ácido consigue la remisión de los síntomas, debiéndose llegar a valores inferiores a 10 mEq/h o incluso por debajo de 5 mEq/h si existe esofagitis por reflujo. Los fármacos más eficaces son los IBP a dosis altas en dos dosis (v. tabla 44-5).

Tabla 44-6 Pautas utilizadas en la erradicación de *H. pylori*

Tratamiento	Fármacos	Dosis (mg)	Intervalo (h)	Duración (días)
1.ª elección	IBP[a]			
	Claritromicina	500	12	7-10
	Amoxicilina[b]	1.000	12	
2.ª elección	IBP[a]			
	Dicitratobismutato tripotásico	240/120	12/6	7
	Tetraciclina	500	6	
	Metronidazol	500	8	
3.ª elección	IBP[a]			
	Amoxicilina	1.000	12	7-14
	Levofloxacino	500	12-24	

[a]La pauta posológica de los distintos inhibidores de la bomba de protones (IBP) se describe en la tabla 44-5.
[b]En caso de pacientes alérgicos a penicilina, se sustituirá por metronidazol 500 mg/12 h.

4. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

El 25-30% de los pacientes que consumen crónicamente AINE presentan síntomas digestivos, que son gastroduodenales en más de un 85%, y el riesgo de presentar hemorragia digestiva y/o perforación de aproximación es de un 2%. El mecanismo por el que los AINE producen lesiones gastrointestinales se explica extensamente en el capítulo 23. La primera medida para prevenir esta gastropatía es utilizarlos adecuadamente (v. cap. 23). La profilaxis solo está indicada en pacientes en situación de riesgo (tabla 44-7), ya que únicamente en esta población es coste-efectiva la prevención.

Los IBP a las dosis convencionales (20 mg de omeprazol) consiguen el mismo nivel de eficacia que dosis mayores (40 mg), y son los fármacos de elección por ofrecer una eficacia similar a la del misoprostol con menos efectos secundarios (v. tabla 44-5). El misoprostol a dosis altas (800 µg/día) previene las lesiones gástricas y, en menor grado, duodenales, pero los efectos secundarios son frecuentes. Los antihistamínicos H_2 a dosis completas previenen las lesiones duodenales, pero no superan el placebo en las gástricas y no es un tratamiento recomendado. Los inhibidores selectivos de la COX-2, coxib (v. cap. 23), inducen menos lesiones mucosas en el tracto digestivo superior e inferior que los AINE clásicos, aunque inicialmente se relacionaron con efectos adversos cardiovasculares, o renales, por lo que su uso fue controvertido. Sin embargo, el hallazgo de que esta toxicidad también aparece con los AINE obliga a revaluar su uso y recomendarlos en pacientes en situación de riesgo, sobre todo si hay posibilidad de sangrado gastrointestinal bajo, donde los IBP no son eficaces; y cuando el riesgo es máximo (p. ej., pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva alta por úlcera), parece necesario combinar IBP más coxib (v. tabla 23-7). El ácido acetilsalicílico a dosis bajas también incrementa la posibilidad de hemorragia digestiva alta y su profilaxis con IBP está indicada en el paciente con factores de riesgo. La erradicación de H. pylori reduce las complicaciones si se realiza antes de iniciar el tratamiento con AINE, pero no modifica su incidencia si se hace cuando la terapia con AINE está ya instaurada. La presencia de úlcera gástrica o, en menor grado, de la duodenal activa no es contraindicación absoluta para el tratamiento con AINE, siempre que se acompañen de IBP a dosis estándar. En situaciones de úlcera refractaria, lo mejor es retirar el AINE, aunque, sin garantía de éxito, se pueden intentar dosis más altas de IBP o la combinación de IBP y misoprostol.

5. Dispepsia funcional

Los IBP son los fármacos más utilizados y los de mayor eficacia, si bien los antagonistas H_2 aún siguen teniendo alguna indicación.

La utilidad de los procinéticos (en particular metoclopramida, domperidona, levosulpirida y cinitrapida) es cuestionada, pero parece razonable su uso cuando existe dismotilidad. Los fármacos que causan relajación del *fundus* gástrico postingesta (donadores de óxido nítrico, sumatriptán, etc.) podrían aliviar la saciedad temprana, aunque ello no ha sido suficientemente comprobado. Los fármacos que disminuyen la hipersensibilidad visceral (antidepresivos tricíclicos a dosis bajas, clonidina, trimebutina, antagonistas CCK, etc.) muestran cierto éxito en casos inespecíficos donde hayan fracasado previamente antisecretores y procinéticos, pero no se dispone de datos suficientes para su pauta generalizada en el tratamiento sintomático de la dispepsia funcional. Los ansiolíticos deben evitarse por su capacidad de inducir dependencia y solo se emplearán en caso de marcada ansiedad. No hay datos convincentes de que la erradicación de H. pylori sea superior a otros tratamientos, pero puede estar indicada cuando fracasan otras alternativas.

6. Lesiones gastroduodenales por estrés

No existe hipersecreción ácida en la mayoría de las situaciones donde aparecen estas lesiones (traumatismos craneoencefálicos, grandes quemados, fallos multiorgánicos, *shock* séptico, ventilación mecánica, etc.), y probablemente se originen por una importante reducción de la capacidad defensiva de la mucosa que convierte niveles de ácido normales en excesivos para un epitelio debilitado. Aunque la profilaxis con IBP se emplea habitualmente, su uso no está sustentado en ensayos clínicos específicos.

Tabla 44-7 Factores de riesgo en las complicaciones de los AINE en el tracto digestivo superior

Edad superior a 65 años
Patologías graves previas de base
Antecedentes de enfermedad ulcerosa y hemorragia digestiva
Uso simultáneo de varios AINE (incluye AAS empleado como antiagregante)
Uso de AINE con alto potencial de gastrolesividad (especialmente ketorolaco, indometacina y piroxicam)
Dosis elevadas de AINE
Asociación con corticoides, ISRS o anticoagulantes orales
Infección por *H. pylori*

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Existen diversos estudios antiguos que demuestran que la incidencia de hemorragias disminuye mediante la profilaxis con terapias más ineficaces, ya sea con antiácidos en dosis frecuentes o antihistamínicos H_2 en infusión continua intravenosa. Es también útil el sucralfato, que, al no alcalinizar el pH del jugo gástrico, no propicia el sobrecrecimiento bacteriano en el estómago, con menor riesgo de neumonía nosocomial.

7. Hemorragia digestiva alta

Los IBP consiguen una disminución de la tasa de recidiva y de la necesidad de cirugía. Se recomienda administrarlos inicialmente por vía intravenosa con bomba de perfusión continua (40-80 mg en bolo más 8 mg/h durante 12-24 h aproximadamente). El uso de dosis tan altas busca elevar el pH hasta valores cercanos a 7 para optimizar los mecanismos hemostáticos, pues el ácido disuelve el coágulo, promoviendo el resangrado. El uso de IBP no excluye el tratamiento endoscópico, sino que lo complementa. No están indicados la somatostatina o sus análogos, ya que no hay base científica en cuanto a su eficacia.

Debido a la elevada prevalencia de *H. pylori* en nuestro medio y en el contexto de la hemorragia digestiva alta de origen péptico (úlcera duodenal o gástrica), es aconsejable iniciar tratamiento erradicador empírico en todos los pacientes en situación de riesgo, incluso en aquellos con antecedentes de ingesta de AINE.

II. Farmacología de la secreción pancreática

1. Inhibición de la secreción pancreática

La secreción pancreática exocrina consiste en unos 1.500-2.000 mL de líquido alcalino compuesto por las enzimas proteolíticas tripsina y quimotripsina, amilolíticas (amilasa), lipolíticas (lipasa), bicarbonato, agua y electrólitos. Las enzimas proteolíticas son secretadas de forma inactiva y se activan por acción de la enterocinasa de la mucosa intestinal. El medio ácido que se vacía en el duodeno libera secretina para estimular la secreción pancreática de agua y electrólitos; los polipéptidos, los aminoácidos y los ácidos grasos inducen la liberación de colecistocinina en la mucosa intestinal y la producción de enzimas pancreáticas. Cuando el pH del contenido intestinal desciende por debajo de 4, la lipasa es inactivada de forma irreversible y la quimotripsina en grado algo menor.

La administración parenteral de **somatostatina** o sus análogos sintéticos **octreótido** y **lanreótido** (v. cap. 49, apartado III, C, 2) produce una potente inhibición de la secreción pancreática y es, junto con medidas dietéticas y analgésicas, muy empleada en el tratamiento de las pancreatitis. En la variable aguda, ningún estudio ha conseguido demostrar que induzca una reducción de mortalidad. En la pancreatitis crónica se usa para favorecer el alivio de la sintomatología dolorosa y, además, el tratamiento con octreótida puede ser de utilidad en los casos de hipertensión pancreática intraductal, constituyendo una prueba válida para seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la descompresión quirúrgica o endoscópica de la glándula pancreática.

2. Terapia sustitutiva

Cuando la capacidad exocrina del páncreas desciende por debajo del 10% de la secreción normal, aparecen fenómenos de mala digestión, con pérdida de grasas y proteínas (esteatorrea y azotorrea, respectivamente). Esta insuficiencia pancreática aparece en el curso de la pancreatitis crónica, fibrosis quística (v. cap. 43), carcinoma pancreático, resección pancreática, etc. El objetivo en tales casos es suplir por medios exógenos la carencia de enzimas de la secreción exocrina.

Se calcula que, en una comida, la secreción posprandial es de unas 100.000 U de lipasa/h. En circunstancias óptimas, suponiendo que no se produzca inactivación alguna de las enzimas administradas, las necesidades en una comida serán de 25.000 a 40.000 U de lipasa y de 1.600 a 3.200 U de quimotripsina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que parte de la lipasa ingerida puede ser inactivada durante su paso por el estómago, debido al pH inferior a 4. Por este motivo, no es sorprendente que la eficacia de los preparados enzimáticos se mejore con la inhibición farmacológica de la producción ácida.

La terapia enzimática sustitutiva con extractos de páncreas de cerdo o de buey presenta una serie de características:

a) Existe una gran diferencia en el contenido enzimático, la pureza y la calidad de los diversos preparados comerciales; estos presentan, además, diversas formas galénicas: polvo, comprimidos, grageas, cápsulas, etc. La eficacia digestiva es muy variable de un preparado comercial a otro; con algunos es tan bajo que habría que administrar varias docenas de comprimidos al día para llegar a conseguir la eficacia deseada. Es imprescindible, por consiguiente, consultar la riqueza enzimática de cada preparado, cuyo orden de importancia es: lipasa, tripsina-quimotripsina, amilasa.
b) La dosificación debe ajustarse a cada enfermo, valorando la eficacia a través del análisis de las heces, de la sintomatología digestiva y del estado nutricional.
c) Dado el peligro de inactivación por el pH ácido del estómago, es conveniente asociar alguna medida protectora. La más utilizada es su administración en microcápsulas resistentes al ácido. Estas nuevas formulaciones galénicas obvian el uso simultáneo de antisecretores, ya sea anti-H_2 o IBP.

III. Farmacología de la secreción biliar

Los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos son los indicados para la mayoría de los casos de litiasis biliar, incluso en ancianos y pacientes con patología asociada. Los tratamientos no quirúrgicos solo se recomiendan en casos muy seleccionados, principalmente por la existencia de factores de riesgo asociados a otras patologías coexistentes o al rechazo del paciente a la cirugía.

1. Secreción biliar y litogénesis

La secreción biliar está compuesta por agua, iones, pigmentos biliares, sales biliares, colesterol y fosfolípidos en proporción adecuada para que no se produzca precipitación de alguno de sus componentes. La importancia de la secreción estriba en su papel facilitador de la digestión de grasas y de la absorción de sustancias lipídicas, y en su actuación facilitando la eliminación de productos farmacológicos, metabolizados o no.

La composición de ácidos biliares está formada por los ácidos quenodesoxicólico (38-54%), cólico (26-39%), desoxicólico (16-33%) y cantidades mínimas (<5%) de ácido litocólico y ursodesoxicólico. Forman sales sódicas y conjugadas con los aminoácidos glicina y taurina. La síntesis de cada ácido biliar está controlada por la composición del conjunto de ácidos biliares, a través de su influencia sobre las enzimas limitantes de la velocidad de síntesis: la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) para la síntesis de colesterol, y la colesterol-7α hidroxilasa para los ácidos biliares. El colesterol es insoluble en agua, pero se mantiene en solución micelar en la bilis por la acción detergente combinada de las sales biliares y los fosfolípidos. La mayoría de los cálculos biliares son de monohidrato de colesterol. El colesterol de la bilis tiene diversos orígenes. Solo el 20-30% proviene de nueva síntesis en el hígado y depende, por lo tanto, de la actividad de la HMG-CoA reductasa; el resto deriva fundamentalmente de la fuente de lipoproteínas plasmáticas y, en menor grado, del colesterol de la dieta. Por lo tanto, en la patología del cálculo de colesterol parecen intervenir, como mínimo, dos factores: *a)* la menor secreción de ácidos biliares, en particular del ácido quenodesoxicólico, como resultado de un menor tamaño de sus depósitos totales, y *b)* una mayor secreción de colesterol. Este segundo factor parece predominar en la persona obesa. En el embarazo y en la mujer que toma anticonceptivos, aparece en la bilis una mayor proporción de ácido cólico que de quenodesoxicólico, aumentando así su potencial litogénico, al tiempo que aumenta también la proporción de colesterol en relación con los ácidos biliares y los fosfolípidos.

La actuación farmacológica antilitogénica se lleva a cabo reduciendo el índice de saturación del colesterol en la bilis secretada por el hígado, mediante administración oral de ácidos biliares dihidroxilados: ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico. En conjunto es más eficaz y menos molesto el ácido ursodesoxicólico, único disponible en España.

2. Ácido ursodesoxicólico

Es el epímero 7α-hidroxi del ácido quenodesoxicólico (fig. 44-6). Tras la administración oral de cantidades elevadas de ambos compuestos, aumenta notablemente su concentración en la bilis, modificándose la relación entre los ácidos biliares y el colesterol.

Reduce la secreción de colesterol biliar y modifica la solubilidad del colesterol. El ácido ursodesoxicólico disminuye la actividad de la HMG-CoA reductasa, pero, además, reduce la absorción intestinal de colesterol, aumenta la actividad de la colesterol-7α hidroxilasa y modifica el acoplamiento de las sales biliares con el colesterol en la membrana canalicular, con lo que es menor la disponibilidad del colesterol para ser extraído de la célula hepática.

Se absorbe muy bien en el tubo digestivo. Tiene un elevado aclaramiento hepático, y se conjuga parcialmente con taurina y glicina. Es eliminado por la bilis, donde entra en la circulación enterohepática; no irrita la mucosa. Las bacterias rompen la conjugación y convierten el ácido ursodesoxicólico en ácido 7-cetolitocólico y ácido litocólico. El ácido litocólico es reabsorbido y pasa al hígado, donde es sulfatado en posición 3 y nuevamente conjugado; el sulfato de ácido litocólico es menos tóxico, poco soluble y más fácilmente expulsable. El ácido 7-cetolitocólico es también reabsorbido y en el hígado puede convertirse en ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico.

Raramente produce diarrea. El ácido litocólico en concentración alta puede ser potencialmente hepatotóxico, a menos que sea sulfatado. Existe el riesgo de que aumenten las complicaciones obstructivas en los conductos biliares debidas al menor tamaño de los cálculos y su mayor facilidad de movilización.

Es preciso administrar dosis óptimas para obtener la máxima capacidad de desaturación del colesterol: 8-10 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico. En conjunto, la acción litolítica se ejerce paulatinamente, siendo necesarios entre 6 y 24 meses para conseguir el efecto pleno. En el 20-30% de los pacientes se consigue la disolución completa y en el 50-60%, la disolución parcial. La acción es más completa cuanto más pequeños sean los cálculos, mayor pureza de colesterol tengan y menos obeso sea el paciente; por consiguiente, los cálculos que mejor responden son los radiolúcidos de un

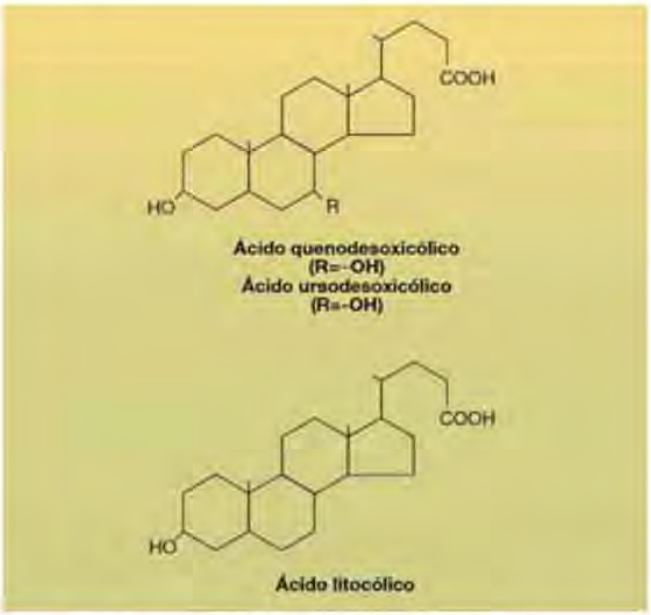


Figura 44-6 Fórmulas de la bentiromida y los ácidos cólicos.

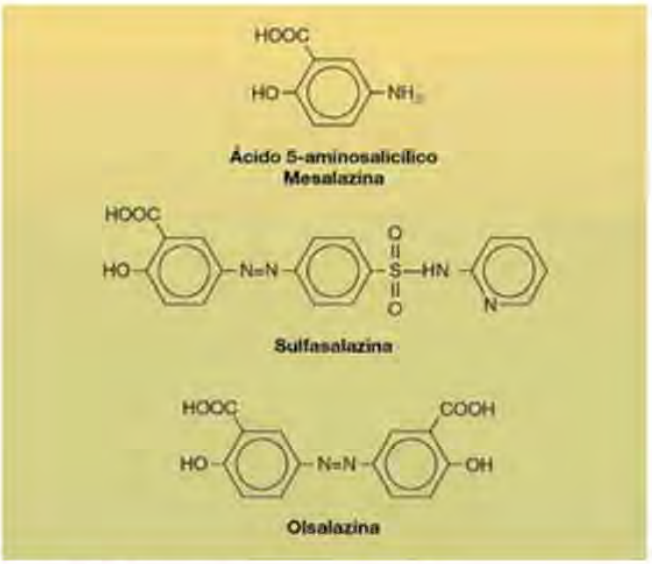


Figura 44-7 Estructura de diversos aminosalicilatos.

diámetro inferior a 5-10 mm. Para que el producto pueda llegar a la vesícula y mezclarse bien con el contenido, es imprescindible que la vesícula y el cístico sean permeables y funcionantes, condiciones que se dan solo en el 15% de los pacientes con cálculos sintomáticos. Además, en la mitad de los casos los cálculos reaparecen al suspender la terapia. El ácido ursodesoxicólico suele aliviar los síntomas dispépticos que acompañan a la colelitiasis, hecho que puede deberse, en parte, a una acción antiespasmódica sobre la fibra muscular lisa del sistema biliar. El uso de ursodesoxicólico aumenta la eficacia de la litotricia extracorpórea, que persigue fragmentar los cálculos en la vesícula o el colédoco usando ondas de choque. La terapia no es definitiva de la colelitiasis, ya que los cálculos reaparecen en un elevado porcentaje de pacientes.

3. Inhibidores de la absorción de sales biliares: resinas de intercambio iónico

Son sustancias fuertemente básicas que, al poseer gran avidez por aniones, fijan los ácidos y las sales biliares. Son analizadas en el capítulo 55, apartado I, C, 1. En la patología digestiva se utilizan para: *a)* reducir el intenso prurito que se origina en algunas hepatopatías biliares por acumulación de sales biliares en la piel, y *b)* reducir la diarrea secundaria a las resecciones amplias de intestino, la cual se produce por la acción irritante de las sales biliares que, al no ser absorbidas, estimulan el peristaltismo del intestino grueso.

IV. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal

A. Aminosalicilatos

1. Características químicas y mecanismo de acción

El término *aminosalicilato* engloba al fármaco fundamental, el **5-aminosalicílico** (5-ASA o **mesalazina**) (fig. 44-7), y los demás fármacos que contienen en su estructura dicha molécula. Los aminosalicilatos son utilizados para el control de las formas leves y moderadas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn, aunque su eficacia en esta última es controvertida. Las diferencias entre los distintos aminosalicilatos se circunscriben a modificaciones en la formulación galénica, que, debido a que todos contienen 5-ASA como principio activo, sirven para obtener una mayor selectividad en su liberación según la localización anatómica del proceso ulcerativo.

El primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) fue la **sulfasalazina.** Consta de una molécula de 5-ASA unida por un enlace tipo «azo» a una molécula de sulfapiridina (v. fig. 44-7). Esta asociación como tal es inactiva sobre la EII, pero, al ser pobremente absorbida en el intestino delgado (25%), permite que la combinación de ambos llegue en su mayor parte al colon, donde las bacterias rompen el enlace y liberan el 5-ASA en la vecindad de la zona inflamada (tabla 44-8); el 5-ASA solo se absorbe en un 25% y es acetilado en el hígado, mientras que la sulfapiridina es absorbida en su totalidad y metabolizada en el hígado por acetilación e hidroxilación. Las propiedades farmacocinéticas de sulfasalazina y mesalazina se exponen en la tabla 44-8. Aunque la sulfasalazina hoy es poco utilizada, se la considera como el estándar frente al cual deben compararse las preparaciones más recientes Su principal problema es que induce abundantes efectos adversos, de los cuales es responsable, en gran parte, la sulfapiridina.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, parece que su eficacia terapéutica se debe a su capacidad para modular diversos mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, como la función leucocitaria, producción de anticuerpos y múltiples mediadores. En este sentido, se ha descrito su acción sobre la cascada del ácido araquidónico, tanto en la vía de lipooxigenasa como de la ciclooxigenasa, inhibición de la síntesis del factor de activación plaquetario, inhibición de la producción de IL-1 y TNF-α, inhibición de NFκB, y de la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos.

2. Aminosalicilatos de segunda generación

Para mantener el efecto terapéutico del 5-ASA sin los inconvenientes de la sulfapiridina, se diseñaron los aminosalicilatos de segunda generación, que muestran similar eficacia a la de sulfasalazina en el control de la colitis ulcerosa y la mejoran en la enfermedad de Crohn, lo que justifica que sean los fármacos ahora más utilizados. Se dividen en dos grupos, según su preparación:

Preparados orales de 5-ASA protegido en microesferas de metilcelulosa. Se libera el 5-ASA de forma continua y prolongada a lo largo del intestino, de forma dependiente del tiempo y no relacionada con el pH luminal. Esta fórmula libera aproximadamente el 50% del compuesto en el intestino delgado y el 50% restante en el colon, y

Tabla 44-8 Resumen de las propiedades farmacocinéticas de la sulfasalazina y sus metabolitos (sulfapiridina y mesalazina) tras administración oral

	Sulfasalazina		Sulfapiridina		Mesalazina	
	Fenotipo acetilador rápido	Fenotipo acetilador lento	Fenotipo acetilador rápido	Fenotipo acetilador lento	Fenotipo acetilador rápido	Fenotipo acetilador lento
Absorción	Muy poco absorbida en el intestino delgado		Completamente absorbida tras la división de la sulfasalazina		Pobremente absorbida tras la división de la sulfasalazina	
Biodisponibilidad						
$C_{máx}$ (mg/L)		13	9-14	24-30	—	—
					Parece que experimenta acetilación presistémica. Se detecta nam	
$t_{máx}$ (h)		2-9	14-17	15-17		
AUC (mg/L/h)		98	169	557		
Distribución						
Unión a proteínas (%)		99	50		—	—
C_{ss} (mg/L)		4-6	11	26-32	0,03 (mes)	
					0,13 (mes)	
					0,41 (nam)	
					0,63 (nam)	
Metabolismo	Seccionada en sus dos componentes por las bacterias intestinales		N-acetilada e hidroxilada en el hígado. El fenotipo acetilador es importante		Acetilación presistémica y sistémica. También circulación enterohepática	
Eliminación ($t_{1/2}$)	4-14 h		5-18 h		26-47 h	
Excreción	<10% sin modificar en orina; <1% en heces		Fundamentalmente por orina; <10% fecal y <1% biliar		Sobre todo por vía fecal. Lo que se absorbe se elimina por vía urinaria en forma acetilada	

AUC: área bajo la curva; $C_{máx}$: concentración máxima de fármaco en plasma; C_{ss}: concentración plasmática estable del fármaco; mes: mesalazina; nam: N-acetil-mesalazina; $t_{máx}$: tiempo para alcanzar la $C_{máx}$; $t_{1/2}$: tiempo medio de eliminación del plasma.

no parece afectarse por el tránsito intestinal rápido o la resección. Con las cápsulas de liberación sostenida se consigue una mayor cantidad de 5-ASA en la luz intestinal, por lo que la eliminación fecal es mucho mayor que la urinaria. Este aspecto es especialmente importante, considerando que la enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo.

Preparados orales de 5-ASA protegido por recubrimientos que se disuelven en función del pH. Estos preparados no existen en España.

Los valores de pH a lo largo del intestino muestran un valor medio de 6,6 en el intestino delgado proximal, suben a 7,5 en el íleon terminal, a nivel cecal descienden de nuevo hasta 6,4 por la fermentación bacteriana, y van ascendiendo hasta alcanzar un valor de 7 a nivel del colon izquierdo. El **eudragit-S** contiene una resina acrílica que se disuelve a pH mayor de 7: la disolución se inicia en el íleon terminal y la mayoría de la mesalazina se libera en el colon. En el **eudragit-L**, el 5-ASA está tamponado con carbonato sódico y glicina, y recubierto por una resina acrílica diferente que inicia el proceso de disolución a pH mayor de 6, consiguiéndose la liberación tanto a nivel ileal como colónico.

Profármacos orales: el 5-ASA se encuentra unido mediante enlace azoico, que se rompe en el intestino grueso, a otra molécula de 5-ASA **(olsalazina)** (v. fig. 44-7), o a la molécula inerte 4-aminobenzoilalanina **(balsalazida)**. Estos preparados no existen en España.

Formas tópicas. Los enemas (líquidos o en espuma) y los supositorios de mesalazina son las formulaciones más utilizadas para los pacientes con colitis ulcerosa distal (proctosigmoiditis y proctitis). Su administración consigue una mayor concentración de fármaco en el lugar afectado, con absorción muy pequeña y una baja incidencia de efectos adversos.

Los enemas son suspensiones de 5-ASA, acidificadas para conseguir disminuir la absorción a nivel colónico, y protegidas con antioxidantes para solventar su alta capacidad oxidativa. Aunque la distribución alcanzada por el enema depende prioritariamente del volumen administrado, la distribución del 5-ASA a nivel colónico muestra un cierto margen de variabilidad, pudiendo llegar hasta la flexura esplénica y, con mucha menor frecuencia, incluso hasta el colon ascendente. La fidelidad de los pacientes con los enemas puede verse comprometida por resultar de difícil administración y/o ser de retención dificultosa. Las espumas de administración intrarrectal son el resultado de la búsqueda de otra forma galénica capaz de evitar este último problema.

En la tabla 44-9 se resumen algunas de las características diferenciadoras de los aminosalicilatos orales.

Tabla 44-9 Formulaciones de los aminosalicilatos orales

Fármaco	Formulación	Características	Lugar de liberación
Balsalazida	Enlace azo a portadores inertes	Hidrólisis bacteriana	Colon
Mesalazina	Eudragit-S	Mecanismo de liberación pH dependiente	pH 7, íleon distal y colon
	Eudragit-L	Mecanismo de liberación pH dependiente	pH 6, íleon y colon
	Microgránulos de etilcelulosa	Solubilización lenta	Íleon distal y colon
Olsalazina	Enlace azo a dos moléculas de 5-ASA	Hidrólisis bacteriana	Colon

3. Reacciones adversas

La sulfasalazina presenta múltiples reacciones adversas, sobre todo durante las primeras 4-6 semanas de tratamiento, la mayoría relacionadas con las concentraciones plasmáticas de sulfapiridina. Las más frecuentes son molestias gastrointestinales, náuseas, cefalea o anorexia. También se han observado manifestaciones alérgicas leves (fiebre, exantema, etc.) y otras reacciones de hipersensibilidad, como hepatitis, pancreatitis, neumonitis y neuropatías, alteraciones hematológicas e infertilidad masculina.

Más del 80% de los pacientes con intolerancia o alergia a la sulfasalazina toleran otro aminosalicilato por vía oral o tópica. Este hecho subraya el papel crucial de la sulfapiridina en la mayoría de los efectos adversos descritos con la sulfasalazina. Con todo, entre el 10 y el 20% de los pacientes sensibles a la sulfasalazina presentarán una reacción similar cuando reciban un aminosalicilato diferente, poniendo de manifiesto que, en ciertos casos, el componente 5-ASA también está implicado. La olsalazina produce, en algunos pacientes (12-25%), diarrea acuosa de carácter secretor, que puede adquirir suficiente entidad como para provocar el abandono del tratamiento. Es dependiente de la dosis y puede reducirse si se administra junto con las comidas. El mecanismo no es bien conocido; además de la posible interacción con la secreción de agua y electrólitos, la olsalazina disminuye en el íleon el transporte biliar dependiente de sodio de forma mucho más acusada que la molécula de 5-ASA, efecto que puede contribuir a la instauración de la diarrea. Las formas tópicas de administración pueden asociarse a irritación anal.

Los nuevos aminosalicilatos no presentan los problemas de fertilidad descritos para la sulfasalazina y, por ello, son de primera elección en pacientes jóvenes que deseen tener hijos. Se ha descrito toxicidad renal con dosis de 3 g de 5-ASA y deben administrarse con cautela en pacientes con problemas renales. Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas a los aminosalicilatos son muy variadas e incluyen, entre otras, pancreatitis, pericarditis, miocarditis y la exacerbación de la colitis subyacente. Los problemas hematológicos son muy infrecuentes.

B. Corticoides

El mecanismo de acción, farmacocinética y efectos adversos de este grupo farmacológico se exponen en el capítulo 52. La **prednisona** es el corticoide de administración oral más habitual en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que la **prednisolona,** la **metilprednisolona** y la **hidrocortisona** son las preparaciones parenterales más empleadas por su gran eficacia terapéutica (un 60-80% de remisiones). La **budesonida** y el **deflazacort** se emplean por ambas vías. Se utilizan en los brotes leves de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa cuando los aminosalicilatos, los antibióticos y las medidas sintomáticas resultan insuficientes. Son de elección en los brotes moderados y graves de ambas. Su asociación con aminosalicilatos no potencia su eficacia. El empleo de corticoides sistémicos para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa no previene las recidivas y está acompañado de una elevada incidencia de efectos adversos.

Los corticoides más empleados en forma tópica (enemas o espumas) son la **triamcinolona,** la hidrocortisona y la budesonida. Se han convertido en alternativa al tratamiento inicial con aminosalicilatos, ya que son eficaces en el control de las localizaciones más distales de la enfermedad y no muestran tantos efectos adversos sistémicos. Estas formulaciones también pueden asociarse al tratamiento oral en las formas más extensas, así como administrarse profilácticamente en los pacientes con recidivas frecuentes.

C. Antibióticos

Algunos ensayos clínicos han demostrado la eficacia del **metronidazol** y de las quinolonas **(ciprofloxacino)** en las formas leves y moderadas de la enfermedad de Crohn, formas perianales y en la profilaxis posquirúrgica. Su eficacia en la colitis ulcerosa es mucho más discutida y su uso se limita a la administración intravenosa como terapia coadyuvante en los casos de colitis rebelde grave.

D. Moduladores de respuestas biológicas e inmunes

Se utilizan como alternativa a los corticoides en tratamientos prolongados, donde, al igual que estos, aumentan el riesgo de infecciones oportunistas. No son útiles para el control de procesos agudos, porque su efecto tarda varios meses en manifestarse y su uso debe simultanearse al principio con el de otros fármacos. Consúltese la farmacología general de los inmunosupresores en el capítulo 24.

Inmunosupresores como la **6-mercaptopurina** y la **azatioprina** se emplean en pacientes con enfermedad inflamatoria resistente a corticoides, y también en las formas perianales de la enfermedad de Crohn. La azatioprina es un profármaco que es convertido en 6-mercaptopurina y clínicamente se emplea de forma indistinta. El metabolito final es la 6-tioguanina, que ejerce un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos. Su eficacia clínica está limitada por la aparición de efectos adversos, que obligan a la retirada del tratamiento hasta en un 15-30% de los pacientes. La depresión de la médula ósea es bastante frecuente (3%) y debe establecerse una vigilancia adecuada. Los casos de hepatotoxicidad (3-13%) y pancreatitis (2-5%) revierten tras cesar el tratamiento, pero reaparecen con gravedad incrementada si este se reinstaura. El **metotrexato** tiene una respuesta más rápida y se ha demostrado eficaz en casos de enfermedad de Crohn que no responden a la 6-mercaptopurina o azatioprina, pero no en la colitis ulcerosa. Su toxicidad, en particular su potencial hepatotoxicidad, limita su uso.

La **ciclosporina A** es útil para el control de la colitis ulcerosa, pero no debería emplearse en pacientes con enfermedad de Crohn, salvo en la variedades perianales. Este fármaco se acompaña de importantes efectos adversos (nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hipertricosis, hiperplasia gingival, náuseas) que también condicionan

su uso. El **tacrolimus** es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis* con potentes propiedades inmunomoduladoras, utilizado para la prevención del rechazo tras el trasplante renal, hepático y de otros órganos sólidos. El **micofenolato mofetilo** es el antimetabolito usado más frecuentemente en la prevención del rechazo de trasplantes de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado y pulmón) y de la médula ósea asociado a los inhibidores de la calcineurina y los corticoides. Posteriormente se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades de base autoinmune (artritis reumatoide, psoriasis, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, etc.). Ambos fármacos tienen un lugar en los pacientes que no responden a 6-mercaptopurina, azatioprina y/o metotrexato.

E. Anticuerpos anti-TNF-α

En el capítulo 24 se describen estos anticuerpos. El **infliximab** es un anticuerpo anti-IgG_1 monoclonal quimérico utilizado en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. El anticuerpo neutraliza el TNF-α y, como anti-IgG_1, también afecta a la destrucción celular mediante la fijación del complemento. Se administra en infusión intravenosa, presentando un efecto muy rápido, con una reducción de diversos parámetros inflamatorios a las 24 h de la infusión, y un efecto clínico evidente en 7-14 días en una considerable proporción de pacientes. Sin embargo, su utilización se acompaña de potenciales efectos adversos, en particular una mayor incidencia de infecciones (que en algunos casos, como víricas o del tracto respiratorio superior, pueden llegar a ser de hasta el 10% de los pacientes tratados) y reactivación de tuberculosis pulmonar. Las respuestas a la infusión aguda son escasas, pero pueden ser importantes, y existe la posibilidad de aparición de fenómenos de hipersensibilidad tardía. También se ha descrito una incidencia cercana al 25% de cuadros menores, como exantema, mialgias, fiebre, artralgias o edema angioneurótico. El **adalimumab** es otro anticuerpo anti-TN-α que se administra de forma subcutánea. Está indicado en la enfermedad de Crohn y recientemente la FDA ha aprobado su utilización en el tratamiento de la colitis ulcerosa en grado moderado o grave. El **certolizumab pegol** es la fracción Fab pegilada del anticuerpo monoclonal anti-TNF-α, que, administrado por vía subcutánea, tiene una vida media de 14 días. Este agente biológico ha sido el más recientemente incluido por la FDA para la inducción y mantenimiento del tratamiento de la enfermedad de Crohn. El natalizumab es un inhibidor de la integrina α-4 que ha demostrado eficacia en la enfermedad de Crohn y se postula como una posibilidad en el caso de pacientes resistentes a los anteriores. Estos dos últimos agentes biológicos todavía no han sido autorizados con estas indicaciones en España.

F. Utilización de los fármacos

1. Colitis ulcerosa

Los salicilatos son muy útiles en las formas de leves a moderadas; en las graves es preciso recurrir a los corticoides (dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) e incluso a los inmunodepresores (ciclosporina A, metotrexato, etc.).

La dosis de mesalazina por vía oral es de 3-4 g en el brote agudo y de 2 g para el mantenimiento, por vía oral o en forma de enema. La olsalazina se emplea en dosis de 2 g/día, que puede disminuirse a 1 g/día durante el tratamiento de mantenimiento. En las proctitis y las proctosigmoiditis se administran enemas de mesalazina, 1-4 g en 100 mL. Los supositorios (500 mg/8 h durante 4 semanas) se utilizan en las proctitis más distales.

Los corticoides se emplean para inducir la remisión de los brotes graves y moderados, dependiendo la vía de administración (oral o parenteral) de su gravedad. No son útiles para el tratamiento de la remisión, salvo cuando se administran de forma tópica en el mantenimiento de las presentaciones distales, y aquí resultan menos eficaces que los preparados tópicos de 5-ASA. La combinación de ambos, corticoides y 5-ASA, en forma tópica parece resultar más eficaz que cuando ambos preparados se administran por separado.

En los pacientes graves donde fracasan los corticoides (corticorrefractariedad), la ciclosporina A o el infliximab más la azatioprina han demostrado su eficacia en la inducción de la remisión clínica. Este último fármaco o su metabolito, la 6-mercaptopurina, también se consideran como la primera opción terapéutica en aquellos pacientes que en principio responden a corticoides, pero no se puede reducir la dosis, porque ello implica recidivas (corticodependencia). Hay que tener en cuenta que ambos fármacos son lentos en su acción y se debe esperar unos 6 meses antes de asegurar la falta de respuesta clínica de los pacientes.

2. Enfermedad de Crohn

El uso de los aminosalicilatos es muy discutido. Siguen utilizándose para algunos brotes leves, sobre todo con afectación colónica, y no han demostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento. Los corticoides son de elección para el brote moderado o grave (prednisona 0,5-1 mg/kg o equivalente), en dependencia de la gravedad) y para el tratamiento tópico de las formas locales. Sin embargo, el 20-30% de los pacientes son refractarios a tratamiento esteroideo convencional, otro 20-30% desarrolla corticodependencia y, en conjunto, alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan recidiva durante el primer año.

La 6-mercaptopurina y la azatioprina constituyen la primera opción terapéutica en estos casos. El infliximab por vía intravenosa y el adalimumab por vía subcutánea son también efectivos en este tipo de pacientes. Estos fármacos anti-TNF cada vez se utilizan de forma más temprana, administrándose, en algunos casos graves, con preferencia a los inmunosupresores para mantener la remisión. Con estos fármacos hay que tener en cuenta su toxicidad potencial (fundamentalmente infecciones oportunistas, aunque descritas con una incidencia muy baja) y su coste, lo cual representa un obstáculo para un uso más generalizado. El metronidazol se ha utilizado con éxito en la variedad perianal.

BIBLIOGRAFÍA

AGA. American Gastroenterological Association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2006;130:935-9.

AGA. American Gastroenterological Association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2006;130:940-87.

AGA. American Gastroenterological Association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. Gastroenterol 2006;131:278-82.

Ananthakrishnan AN, Hur C, Korzenik JR. Certolizumab Pegol compared to nazalizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of a decision analysis. Dig Dis Sci. 2012;57:472-80.

Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with descompensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2012;. doi: 10. 111/apt.12045.

Baldwin CM, Keam SJ. Rabeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs 2009;69:1373-401.

Bang UC, Semb S, Nojgaard C, Bendtsen F. Pharmacological approach to acute pancretitis. World J Gastroenterol 2008;14:2968-76.

Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1269-81.

Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: Monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour factor-alpha antibodies. Scand J Gastroenterol 2009;44:774-81.

Castell D. Review of inmediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. Expert Opin Pharmacother 2005;6:2501-10.

Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:8-14.

Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole: in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children and adolescents. Drugs 2005;65:2129-35.

D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London position statement of the World congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and colitis organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? Am J Gastroenterol 2011;106:199-212.

Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. Drugs 2005;65(Suppl. 1):7-12.

Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Med Clin (Barc) 2006;127:790-5.

Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Effiaccy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *helicobacter pylori* infection. Gastroenterol 2012;143:55-61.

Fernando H, Dart AM, Peter K, Shaw JA. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. Thromb Haemost 2011;105:933-44.

Focks JJ, Brower MA, Van Dijen MGH, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FWA. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. Heart 2012;. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302371.

Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:644-59.

Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. CAMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian multicentre osteoporosis study. Osteoporos Int 2012;. doi: 10. 1007/s00198-012-2112-9.

Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. Clin Drug Investig 2012;32:221-33.

Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole MR: a review. Ann Med 2011;43:366-74.

Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized trials. Crit Care 2010;14:R194-204.

Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *clostridium difficile* infection with acid supressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-9.

Lankisch PG, Lerch MM. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now? Dig Dis 2006;24:148-59.

Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis. Basic and clinical studies for three decades. Curr Pharm Des 2011;17:1594-601.

Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. Drugs 2012;72:171-9.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012;61:646-64.

McKeage K, Blick SK, Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs 2008;68:1571-607.

Moreira-Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor. Clin Drug Investig 2009;(Suppl 2):3-12.

Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: Clinical Update. Circulation 2012;125:375-80.

Ponce J, Castells A, Gomollón F, Esteve M, Martín de Argila C, Molero X, Vazquez E, editors. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3.ª ed. Asociación Española de Gastroenterología; 2011.

Ponce J, Mearin F, editors. Potent acid inhibition. Drugs. 2005; 65.(Suppl 1).

Puig I, Calzado S, Suárez D, Sánchez-Delgado J, López S, Calvet X. Meta-analysis: Comparative efficacy of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for reducing aspiration risk during anaesthesia depending on the administration route and schedule. Pharmacol Res 2012;65:480-90.

Rasmussen SA. Human teratogens update 2011: Can we ensure safety during pregnancy? Birth defects Res A Clin Mol Teratol 2012;94:123-8.

Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. Gut 2011;60:780-7.

Sandborn WJ, Assche GV, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;. doi: 10.1053/j. GASTRO. 2011. 10.032.

Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:935-51.

Song L, Hanlon DW, Chang L, Provuncher GK, Kan CW, Campell TG, et al. Single molecule measurements of tumor necrosis factor α and interleukin-6 in the plasma of patients with Crohn's disease. J Immunol Methods 2011;372:177-86.

Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2010;39:559-99.

Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: A population-based from the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos). Am J Gastroenterol 2012;107:1361-9.

Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and de Porto IBD working group of ESPGHAN. Am J Gastroenterol 2011;106:574-88.

Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors. Is it time to pause and rethink? Drugs 2012;72:437-45.

Wilhelm SM, Mckenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. Clin Ther 2008;30:223-30.

Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, et al. TNFα blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. Clin Immunol 2008;126:121-36.

Secc

45 Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis *725*

46 Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético *747*

ión

VIII

Medio interno

47 Fármacos diuréticos *756*
48 Expansores plasmáticos. Nutrición artificial *769*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 45

Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis

M.C. Sedano y J. Flórez

I. Principios fundamentales

1. Diátesis trombótica y hemorrágica

La *hemostasia* constituye el mecanismo fundamental de defensa que tiene el organismo para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso. La activación de este proceso depende de la compleja interacción entre factores muy diversos: la dinámica del flujo sanguíneo, los componentes de la pared vascular, las plaquetas y ciertas proteínas del plasma y de los tejidos. El resultado fisiológico de esta interacción es la formación del *tapón hemostático* y del *coágulo sanguíneo*, constituidos por una acumulación inicial de *plaquetas* y por la formación de una malla de proteínas insoluble, la *fibrina*, que engloba a otros elementos formes de la sangre. La formación de fibrina se debe a la acción de una enzima proteolítica que alcanza un papel esencial, la *trombina*. Se requieren, al mismo tiempo, mecanismos que controlen o equilibren la formación de la fibrina. Para ello, el organismo dispone de dos líneas fundamentales de defensa: *a)* la inactivación de la trombina en el propio plasma, por una serie de factores endoteliales y plasmáticos, y *b)* el proceso de la *fibrinólisis*, que evita el mantenimiento indefinido del trombo, como consecuencia de la activación de una enzima fibrinolítica, la *plasmina*.

La pérdida del equilibrio entre todos estos mecanismos significa la aparición de cuadros patológicos: la *diátesis trombótica*, arterial o venosa según los condicionantes vasculosanguíneos que entren en juego, y la *diátesis hemorrágica*. En la diátesis trombótica predomina la actividad hemostática, porque: *a)* hay exposición y activación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo; *b)* hay deficiencia de los factores que contrarrestan la acción trombógena, o *c)* hay deficiencia de la actividad trombolítica. En la diátesis hemorrágica se encuentra deprimida la actividad coagulante porque: *a)* existe un déficit de los factores vasculosanguíneos que promueven la coagulación, y *b)* se encuentra estimulada la actividad fibrinolítica.

La formación del tapón, la coagulación y la fibrinólisis no son mecanismos independientes, sino que están íntimamente relacionados entre sí, de forma que hay factores que, generados en una fase determinada, no solo actúan en ella, sino que pueden desencadenar la siguiente o influir de manera reforzadora o debilitadora sobre la anterior o sobre la siguiente. Además, existe una interrelación dinámica permanente entre el componente vascular, el sanguíneo celular, especialmente las plaquetas, y el sanguíneo humoral. A efectos didácticos, sin embargo, es útil mantener la distinción entre estos tres procesos y abordar la terapia farmacológica específica de cada uno de ellos a sabiendas de que, en procesos concretos, habrá que asociar fármacos correspondientes a grupos diferentes.

2. Función del endotelio en la coagulación y la fibrinólisis

El endotelio es una membrana biológica muy activa que actúa como una barrera estructural entre la circulación de la sangre y el tejido que debe irrigar, y tiene importantes y variadas funciones en la regulación de la hemostasia y la trombosis. Las células endoteliales sintetizan, secretan, modifican y regulan componentes del tejido conjuntivo, productos vasodilatadores y vasoconstrictores, anticoagulantes y procoagulantes, proteínas fibrinolíticas y prostanoides, que tratan de prevenir tanto la hemorragia como el inicio y desarrollo de trombos no deseados.

En condiciones fisiológicas, su superficie celular impide la adhesión y agregación plaquetaria y contribuye a la regulación del flujo sanguíneo mediante la liberación de vasodilatadores, como son el óxido nítrico y la prostaciclina, y de vasoconstrictores, como son la endotelina y la enzima convertidora de la angiotensina, que transforma la angiotensina I en angiotensina II, potente vasoconstrictor.

Cuando por diferentes fenómenos físicos o químicos se produce un daño endotelial, sus células sintetizan y liberan al plasma reguladores de la hemostasia, entre los que destacan el factor von Willebrand, implicado en procesos de adhesión plaquetaria, ADP que favorece la agregación, anticoagulantes, como el heparán sulfato y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), activadores fibrinolíticos, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), entre otros. Las células endoteliales también expresan en su superficie numerosos receptores cuya función es localizar y activar, inhibir o modular las proteínas que participan en la hemostasia. Entre ellos destaca la trombomodulina, con acción tanto anticoagulante, por activación de la proteína C, como antifibrinolítica, por activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI), el receptor endotelial de la proteína C (EPCR), del plasminógeno y los receptores para el tromboxano, entre otros.

En la activación de todos estos sistemas también está implicada, de una manera más o menos enérgica, la carga genética del individuo, que modula el proceso.

II. Farmacología de la función plaquetaria

A. Función hemostática de las plaquetas

1. Actividad plaquetaria y tapón hemostático

Las plaquetas cumplen diversas funciones biológicas, entre las que destaca su capacidad para iniciar la reparación de las lesiones vasculares dañadas formando el tapón hemostático, y para participar

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

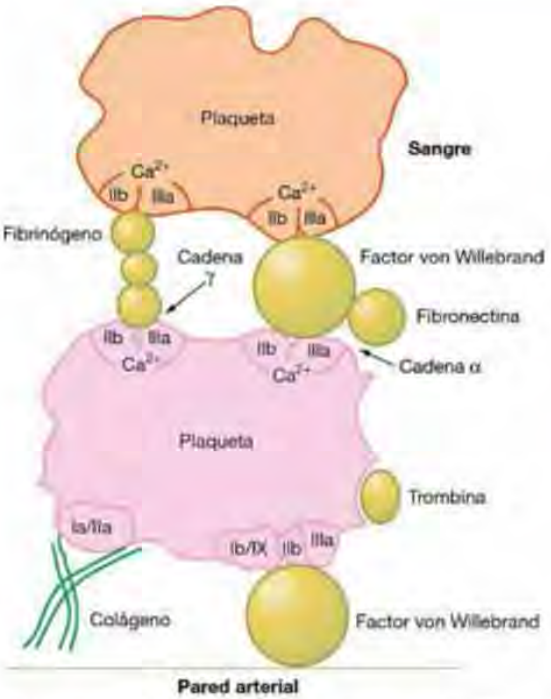


Figura 45-1 Factores que intervienen en la adhesión y la agregación de plaquetas.

Tabla 45-1 Receptores y ligandos situados en la plaqueta

Receptor	Ligando al que se asocia
Integrinas	
GP Ia/IIa ($\alpha_2\beta_1$)	Colágeno
GP Ic ($\alpha_6\beta_1$)	Laminina
GP Ic/IIa ($\alpha_5\beta_1$)	Fibronectina
AV/IIIa ($\alpha_V\beta_3$)	Vitronectina, fibrinógeno, factor von Willebrand y trombospondina
GP IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)	Fibrinógeno, fibronectina, factor von Willebrand y vitronectina
Otros	
Ib-V-IX	Factor von Willebrand
GP VI	Trombospondina y colágeno

GP: glucoproteína.

en el proceso de la coagulación. Para ello desarrollan los siguientes procesos: *a)* adhesión a una superficie alterada; *b)* activación plaquetaria y liberación de productos endógenos; *c)* agregación entre sí, y *d)* participación en la activación de la trombina y, por tanto, en el desarrollo de la coagulación.

En circunstancias normales, el endotelio intacto tiene ocultos sus ligandos; es sobre la superficie vascular lesionada cuando se produce el reclutamiento de las plaquetas de la sangre circulante al sitio dañado. Estas entran en contacto con elementos de la pared y, actuando de sustrato el colágeno subendotelial, se adhieren. Hay diferentes proteínas adhesivas, como la fibronectina, trombospondina, laminina y otras que facilitan la adhesión; pero es fundamentalmente el factor von Willebrand el que, además de unirse a las fibras de colágeno subendoteliales, provoca un cambio conformacional en la estructura plaquetaria, acoplándose al complejo glucoproteico Ib/V/IX de su membrana y permitiendo que estas no solo se adhieran, sino que permanezcan adheridas a la pared del vaso a pesar del flujo sanguíneo (fig. 45-1). Este proceso inicial, la *adhesión*, en contraste con la agregación, no requiere actividad metabólica por parte de la plaqueta.

Como los activadores fisiológicos de las plaquetas no pueden atravesar la membrana celular, estas poseen receptores para transmitir su mensaje al interior de la célula, integrando las señales que se generan durante el proceso de la hemostasia. Las transmisiones se realizan a través de una serie de glucoproteínas (GP) de la membrana plaquetaria, que contienen receptores específicos para las distintas proteínas adhesivas. Las más importantes son: GP Ia/IIa, GP IV y GP VI para el colágeno; GP Ib para el factor von Willebrand; y la GP IIb/IIIa para el fibrinógeno. En la tabla 45-1 se indican los principales receptores plaquetarios responsables de la adhesión y la agregación, y las moléculas glucoproteicas que actúan como ligandos y ejecutan la adhesión. Las transmisiones también se realizan a través de receptores unidos a las proteínas G, como son los receptores para la trombina (PAR-1), ADP ($P2Y_{12}$), tromboxano (TxA_2) y catecolaminas, que potencian la respuesta plaquetaria, y los receptores Fcγ-RIIA.

Los receptores extracelulares activados inician la *activación* de moléculas intracelulares efectoras, como las fosfolipasas C y A_2 o la adenilil ciclasa, que facilitan la movilización del Ca^{2+} intracelular y producen liberación de ácido araquidónico, que terminara convirtiéndose en TxA_2. Este posee una gran capacidad de amplificar la movilización intracelular de Ca^{2+}, y una vez liberado, activar plaquetas adyacentes. La activación plaquetaria también puede ser generada por diversos compuestos: adrenalina, 5-HT, vasopresina, angiotensina, ADP, trombina (fig. 45-2). Todo ello pone en marcha mecanismos de ensamblaje de distintas proteínas del citoesqueleto plaquetario (actina y miosina) que están en contacto con los receptores de la membrana celular y facilitaran el cambio de forma y la contracción interna con el fin de liberar los productos endógenos. Estos procesos metabólicos, provocados por la activación, actúan de forma concertada para estimular la secreción de sus gránulos y la agregación de la plaqueta.

En el proceso de *liberación,* la plaqueta expulsa productos contenidos en sus lisosomas, gránulos densos y gránulos α; algunos de estos productos tienen intensa actividad estimuladora de la agregación o favorecen el proceso de yuxtaposición y acumulación de plaquetas. La mayoría de los gránulos son gránulos α que contienen dos tipos de proteínas: *a)* homólogas a las del plasma: fibrinógeno, fibronectina, factor XIII, factor V, PAI-1 y factor von Willebrand, principalmente, algunas de las cuales intervienen en el proceso de agregación y en el de coagulación, por lo que su liberación de las plaquetas contribuye a reforzar o iniciar dichos procesos en el ambiente periplaquetario, y *b)* específicas de las plaquetas: el factor plaquetario 4 (PF4), que neutraliza la acción de la heparina y activa las plaquetas facilitando su agregación; la β-tromboglobulina y P-selectina; el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que ejerce un poderoso efecto mitógeno sobre células musculares del endotelio vascular, y la trombospondina, proteína fijadora de calcio que facilita los fenómenos de adhesión y agregación plaquetarias y es capaz de unirse a la heparina. Los gránulos densos son ricos en ATP, ADP, Ca^{2+}, Mg^{2+}, serotonina y epinefrina.

Como paso previo a la *agregación,* las plaquetas, mediante el complejo GPIb/V/IX, se unen al factor von Willebrand localizado en el subendotelio y unido al colágeno, se activan y transforman su GPIIb/IIIa en la forma activa que permite su unión al fibrinógeno, formando puentes interplaquetarios. También contribuyen como ligandos de la GPIIb/IIIa la trombospondina, la fibronectina y la vitronectina. De esta manera, la exposición del receptor GPIIb/IIIa se convierte en la vía final que termina en la agregación plaquetaria.

La membrana de la plaqueta es rica en fosfolípidos que contienen ácido araquidónico. Todos los agonistas proagregantes son capaces de liberar ácido araquidónico merced a la activación de las correspondientes fosfolipasas, y puede metabolizarse en las plaquetas por dos vías enzimáticas: una, regulada por la lipooxigenasa, que lo transforma en ácido hidroxieicosatetranoico

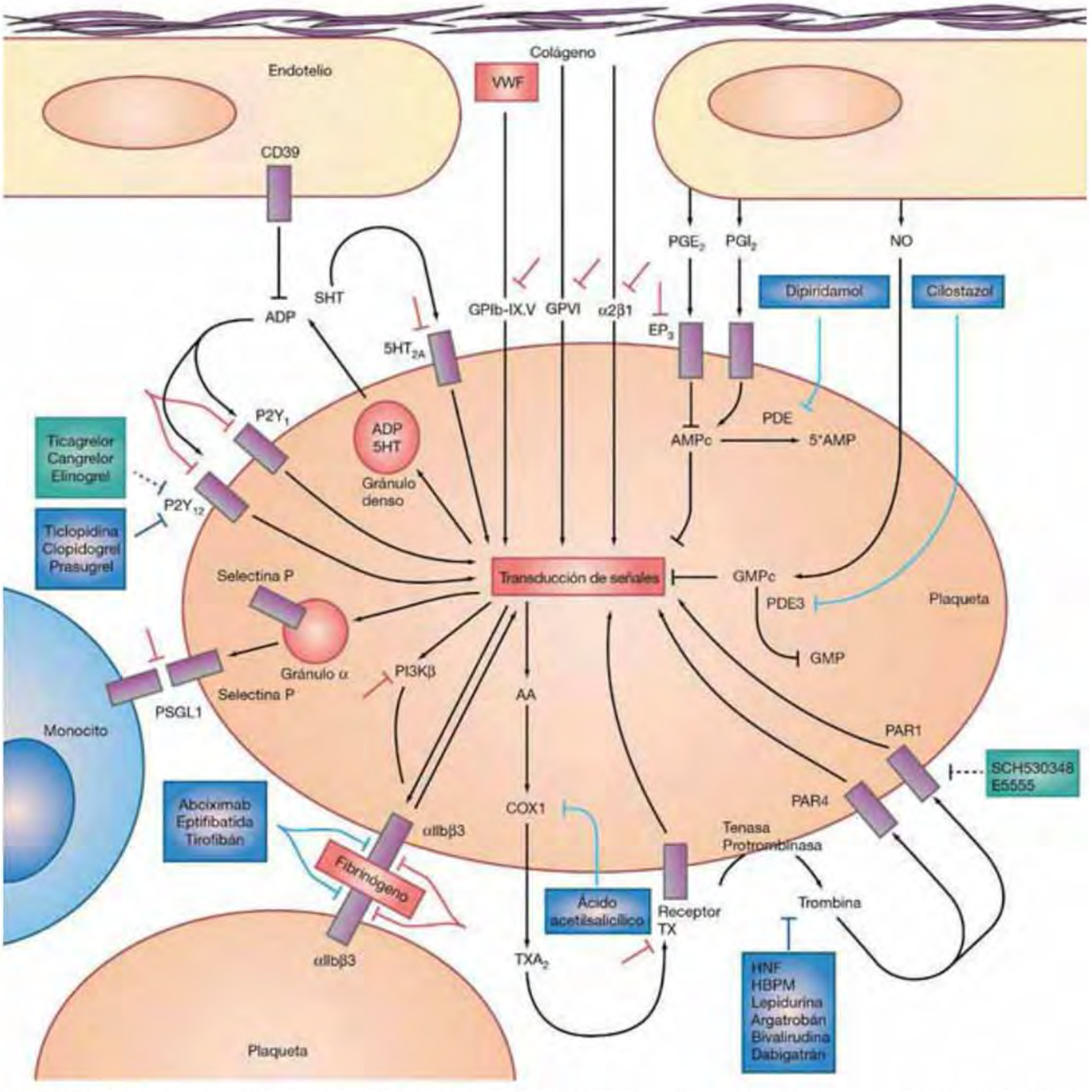


Figura 45-2 Mecanismos que intervienen en los procesos de activación y agregación plaquetaria así como de los fármacos antiagregantes. 5-HT: serotonina; $\alpha_2\beta_1$: GPIa/IIb; $\alpha_{IIb}\beta_3$: GPIIb/IIIa; AA: ácido araquidónico; COX: ciclooxigenasa; GP: glucoproteínas de membrana plaquetaria; LMWH = HBPM: heparina de bajo peso molecular; NO: óxido nítrico; PAR: *protease activated receptor;* PG: prostaglandinas; TX: tromboxano; UFH = HNF: heparina no fraccionada; VWF: factor von Willebrand. Los recuadros en azul con fármacos antiagregantes y anticoagulantes corresponden a fármacos en uso clínico, indicando las señales en forma de T continua los sitios donde actúan. Los recuadros en verde corresponden a fármacos en estudio, indicando sus señales en trazo discontinuo los sitios donde actúan. Las señales en rojo sin recuadro acompañante indican otras dianas de interés sobre las que se está estudiando actualmente con nuevos productos. *(Reproducido con autorización de Michelson 2011.)*

(12-HETE), que es un inhibidor de la adhesión plaquetaria; y otra dependiente de la ciclooxigenasa, que lo transforma en TxA_2, un potente agonista de la agregación plaquetaria y también vasoconstrictor. Por su parte, las células endoteliales también metabolizan ácido araquidónico y producen endoperóxidos intermedios, que se convierten en PGI_2, potente agente vasodilatador y antiagregante.

En resumen, las plaquetas contienen elementos que, al ser liberados, influyen de forma decisiva en el proceso de la hemostasia normal, y quizás en la anormal, así como en los procesos de inflamación y reparación de los tejidos. A ellos se deben sumar los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, que tienen una participación crítica en varias reacciones del proceso de la coagulación (v. más adelante).

B. Fármacos antiplaquetarios

1. Eficacia general y clasificación de los antiplaquetarios

Cuando la hemostasia se desarrolla en un vaso de manera inapropiada e incontrolada, surge el *trombo*, cuya composición y características varían según la naturaleza del vaso y el flujo de sangre. En la *vena*, donde el flujo es relativamente lento, los trombos se parecen más a coágulos, en los que los elementos celulares se encuentran distribuidos de manera uniforme por la malla de fibrina. En la *arteria*, donde el flujo es más rápido, la iniciación del trombo no se debe primariamente a un mecanismo de estasis sanguínea, sino a la interacción entre la superficie vascular, que se ha hecho anormal, y los elementos formes de la sangre, muy particularmente las plaquetas. La anormalidad de la superficie vascular se debe a erosiones de las capas endoteliales o subendoteliales, incluso de capas más profundas; pueden ser producidas en regiones con estrechamiento arterial o con régimen de turbulencia sanguínea. Las plaquetas se adhieren en estas zonas, ocupan la interfase, desencadenan los procesos de agregación y liberación, y se favorece la coagulación periplaquetaria con activación de trombina (que, a su vez, es proagregante) y la formación de depósitos de fibrina, constituyéndose el trombo. Los elementos protésicos también favorecen la adhesividad de las plaquetas y la formación de trombos.

Disponemos de fármacos con capacidad de interferir distintas fases de la activación plaquetaria, modulando o bloqueando alguno de sus mecanismos. Numerosos estudios randomizados han confirmado su utilidad, cuando se utilizan tanto en el tratamiento de episodios trombóticos agudos a nivel arterial como en la prevención de nuevos eventos. Son clasificados de la siguiente manera: (v. fig. 45-2)

a) *Inhiben* la ciclooxigenasa (COX-1): ácido acetilsalicílico y triflusal.

b) Interfieren la función del complejo GP IIb/IIIa:
- **i)** Por inhibición de mecanismos dependientes de ADP: **ticlopidina, clopidogrel** y **prasugrel.**
- **ii)** Antagonistas del complejo:
  - Anticuerpos monoclonales de naturaleza quimérica: **abciximab.**
  - Péptidos naturales que impiden la fijación de proteína: **desintegrinas.**
  - Péptidos sintéticos que contienen la secuencia GRD e inhibidores no peptídicos: **tirofibán** y **eptifibatida.**

c) Modulan mecanismos relacionados con el AMPc y el GMPc:
- **i)** Por modulación de las ciclasas: **prostaciclina** (PGI_2) y derivados: **iloprost.**
- **ii)** Por inhibición de fosfodiesterasas: **dipiridamol** y **cilostazol.**

La eficacia real a nivel clínico difiere mucho de unos productos a otros.

2. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (v. cap. 23). Es el fármaco antiagregante plaquetario más estudiado y utilizado. Inhibe de manera irreversible las COX por acetilación de ambas isoformas (COX1 y COX2); esta acción es específica del AAS y no del salicilato ni de otros AINE. Como consecuencia, inhibe la síntesis de tromboxano A_2 (TxA_2) generada a partir del ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, con lo que reduce su acción potenciadora de la agregación. Esta inhibición debería representar un descenso en la síntesis tanto de TxA_2 plaquetario (agregante plaquetario y vasoconstrictor), como de PGI_2 del endotelio vascular (inhibidor de la agregación y vasodilatador), contrarrestándose un efecto con el otro; pero, en la práctica, dosis pequeñas de AAS inhiben de forma eficaz y en mayor grado el TxA_2 que la PGI_2, y dosis altas inhiben ambos. Además, las plaquetas no tienen capacidad de sintetizar las COX, a diferencia de las células del endotelio vascular, de ahí que, al ser inhibida irreversiblemente la enzima, la plaqueta no tenga capacidad de restaurarla y sí, en cambio, la célula endotelial.

Se absorbe fácilmente por vía digestiva, su vida media oscila entre 30-40 min y, a pesar de que la semivida del AAS es corta y su nivel en plasma dura muy poco, la acción inhibidora de la COX1 es muy prolongada, por lo que basta administrar una sola dosis al día y su efecto se mantiene aproximadamente 10 días.

Todos los estudios coinciden en el beneficio que aporta el AAS a pacientes con patología coronaria, cardiología intervencionista, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica. Dosis bajas de 75-100 mg/día, recomendables en los tratamientos de larga duración como prevención secundaria de complicaciones vasculares, maximizan su eficacia y minimizan su toxicidad, sobre todo gastrointestinal. Se reservan dosis de 160 mg/día para las situaciones agudas en las que se requiere un efecto antitrombótico inmediato. La biodisponibilidad de las cápsulas de absorción entérica es aproximadamente la mitad de la convencional. El principal efecto adverso es la hemorragia, sobre todo gastrointestinal, que es dosis dependiente. Aunque las dosis bajas no eliminan el riesgo, lo rebajan más de un 40% sobre dosis superiores a 300 mg.

Se ha descrito la llamada *resistencia al AAS:* en determinados pacientes no se muestra efecto terapéutico y no prolonga el tiempo de hemorragia ni otras pruebas de agregación plaquetaria. Hay autores que la consideran consecuencia de un fallo de tratamiento, como ocurre con otros fármacos. La falta de pruebas analíticas sensibles y reproducibles impide la valoración real del efecto.

Véase el método de administración y las aplicaciones terapéuticas en el apartado IV.

3. Tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel

Son tres generaciones de tienopiridinas que poseen una actividad antiagregante de amplio espectro. Por sus efectos adversos, la ticlopidina ha sido reemplazada de forma casi generalizada por el clopidogrel, que, después del ácido acetilsalicílico, es el antiplaquetario más utilizado. Una tercera generación de tienopiridinas son los inhibidores del receptor $P2Y_{12}$, como el prasugrel, que muestra más potencia que el clopidogrel y produce una inhibición plaquetaria más consistente (v. fig. 45-2).

En los últimos años se han desarrollado otros fármacos inhibidores directos y reversibles del receptor $P2Y_{12}$, como son **ticagrelor** y **cangrelor,** que no precisan metabolización y evitan interferencias de citocromos e interacciones con otros fármacos. Los ensayos clínicos se encuentran en fases avanzadas y se espera que confirmen nuevos beneficios.

3.1. Acciones farmacológicas

Antagonizan de forma poderosa, selectiva y no competitiva, la agregación plaquetaria provocada por ADP. Los tres son profármacos que, tras su administración oral, son metabolizados en el hígado a través del sistema CYP450 y generan metabolitos activos que bloquean los receptores $P2Y_{12}$ del ADP situados en la membrana plaquetaria. Suprimen también la acción inhibidora del ADP sobre la actividad

antiagregante del AMPc, por lo que, en definitiva, incrementan los efectos de los mecanismos que utilizan aumento del AMPc (p. ej., la PGI_2). Indirectamente, interfieren en el proceso por el que la activación de receptores ADP activa los sitios de fijación para el fibrinógeno, impidiendo así la fijación del fibrinógeno al complejo GPIIb/IIIa y a la membrana plaquetaria. También pueden suprimir la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico, colágeno y trombina.

La acción antiagregante máxima del clopidogrel tarda 4-7 días en alcanzarse y su efecto perdura 7-10 días tras suspender la administración. El prasugrel tiene un inicio de acción más rápido y alcanza una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP completa y más consistente que el clopidogrel.

3.2. Características farmacocinéticas

El metabolito activo del clopidogrel, el 2-oxo-clopidogrel, se forma por oxidación mediante la acción de CYP2B6 y CYP3A4 y se fija de forma irreversible a los receptores plaquetarios. La $t_{1/2}$ es de 8 h y se elimina por vía renal en un 50%. Difiere de la ticlopidina en su mayor potencia, su acción más prolongada y su mejor tolerancia hematológica. Al igual que ocurre con el AAS, aproximadamente un tercio de los pacientes que lo toman muestran una importante variabilidad interindividual ante la respuesta inhibidora plaquetaria (también conocida como resistencia al clopidogrel), quizá debida a polimorfismos de CYP450. El uso concomitante con otros fármacos, como las estatinas y los inhibidores de la bomba de protones, disminuye su efecto.

El metabolito activo del prasugrel, formado por reacciones oxidativas, se une a proteínas en un 98%, tiene una $t_{1/2}$ de 4 h y su principal vía de eliminación es renal. Su efecto es más uniforme y menos variable. antiagregante.

3.3. Reacciones adversas e interacciones

El clopidogrel presenta un perfil de seguridad similar al AAS, con menos sangrados gástricos; y, aunque no presenta las complicaciones hematológicas graves de la ticlopidina, se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica asociada a su empleo, habitualmente en las primeras 2 semanas de iniciado, por lo que es necesario hacer controles plaquetarios en ese período. Puede causar diarrea, a veces grave. Se recomienda utilizarlo cuando exista alguna contraindicación para el uso del AAS. En pacientes de alto riesgo trombótico, se puede asociar a bajas dosis de AAS.

El prasugrel puede producir más complicaciones hemorrágicas que el clopidogrel, por lo que está contraindicado en pacientes con hemorragia activa o historia de ictus.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

El clopidogrel es eficaz en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, accidentes cerebrovasculares recientes o enfermedad arterial periférica, y en los procedimientos de intervencionismo coronario, en los cuales el tratamiento combinado con AAS reduce el riesgo de episodios trombóticos. El prasugrel se utiliza en la prevención de complicaciones trombóticas en pacientes sometidos a procedimientos de intervencionismo coronario, asociado a AAS. Están previstas otras indicaciones. Se describe su utilización en el apartado IV.

4. Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa

Dada la importancia del complejo GP IIb/IIIa en la agregación plaquetaria, su bloqueo directo es una buena estrategia de acción antiagregante. Este grupo de fármacos evita la unión del fibrinógeno, el factor von Willebrand y otras proteínas adhesivas a las plaquetas, impidiendo su agregación mediante el bloqueo de los receptores de la GP IIb/IIIa (v. fig. 45-2). Tres fármacos que actúan por mecanismos distintos han mostrado eficacia clínica: abciximab, tirofibán y eptifibatida. Se administran por vía endovenosa, lo que obliga al uso intrahospitalario.

El **abciximab** es un anticuerpo monoclonal, molécula híbrida producida por recombinación genética, en la que hay regiones variables correspondientes a la molécula original del anticuerpo monoclonal murino de la GP IIb/IIIa, junto con una región constante derivada de la inmunoglobulina humana IgG. Se administra en dosis de 0,25 mg/kg en bolo, seguido de una infusión de 10 μg/min durante 12 h; así se obtiene un bloqueo del receptor superior al 80% con reducción de la agregación plaquetaria inducida por ADP, que es dependiente de la dosis. A las 24 h de cesar su administración, la agregación plaquetaria retorna a su estado basal en un 50%.

El **tirofibán** es un antagonista sintético no peptídico. Las dosis recomendadas varían dependiendo de la indicación, en general con bolos de 0,4 a 10 μg/kg durante 30 min, seguidos de una perfusión de 0,1 μg/kg/min; siempre se debe combinar con la heparina. Su efecto es dosis dependiente y a las 4 h de cesar su administración la agregación plaquetaria retorna a su estado basal en un 50%.

La **eptifibatida** es un péptido cíclico de pequeño tamaño cuya estructura química fue desarrollada para que se asemejara a la de la *barbourina*, una desintegrina inhibidora de la GP IIb/IIIa que se encuentra en el veneno de la serpiente *Sistrurus milaris barbouri*. Las dosis recomendadas son de un bolo de 180 μg/kg por vía intravenosa seguido de una infusión de 2 μg/kg/min durante 12 h. Se suele administrar conjuntamente con heparina y AAS.

Los tres fármacos muestran claros beneficios, en asociación con heparina, en pacientes con patología coronaria y cardiología intervencionista. Las complicaciones más frecuentes son las hemorragias, ligeramente superiores a las de otras opciones terapéuticas, que pueden reducirse ajustando la dosis de heparina. Pueden provocar trombopenias (1-2%), que son reversibles cuando se deja de administrar, y producir anticuerpos contra el fármaco.

5. Otros fármacos antiplaquetarios

El **dipiridamol** es un compuesto piridopirimidínico con propiedades vasodilatadoras. Su efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria provocada por ADP es moderado y reduce la fase de liberación. Se considera que este efecto es consecuencia de la acción inhibidora que el fármaco ejerce sobre la fosfodiesterasa, con el consiguiente aumento del AMPc intraplaquetario, cuyo papel en el control de la agregación se describe en el apartado II, A. Es capaz, además, de potenciar la acción de la PGI_2, quizás porque facilite su liberación en el endotelio vascular. La absorción en las formulaciones convencionales es variable y puede dar lugar a una biodisponibilidad baja. No ha mostrado ventaja alguna sobre el AAS, ni solo ni asociado a él. Se absorbe bien por vía oral, pero se elimina con rapidez, por lo que es necesario administrarlo 3-4 veces al día. Las reacciones adversas que puede producir son cefaleas, enrojecimiento de la cara por vasodilatación, diarrea y palpitaciones. La dosis, cuando se administra solo, es de 100-400 mg al día. Existe una fórmula de liberación más lenta en combinación con AAS (200 mg-25 mg), con mayor biodisponibilidad, que permite su administración dos veces al día. En pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, la combinación de ambos fármacos es superior a AAS solo, para evitar nuevos eventos. Sin embargo, no se observan beneficios cuando se utiliza en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria o arterial periférica.

El **cilostazol** es un derivado de 2-oxoquinolona que inhibe fosfodiesterasas y aumenta el AMPc, con efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. Se administra por vía oral, su absorción es variable y mejora coadministrándolo con comida. La dosis es de 50 mg/12 h. Se utiliza en pacientes con claudicación intermitente y prevención de episodios trombóticos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Las complicaciones hemorrágicas son menores que con la AAS, pero no son infrecuentes la cefalea, diarrea, palpitaciones y taquicardia.

El **triflusal** es un derivado del AAS que posee menor actividad antiinflamatoria y analgésica. Como él, tiene actividad antiagregante; inhibe la COX plaquetaria, pero no parece que afecte a la prostaglandina sintetasa de la pared vascular. Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, que también es antiagregante y cuya semivida es de unas 40 h. La dosis diaria es de 300-600 mg/día. Puede producir molestias gástricas y no ha mostrado ventajas con respecto al AAS.

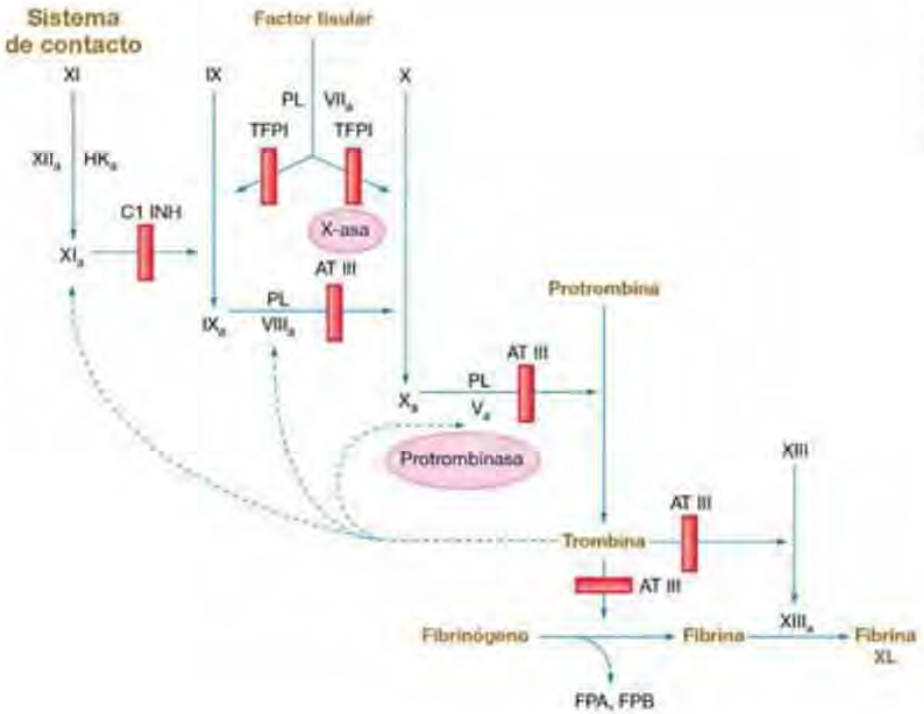


Figura 45-3 Esquema de la coagulación sanguínea. (→): activación directa; (⇢): otras activaciones. FPA y FPB: fibrinopéptidos A y B; PL: fosfolípidos; protrombinasa: sistema Xa + Va + protrombina; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; X-asa: sistema IXa + VIIIa + X.

6. Aplicaciones terapéuticas

Los antiagregantes no ofrecen respuestas contundentes a los problemas, pero poseen un valor profiláctico cada vez mejor definido en determinadas situaciones patológicas: *1)* en el tratamiento de la fase aguda de los accidentes isquémicos arteriales, evitando su progresión; *2)* en la prevención secundaria de accidentes isquémicos, evitando la recidiva; *3)* en procedimientos de cardiología intervencionista, evitando la reoclusión o reestenosis, y *4)* en la prevención primaria de eventos isquémicos en sujetos aparentemente sanos, pero con algún factor de riesgo cardiovascular. Un antiagregante no es necesariamente un antitrombótico, pero la inhibición del fenómeno de agregación plaquetaria iniciado o estimulado por la trombina u otros agonistas plaquetarios puede atenuar la cascada de reacciones que terminan por producir el fenómeno trombótico.

El AAS sigue siendo el antiagregante de referencia solo o asociado a otros. El clopidogrel es una alternativa eficaz. Los nuevos inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ pueden ser de utilidad en pacientes que presentan resistencia a AAS o clopidogrel. Los antiagregantes que inhiben o bloquean la GP IIb/IIIa están indicados en episodios agudos y en procedimientos de cardiología intervencionista, evitando la reestenosis. Las aplicaciones terapéuticas en las diversas condiciones trombóticas, tanto con fines profilácticos como curativos, se analizan en el apartado IV.

III. Farmacología de la coagulación

A. Sistema de la coagulación

1. Formación de trombina y fibrina

La coagulación de la sangre es un proceso multifactorial y dinámico que se caracteriza por una cascada de reacciones proteolíticas cuya finalidad es convertir el fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina insoluble para formar redes de fibrina capaces de envolver el trombo plaquetario (fig. 45-3). Este proceso es regulado, a su vez, por un sistema de anticoagulantes naturales; del funcionamiento coordinado de todos sus componentes depende el mantenimiento de la fluidez sanguínea. Su alteración puede ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos.

La iniciación del proceso exige un factor desencadenante que puede ser variado, pero será la rotura de la integridad de la superficie endotelial, que estimula la actividad plaquetaria, así como el contacto del factor tisular con las proteínas plasmáticas, el que lo desencadene.

Para que se produzcan la mayoría de las reacciones de coagulación, son componentes fundamentales la enzima que ha de ser activada, el cofactor que acelera la reacción y los iones de calcio que fijan las proteínas a la superficie fosfolipídica. La mayoría de las proteínas de la coagulación son enzimas (proteasas séricas) que se sintetizan en el hígado y circulan en el plasma como quimógenos inactivos. De ellas, los factores II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S, necesitan la presencia de la vitamina K para su síntesis, por eso se llaman factores vitamina K dependientes. Precisan una carboxilación de los residuos de ácido glutámico, que se transforman en carboxiglutámico, mediante una reacción en la que actúa como cofactor la vitamina K. Esta transformación les confiere una gran afinidad por los fosfolípidos, a los que se unen mediante puentes de calcio. Los cofactores no enzimáticos, FV y FVIII, también circulan como precursores inertes y requieren una activación por la trombina. Su intervención en el proceso aumenta la eficacia de los factores de la coagulación en, al menos, 100.000 veces.

El paso clave en la iniciación de la coagulación es la exposición del factor tisular (FT) a las proteínas plasmáticas. FT es una molécula de superficie transmembrana que se encuentra en las superficies de todas las células, excepto en las células endoteliales y en las células de la sangre circulante. Entra en contacto con los factores de coagulación cuando se lesiona un vaso o cuando se sintetiza por monocitos u otras células vasculares estimuladas por endotoxinas o citocinas. Atraviesa la membrana celular y, uniéndose a pequeñas cantidades de FVIIa que se encuentran en la circulación, se convierte en el activador más potente conocido de la coagulación sanguínea. El complejo FT-FVIIa activa otros complejos FT-FVII circundantes e inicia la conversión del FIX en FIXa, el cual, formando un complejo con su cofactor

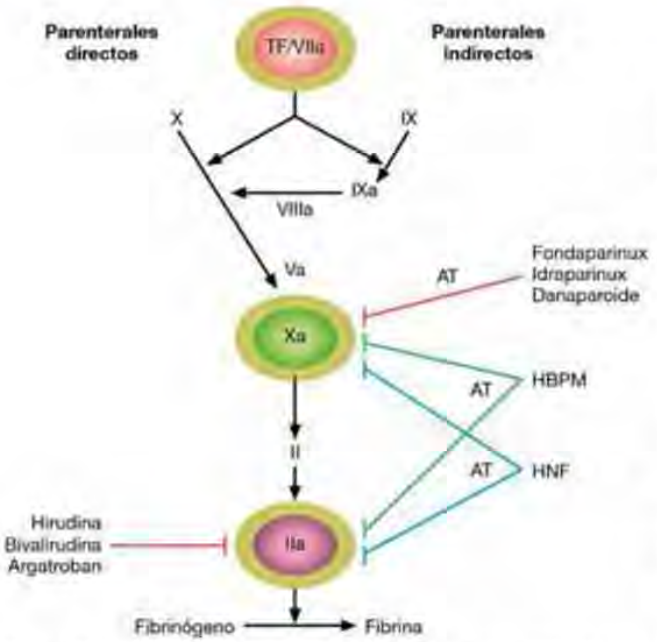


Figura 45-4 Anticoagulantes parenterales. AT: antitrombina; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

FVIIIa y el FX, transforma a este último en FXa. El complejo FT-FVIIa también puede activar directamente el FX. Una vez activado el FX por una u otra vía, formará un complejo con el FVa y el FII (complejo protrombinasa) para formar la trombina (FIIa), y esta, actuando sobre el fibrinógeno, genera monómeros de fibrina que polimerizan y se unen para formar el coágulo. Posteriormente, el FXIII solidifica la unión al formar puentes de glutamil lisina entre las cadenas laterales de los monómeros de fibrina. La trombina también es capaz de activar el FXI, incluso en ausencia de una superficie cargada negativamente, el FXIII, la fibrinólisis, las plaquetas y la proteína C. El FXII, la precalicreína y el quininógeno de alto peso molecular son las llamadas clásicamente proteínas del sistema de contacto a las que actualmente se les da menos importancia en el inicio de la coagulación, pero desempeñan un papel importante en el crecimiento y mantenimiento del coágulo.

Existen también, por parte del endotelio, como ya se ha comentado, unos mecanismos que se oponen a la formación del trombo que influyen tanto sobre las plaquetas como sobre los factores de coagulación. En relación con las primeras, segrega tres potentes agentes antiplaquetarios: PGI_2, óxido nítrico y ciertos adenosín nucleótidos. En lo que se refiere a los factores de coagulación, por un lado se sintetizan y liberan de la superficie luminar glucosaminoglucanos, como el heparán sulfato y dermatán sulfato, que, actuando sobre la antitrombina y el cofactor II de la heparina, neutralizan la trombina y el FXa. La activación de la proteína C es otra vía importante de actividad anticoagulante vascular. Las células endoteliales expresan en su superficie un receptor, la trombomodulina, que, uniéndose a la trombina, activa la proteína C. Esta proteína C activada, unida a la proteína S, que actúa como cofactor y sobre una superficie fosfolipídica, inhibirá la coagulación por proteólisis del FVa y FVIIIa. Actualmente se está dando mucha importancia a una proteína llamada TFPI *(tissue factor pathway inhibitor)*, que, sintetizada por las células endoteliales, es un importante regulador de la actividad del complejo FT-FVIIa.

Si, a pesar de todos estos mecanismos, se forma fibrina, entra en juego el sistema fibrinolítico a partir del activador tisular del plasminógeno, situado en la pared vascular (v. apartado IV, A).

B. Anticoagulantes parenterales indirectos

Son los anticoagulantes que actúan de forma indirecta mediante la potenciación de la antitrombina: **heparina** y sus diversas formas moleculares (fig. 45-4).

1. Heparinas: HNF y HBPM

1.1. Características químicas, origen y síntesis

La molécula de **heparina** pertenece a la familia de los *glucosaminoglucanos*. Está formada por unidades repetitivas de un disacárido que contiene un derivado de aminoazúcar (glucosamina o galactosamina), y al menos uno de los azúcares tiene un grupo carboxilo o sulfato cargado negativamente.

La secuencia básica de la heparina consiste en la alternancia de un ácido urónico (el ácido β-D-glucurónico o su epímero el ácido L-idurónico) y la α-D-glucosamina, unidos por enlace glucosídico 1 → 4. Algunas unidades de glucosamina se encuentran N-acetiladas y las restantes son sulfatadas. Además, existen abundantes radicales sulfato en parte de los ácidos idurónicos (C2) y en algunas glucosaminas (C6). Finalmente, algunas glucosaminas N-sulfatadas presentan dos grupos sulfato en los carbonos 3 y 6. Ello dota a la molécula de un carácter marcadamente ácido.

La **heparina no fraccionada** (HNF) es una mezcla de polímeros cuyos pesos moleculares oscilan entre 5 y 30 kD (media, 15 kD). Dependiendo de la fuente y del método de extracción, en un preparado de heparina no fraccionada puede haber de 10 a 30 especies moleculares distintas. La heparina natural se encuentra en las células cebadas, y abunda en particular en el hígado, el pulmón y el intestino. En la actualidad, se obtiene y purifica del intestino de cerdo y de buey, con similar actividad en ambos casos.

Las **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) se obtienen mediante técnicas de fraccionamiento, purificación y síntesis de la HNF; son preparados mucho más homogéneos de polímeros de bajo peso molecular, de entre 3 y 9 kD. Sus pesos moleculares, sus actividades biológicas y sus propiedades cinéticas varían según la técnica de preparación.

1.2. Acciones farmacológicas

La acción fundamental de la heparina como anticoagulante consiste en unirse a la antitrombina (AT) y provocar en ella un cambio conformacional, merced al cual acelera unas 1.000 veces la velocidad con que la AT inactiva varias enzimas de la coagulación: principalmente, la trombina (FIIa) y los factores Xa y IXa, y en menor grado los factores XIa y XIIa. La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina, HNF y HBPM, reside en una particular secuencia pentasacárida, llamada pentasacárido esencial (fig. 45-5), que se encuentra irregularmente distribuida en aproximadamente un tercio de las cadenas de heparina.

La AT es una glucoproteína plasmática que se encuentra a la concentración de 150-300 μg/mL. Inactiva varias serinproteasas mediante la formación de complejos en los que el sitio reactivo de la AT (la arginina) actúa sobre el sitio activo de la proteasa (la serina); esta reacción es estoiquiométrica 1:1, irreversible y muy lenta en condiciones espontáneas. La heparina, al unirse a un residuo ε-aminolisil de la AT, tiene la virtud de acelerar la reacción de inactivación, hasta hacerla casi instantánea.

La principal diferencia entre la HNF y la HBPM consiste en su comportamiento frente al factor Xa y la trombina. Cualquier heparina que contenga la secuencia de pentasacárido inactiva el factor Xa mediante simple asociación con la AT, provocando así la aceleración de la interacción entre ellos. En cambio, para que la heparina inactive la trombina es preciso que la heparina se asocie no solo a la AT, sino también a la propia trombina, formándose un complejo ternario (fig. 45-6). Pero para que se pueda formar este complejo, las cadenas de heparina han de tener una longitud de al menos de 18 unidades de sacárido (incluyendo, lógicamente, el pentasacárido esencial para su unión a la AT). La mayoría de las moléculas de HNF tienen esta longitud, mientras que muy pocas de

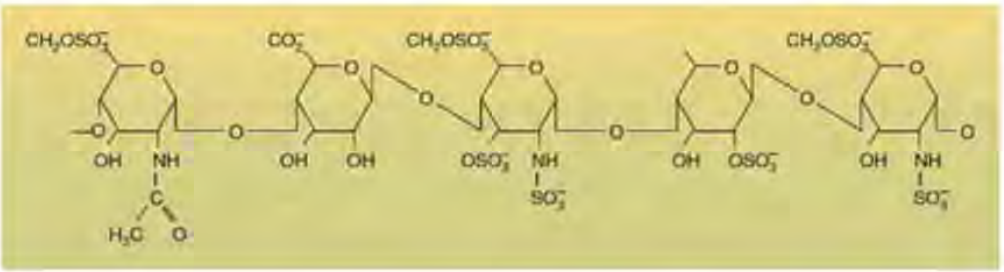


Figura 45-5 Pentasacárido esencial en la acción anticoagulante de la heparina.

las HBPM la tienen. En consecuencia, la HNF presenta una actividad inhibidora equivalente frente a la trombina y el FXa, mientras que las HBPM inactivan el factor Xa en mucho mayor grado que el FIIa. Este es el motivo de que la HNF prolongue el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), no así las HBPM. Sin embargo, la variedad de tamaño y de estructura de las diferentes HBPM hace que entre ellas difieran notablemente sus respectivas actividades anti-Xa y anti-IIa.

Otra diferencia entre la HNF y la HBPM se debe a que la menor longitud de las cadenas de estas últimas se traduce en una menor carga negativa y, por tanto, disminuye su afinidad en la unión a distintas proteínas plasmáticas, células endoteliales, macrófagos, plaquetas y osteoblastos.

La HNF, además de fijarse a la AT y a la trombina, ejerce otras acciones que coadyuvan a su actividad antitrombótica y anticoagulante: *1)* induce la secreción de TFPI en las células del endotelio vascular, reduciendo la actividad procoagulante del complejo FT-FVII; *2)* a concentraciones altas facilita la acción de un segundo inhibidor de la trombina denominado cofactor II de la heparina, otra glucoproteína que también forma complejo covalente con la trombina con estoiquiometría 1:1, pero independiente de la secuencia pentasacárida; *3)* probablemente contribuye a modular el sistema fibrinolítico su interacción con el endotelio de los vasos sanguíneos y la liberación del activador tisular del plasminógeno en las células endoteliales, y *4)* tiene una compleja interacción con las plaquetas: las plaquetas inhiben el efecto anticoagulante por dos mecanismos: *a)* fijan el factor Xa y lo protegen de su inactivación por el complejo heparina-AT, y *b)* secretan el factor 4 plaquetario (PF4), que neutraliza la heparina. La heparina se fija a las plaquetas tanto más cuanto mayor sea su peso molecular. También en estos casos las HBPM difieren de la HNF, y esto explica la menor incidencia de trombopenia inducida por heparina de la HBPM, ya que continúan inactivando el factor Xa y son más resistentes al factor 4 plaquetario.

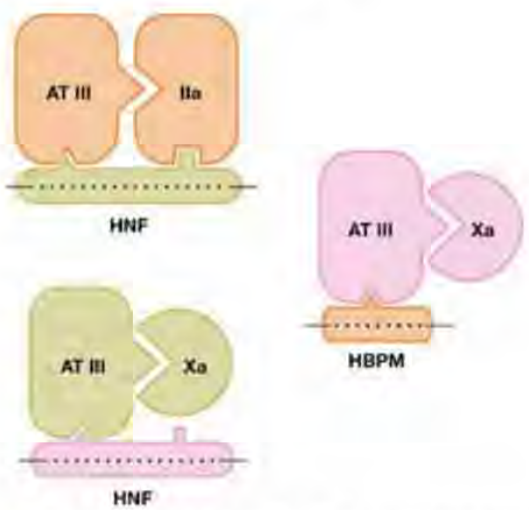


Figura 45-6 Mecanismo de la acción de las heparinas no fraccionadas (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

1.3. Características farmacocinéticas

La HNF no se absorbe por la mucosa gastrointestinal. La vía de elección es la i.v. en infusión continua; por vía subcutánea tiene una biodisponibilidad del 22 al 40%. Permanece distribuida en el espacio intravascular, pasando a los tejidos en proporción muy escasa. Su volumen de distribución refleja con mayor precisión el volumen sanguíneo total que el plasmático, ya que se fija a diversas proteínas del plasma (albúmina, glucoproteína rica en histidina, PF4, vitronectina, fibronectina y factor von Willebrand), y especialmente a las células endoteliales, donde es internada, despolimerizada y desulfatada. La fuerte afinidad de la heparina por estas células es directamente proporcional a su tamaño y riqueza en radicales sulfato. Por esta razón, su biodisponibilidad es menor a bajas concentraciones y, por ello, hay una variabilidad de respuesta anticoagulante cuando se administra en dosis fijas. La $t_{1/2}$ es tanto dependiente de la dosis como del tiempo, aumentando tanto si se aumenta la dosis como la duración de la administración. Con la perfusión i.v. continua, en 1 o 2 h, se consigue un nivel estable. Para lograr una acción inmediata, esta infusión suele ir precedida de una dosis de choque en bolo.

El aclaramiento de la HNF es por dos mecanismos distintos de eliminación: a dosis bajas, el principal es el saturable, con cinética de orden 0, en el que intervienen los procesos de fijación e internación endoteliales; a dosis altas, aparece un segundo componente no saturable, con cinética de orden 1, en el que intervienen mecanismos de eliminación renal y, en menor grado, hepático. Por consiguiente, la relación entre dosis y efecto no es lineal, ya que la actividad anticoagulante aumenta en forma desproporcionada a medida que aumenta la dosis.

Las HBPM, a diferencia de las HNF, poseen un alto índice de biodisponibilidad cuando se administran por vía s.c., alcanzando sus concentraciones plasmáticas máximas entre 2 y 4 h. Se fijan mucho menos a las proteínas plasmáticas y al endotelio vascular y, en cambio, pasan a los tejidos a cuyas proteínas se fijan, aumentando así su volumen de distribución. La cinética de eliminación no es saturable, dependiendo principalmente de la excreción renal. Las semividas varían según el preparado utilizado, pero, en su conjunto, son superiores a las de la HNF, y su relación dosis-respuesta es más predecible (tabla 45-2).

1.4. Situaciones especiales

Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que cualquiera de ellas se puede utilizar durante el embarazo, especialmente en el primer y tercer trimestre, en los que los anticoagulantes orales están contraindicados. La HBPM es la de elección por su vía de administración subcutánea más conveniente.

El factor que más modifica la cinética de las heparinas, especialmente la de las HBPM, es la insuficiencia renal; la $t_{1/2}$ puede alcanzar un valor doble del basal. En estos casos se aconseja hacer control de laboratorio mediante la valoración de la actividad antiXa, para ajustar la dosis.

Tabla 45-2 Características y dosificación de las distintas moléculas de HBPM existentes en España

	Semivida (h)	Anti-Xa/Anti-IIa	Peso molecular medio	Profilaxis (dosis/día)	Tratamiento
Bemiparina	5,3	6/1	3.600		115 UI anti-Xa/kg/día
Dalteparina	2	2-3/1	6.000	3.500 UI anti-Xa 5.000 UI anti-Xa	100 UI anti Xa/kg/12 h o 200 UI anti-Xa/kg/día
Enoxaparina	4,5	3-4/1	4.500	40 mg (4.000 UI anti-Xa)	1mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/día
Nadroparina	2,5	3/1	4.500	3.750 UI anti-Xa	172 UI anti-Xa/kg/día
Tinzaparina	2	1,5-2,5/1	6.500	4.500 UI anti-Xa	175 UI anti-Xa/kg/día

En algunos pacientes se observa una resistencia a la HNF, ya que, a pesar de administrarla en dosis elevadas (>35.000 U/24 h), no se consigue prolongar el TTPa hasta niveles terapéuticos. Se ha asociado a déficit de AT, aumento del aclaramiento de la heparina, aumento de las proteínas que se unen a esta y aumento del FVIII y fibrinógeno como reactantes que son de fase aguda.

1.5. Reacciones adversas y contraindicaciones

La más frecuente e importante es la hemorragia, y su aparición depende de varios factores: dosis terapéuticas altas, alteraciones hemostáticas concomitantes y uso asociado de fármacos antiplaquetarios o fibrinolíticos, entre otros.

Puede producir dos tipos de trombopenia: *a)* de aparición temprana, leve y reversible, cuyo mecanismo es incierto, y *b)* más grave (<100.000 plaquetas/μL), conocida como trombopenia inducida por heparina (TIH), debida a un mecanismo inmunológico por la producción de anticuerpos (generalmente de tipo IgG) dirigidos contra el complejo heparina-PF4, que generalmente aparece tras 5-10 días de tratamiento y tiene un riesgo elevado de aparición de complicaciones trombóticas. Esta forma grave es poco frecuente, pero se recomienda la vigilancia periódica del recuento de plaquetas y, en caso de aparición, se debe suspender inmediatamente su administración y sustituir por lepidurina. Numerosos trabajos apuntan la utilidad de fondaparinux ante esta situación.

La osteoporosis puede aparecer después de tratamientos prolongados (más de 3 meses) y a dosis elevadas. Son poco frecuentes las lesiones dérmicas, urticariales, papuloeritematosas y necrosis de la piel, así como las reacciones de hipersensibilidad.

Las complicaciones hemorrágicas que presentan las HBPM son similares o menores que las de la HNF, pero tienen el inconveniente de que la capacidad del sulfato de protamina para neutralizarlas es parcial. Es menor la incidencia de trombopenia reversible y mucho menor la de la forma grave. También es menos probable la aparición de osteoporosis.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 45-3.

1.6. Dosificación y control

La HNF es el anticoagulante de elección cuando existe la posibilidad de interrumpir el tratamiento ante procedimientos invasivos. En estas situaciones, para el *tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa*, se recomienda la vía i.v. en infusión continua a dosis de 18 U/kg/h, precedida de un bolo de 80 U/kg.

Otras indicaciones te rapéuticas de la HNF son el ictus, el infarto agudo de miocardio en asociación con trombolíticos, en los procedimientos de intervencionismo cardíaco y en el mantenimiento de circuitos extracorpóreos en cirugía cardíaca, así como en la fase aguda de las oclusiones arteriales periféricas. En ellas se recomienda utilizar dosis de 12-15 U/kg precedidas de un bolo de 60-70 U/kg. Ver apartado IV.

Aunque no se dispone de datos concluyentes sobre la exigencia de un control biológico cuando se utiliza la HNF, se recomienda hacerlo más para asegurar una dosis antitrombótica eficaz que para evitar una posible complicación hemorrágica. El control se realiza pasadas 4 h desde el inicio del tratamiento mediante la prueba del *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPa), expresado como relación paciente/control (TTPa-R). En general, los resultados de la prueba mantienen una buena correlación con las concentraciones plasmáticas de heparina, por lo que sirven para modificar la dosis, considerándose rango terapéutico cuando el TTPa-R esté entre 1,5 y 2,5, que equivale a un nivel de anti-Xa de entre 0,3 y 0,7 U/mL. En caso de no conseguir rangos terapéuticos con la dosificación del TTPa, a pesar de administrar dosis altas de heparina, se determinará la actividad anti-Xa, con la que se obtienen resultados más precisos.

Tabla 45-3 Contraindicaciones del uso de anticoagulantes

Absolutas
Diátesis hemorrágicas graves
Procesos hemorrágicos activos
Hipertensión arterial grave no controlable
Hemorragia intracraneal reciente
Aneurisma intracerebral y aórtico disecante
Embarazo en primer y tercer trimestres (para anticoagulantes orales, no para la heparina)
Relativas
Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas)
Hemorragias graves recurrentes
Ulcus gastroduodenal activo
Trombocitopenia intensa
Interacciones (v. apartado III, D, 1.3)

Las HBPM se usan de forma generalizada para la *profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa*, por vía s.c. y en una sola dosis diaria de 3.000-5.000 UI. En el *tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa*, se pautan las dosis en relación con el peso del paciente.

También pueden utilizarse en el ictus isquémico y en el síndrome coronario agudo. Durante el embarazo son el anticoagulante de elección, debido a la teratogenicidad y riesgo hemorrágico fetal asociado al uso de antagonistas de la vitamina K. No se precisan controles de laboratorio, a excepción de aquellos pacientes con fallo renal grave, embarazo, obesidad o niños, en los que se deben realizar mediante la determinación de la actividad anti-Xa, al menos 48 h después de la inyección inicial y 4 h después de su administración, para ajustar la dosis. El rango terapéutico debe estar entre 0,6-1 UI/mL (v. tabla 45-2 y apartado IV).

Antagonistas de las heparinas. Para neutralizar la HNF, el antídoto es el **sulfato de protamina,** un péptido rico en grupos básicos que neutralizan los grupos ácidos de la heparina; se combina con ella en proporción 1:1, inhibiendo la actividad anticoagulante. Se administra la protamina en una dosis que debe ser la mitad de la dosis/h de heparina en miligramos (100 U de heparina = 1 mg), por vía intravenosa, diluida en 100 mL de suero salino, y se infunde en 15 min para evitar su efecto hipotensor. Ante las HBPM, la protamina muestra una menor unión a los componentes de bajo peso molecular y neutraliza de forma incompleta la actividad anti-Xa. De forma general, se puede recomendar protamina, 1 mg/100 U de HBPM cuando esta se puso en las 8 h previas; si el tiempo fue mayor, se requieren dosis menores.

2. Inhibidores sintéticos del factor Xa

Se han desarrollado análogos sintéticos de la secuencia pentasacárida de las heparinas que muestran más afinidad por la antitrombina que el pentasacárido natural; esto, unido a la alta biodisponibilidad por vía s.c. y su prolongada $t_{1/2}$, les hacen ser fármacos de gran interés (v. fig. 45-4)

El **fondaparinux** tiene actividad antitrombótica debida a su capacidad para potenciar la actividad antifactor Xa propia de la AT. Su biodisponibilidad por vía s.c. es del 100%, y la $t_{1/2}$ plasmática es de 17 h. Muestra una farmacocinética de tipo lineal y la eliminación es por vía renal. No se une a las plaquetas, ni a otras proteínas plasmáticas, salvo la AT, con lo cual es muy improbable la complicación de trombopenia inducida por heparina y tampoco parece provocar osteoporosis. No precisa monitorización.

Se utiliza en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa a dosis de 2,5 mg por vía subcutánea una vez al día, demostrando una importante reducción del riesgo trombótico frente a HBPM. En el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad tromboembólica, y a dosis de 7,5 mg al día, también se ha mostrado al menos tan efectivo y seguro como las heparinas. No debe administrarse durante el embarazo.

Su principal efecto adverso es la hemorragia, para la que el sulfato de protamina u otros antídotos no son efectivos. Teniendo en cuenta la larga $t_{1/2}$ del fármaco, ante hemorragias graves, una opción no reflejada en su ficha técnica es el uso del factor VIIa recombinante.

El **idraparinux** es otro pentasacárido sintético que se une a la AT con una gran afinidad y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 80 h, lo que permite su administración una vez a la semana por vía subcutánea. El principal efecto adverso es la hemorragia y no existe antídoto para su reversión, lo que, unido a su larga vida media, ha frenado su uso. Se ha desarrollado idraparinux biotinilado, **idrabiotaparinux,** con los mismos efectos que idraparinux, pero la adición de biotina a la molécula permite una reversión rápida del efecto anticoagulante tras la inyección intravenosa de **avidina**.

C. Anticoagulantes parenterales directos

Dado el papel primordial de la trombina en la patogenia de la trombosis, se han desarrollado fármacos inhibidores, sintéticos o recombinantes que inactivan la enzima de forma directa e independiente de la AT y del cofactor II de la heparina, no se unen a las proteínas plasmáticas ni a las células, y pueden inactivar la trombina unida al coágulo, por lo que su biodisponibilidad puede ser mayor y su efecto anticoagulante más predecible. Se pueden dividir en derivados de sustancias naturales (hirudinas) e inhibidores sintéticos de bajo peso molecular (péptidos no covalentes) (v. fig. 45-4)

1. Hirudinas

La **hirudina** es un polipéptido de 65 aminoácidos en cadena única (7 kD), que está producido por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Las hirudinas recombinantes **lepirudina** y **desirudina** se obtienen a partir de cultivos de levaduras. Se fijan directamente y con gran fuerza a la trombina cerca de su centro activo y la inactivan, pero, además, se fijan a otros dominios de la trombina, formando complejos no covalentes altamente estables. Muestran, por lo tanto, una potente acción anticoagulante y antitrombótica, medibles mediante el TTPa.

A diferencia de la heparina, la lepirudina consigue inhibir todas las acciones de la trombina sin necesidad de actuar a través de la AT, y es capaz de inhibir la trombina unida al coágulo; no es neutralizada por la heparinasa, el endotelio, los macrófagos, la fibrina o el PF4; no provoca trombocitopenia; tiene una buena biodisponibilidad por vía s.c. (80%), y es buena la relación dosis-efecto. Por esta vía, el máximo nivel plasmático se alcanza después de 1-2 h y se mantiene largo tiempo. La $t_{1/2}$ terminal de la hirudina recombinante es de 1-2 h. Se muestra más efectiva que la heparina por vía parenteral. Su principal reacción adversa, como en el caso de la heparina, es la hemorragia, pero, a diferencia de esta, forma un complejo irreversible con la trombina y no se conoce antídoto para neutralizar su acción, por lo que su utilización puede dar lugar a hemorragias difíciles de controlar.

En la actualidad, la lepirudina se utiliza para el tratamiento de pacientes con trombosis arterial o venosa que presentan trombopenia inducida por heparina.

Se administra por vía intravenosa mediante bolo de 0,4 mg/kg seguido de una infusión de 0,15 mg/kg/h. Su $t_{1/2}$ es de 1,3 h, se metaboliza en el riñón y se excreta por la orina en un 35% en forma inalterada; en casos de insuficiencia renal, la $t_{1/2}$ puede elevarse hasta las 48 h. Puede provocar reacciones alérgicas y se han descrito reacciones anafilácticas graves, incluso mortales, especialmente en casos de reexposición, por lo que es obligado conocer si el paciente ha estado expuesto previamente a este medicamento.

Basándose en el conocimiento del mecanismo de acción de la hirudina se han sintetizado una serie de moléculas quiméricas, que reciben el nombre de **hirulog.**

La **bivalirudina** es el hirulog más estudiado y tiene una serie de ventajas sobre la hirudina, tanto desde el punto de vista de seguridad como de eficacia; tiene una vida media más corta y provoca una inhibición transitoria del centro activo, con lo que se puede administrar a dosis elevadas y parece que puede ser menos hemorrágica que la hirudina. No es inmunogénica. Ha mostrado una eficacia similar a la heparina en el intervencionismo coronario percutáneo en infusión de 1,75 mg/kg/h precedido de un bolo de 0,75 mg/kg, pero, en la actualidad, se utiliza en escasas ocasiones.

2. Inhibidores sintéticos de bajo peso molecular

Entre los inhibidores sintéticos de bajo peso molecular, el grupo más numeroso lo constituyen los péptidos no covalentes. Todos ellos son inhibidores

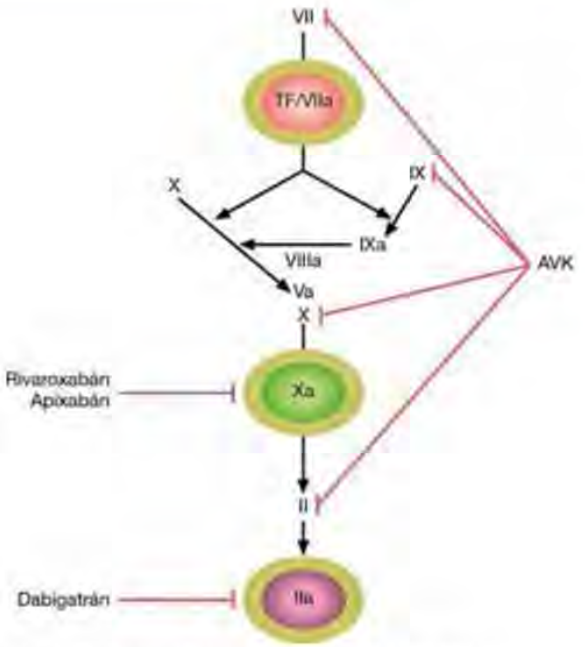


Figura 45-7 Anticoagulantes orales. AVK: antivitamina K.

competitivos y reversibles de la trombina que actúan en el centro activo de la enzima (v. fig. 45-4). El más representativo es el **argatrobán,** que es un derivado sintético de la arginina. Produce un efecto antitrombótico estable y predecible, con un buen perfil de seguridad. Se utiliza, de momento, en pacientes con trombopenia inducida por heparina; para otras indicaciones, los ensayos clínicos realizados no han mostrado ventajas sobre la heparina.

Todos estos fármacos antitrombóticos presentan, de momento, un problema para su utilización clínica, y es la falta de antídoto que neutralice su acción en caso de hemorragia.

D. Anticoagulantes orales

Desde que, en 1950, se comenzaron a utilizar los antagonistas de la vitamina K como anticoagulantes orales, su eficacia en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica se ha demostrado ampliamente y se han convertido en uno de los fármacos más utilizados; sin embargo, su estrecha ventana terapéutica, la gran variabilidad interindividual, las numerosas interferencias farmacológicas y dietéticas que presentan y la obligatoriedad de realizar controles periódicos para ajustar la dosis han impulsado la búsqueda y desarrollo de nuevos anticoagulantes orales que, manteniendo por lo menos la misma eficacia y seguridad, mejoren su manejo al evitar interacciones con otros fármacos o con la dieta y la realización de controles de laboratorio periódicos. Se han desarrollado los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, y los inhibidores directos del factor Xa, como el rivaroxabán y el apixabán, que aportan estas ventajas y que comienzan a ser autorizados en diversas situaciones para su aplicación clínica (fig. 45-7).

1. Antagonistas de la vitamina K

En la actualidad existen los siguientes grupos: *a)* derivados de la 4-hidroxicumarina: **dicumarol, acenocumarol** o **dicumalona, warfarina, fenprocumón** y **biscumacetato,** y *b)* derivados de indán-1,3-diona; **fenindiona** y **difenadiona.** En España se utilizan mayoritariamente el acenocumarol y, en menor medida, la warfarina; en otros países ocurre al revés.

1.1. Mecanismo de la acción anticoagulante

A diferencia de la heparina, la acción anticoagulante solo se produce *in vivo,* requiriendo un período de latencia que oscila entre 12 y 24 h. Su mecanismo fundamental es alterar la acción de la vitamina K, elemento esencial para terminar de sintetizar en el hígado cuatro proenzimas factores de la coagulación: II, VII, IX y X.

Estas cuatro proteínas contienen ácido γ-carboxiglutámico, un aminoácido formado por la acción postranslacional de una γ-glutamil carboxilasa dependiente de vitamina K sobre determinados residuos glutamilo. Estos residuos dotan a las proteínas dependientes de vitamina K de la propiedad de fijarse a las superficies de fosfolípido si existen iones de calcio. Esta fijación es esencial para activar fisiológicamente los factores en los que la rotura de un enlace peptídico específico convierte a un precursor de la coagulación en una serinproteasa. Para que la vitamina K pueda actuar como cofactor de la γ-glutamil carboxilasa, necesita estar en forma reducida como hidroquinona, lo que se consigue mediante una serie de quinona reductasas (fig. 45-8). En una reacción que requiere O_2 molecular, la hidroquinona media la cesión de un protón del carbono y del residuo glutamilo de la proteína, adicionándose entonces CO_2 a ese carbono para formar el ácido γ-carboxiglutámico. En esta reacción se forma un epóxido de vitamina K que es inactivo, pero otra enzima, la vitamina K-epóxido reductasa, reduce el epóxido para convertirlo de nuevo en quinona activa.

Los fármacos cumarínicos tienen la capacidad de inhibir las quinona reductasas y la vitamina K-epóxido reductasa. Por lo tanto, en su presencia se va consumiendo la cantidad existente de hidroxiquinona (activa) hasta que se agota y las proteínas dependientes de vitamina K van saliendo al plasma en forma solo parcialmente carboxilada, es decir, inactivas. Además de las cuatro proteínas señaladas, existen otras cuya γ-carboxilación depende también de la vitamina K: en el hígado (C, S, y Z), el hueso (osteocalcina) y otros tejidos. El papel de las proteínas C y S como inactivadoras de los factores VIIIa y Va de la coagulación se ha descrito en el apartado III, A, 1.

Históricamente, la capacidad antitrombótica de los anticoagulantes orales se ha atribuido a su efecto anticoagulante, pero hoy en día estas dos propiedades tienden a disociarse y se da más importancia a la reducción de los factores II y X, como responsables de la acción antitrombótica, que a la reducción de los factores VII y IX, con mayor y más rápido efecto anticoagulante.

1.2. Características farmacocinéticas

Su conocimiento es importante, porque existe una relación estricta entre la forma libre y la actividad anticoagulante, que se puede valorar con el tiempo de protrombina. Además, existen múltiples factores endógenos (fisiológicos y patológicos) y exógenos (dieta y otros fármacos) que, al modificar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticoagulantes orales, alteran la coagulación en sentido hemorrágico o en sentido trombótico.

Existe un retraso entre el momento en que se alcanza la concentración máxima en sangre y la respuesta terapéutica medida en tiempo de protrombina. Este retraso se debe a dos factores: *a)* al tiempo necesario para que se alcancen los niveles estables, de acuerdo con su semivida, y *b)* al tiempo que debe transcurrir hasta que se agoten los factores de coagulación, cuyas semividas son de 6 h para el factor VII, 24 h para el factor IX, 40 h para el factor X y 60 h para el factor II.

Aunque todos se absorben bien por vía oral, su velocidad es variable según el preparado y según el paciente; el acenocumarol presenta un $t_{máx}$ de 1-3 h, y la warfarina de 3-9 h (tabla 45-4). Se unen intensamente a proteínas (>95%), atraviesan la barrera placentaria y ni el acenocumarol ni la warfarina están presentes en la leche materna, aunque sí otros cumarínicos, como el fenprocumón,

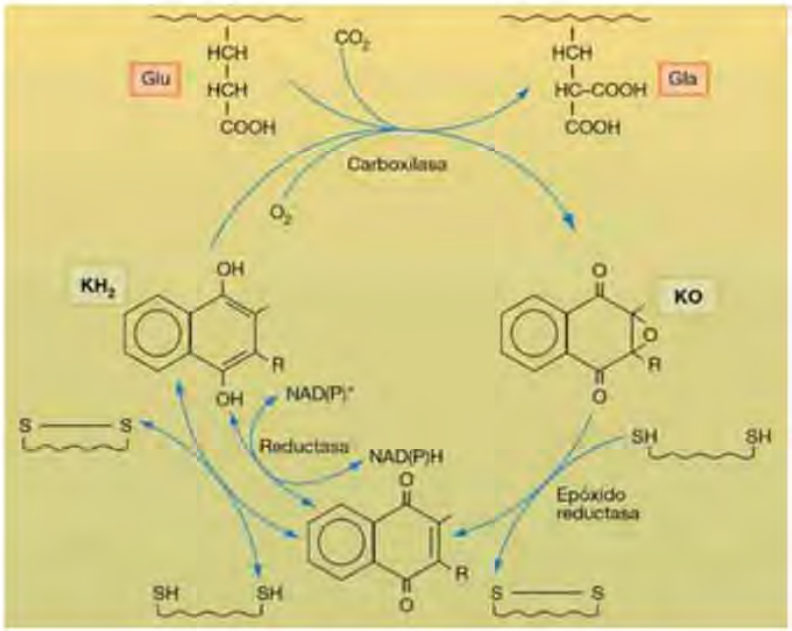


Figura 45-8 Interacción entre el metabolismo de la vitamina K y la carboxilación del ácido glutámico en los factores dependientes de la vitamina K en el microsoma hepático. Las dos reductasas asociadas a ditioles pueden representar la misma enzima o compartir una subunidad común. Los anticoagulantes dicumarínicos inhiben fuertemente la actividad de estas dos unidades.

el biscumacetato o la fenindiona. Se eliminan principalmente por metabolización hepática, por los citocromos P450, principalmente el CYP2C9. La $t_{1/2}$ del acenocumarol racémico oscila entre 5 y 9 h, pero la forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la forma S(–), lo que quizá sea una de las causas de su mayor actividad anticoagulante. Tarda 1,5-2 días en actuar y su efecto desaparece unas 36 h después de suspender su administración. La warfarina se administra como mezcla racémica de sus dos enantiomorfos, R(+) y S(–), y su $t_{1/2}$ es de unas 40 h. La máxima actividad se obtiene a las 72-96 h, y dura 2-5 días.

1.3. Variabilidad en la respuesta e interacciones

El anticoagulante mejor estudiado en este aspecto ha sido la warfarina, y a ella se referirá buena parte de lo que a continuación se expone, pero, dada la similitud estructural del acenocumarol (el más empleado en España), no se encuentran claras diferencias entre ambos; teniendo en cuenta la semivida, quizá la warfarina ofrece mayor estabilidad terapéutica a largo plazo, mientras que el acenocumarol tarda menos en normalizar los valores de hemostasia tras su suspensión.

Existe una buena correlación entre dosis y nivel plasmático, y entre nivel y respuesta anticoagulante en individuos sanos, pero en pacientes, a lo largo de un tratamiento prolongado con anticoagulantes orales, pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K como consecuencia de modificaciones en la dieta (alimentos pobres o ricos en vitamina K, suplementos nutricionales o productos de herboristería) o en la capacidad de absorción (síndromes de mal absorción de grasas y diarreas); el estado de la función hepática puede fluctuar, lo cual repercute sobre el metabolismo de la vitamina K, de los factores de la coagulación dependientes de ella y del propio anticoagulante. También del estado hipermetabólico asociado al hipertiroidismo o a la fiebre.

La introducción de otros fármacos en el curso del tratamiento, sea de forma continuada o intermitente, es fuente de numerosas interacciones, de carácter farmacocinético o farmacodinámico. Aunque existen listas interminables de interacciones, se señalan las que clínicamente han demostrado tener una clara repercusión (tabla 45-5).

Las interacciones de carácter *farmacodinámico* se refieren a modificaciones en el estado de la vitamina K y de los factores endógenos dependientes de ella, a modificaciones provocadas por fármacos sobre las funciones cardíaca, hepática y renal, con la consiguiente repercusión sobre la síntesis de estos elementos, o a modificaciones provocadas sobre otros parámetros de la hemostasia y la coagulación (cambios en la función plaquetaria o en la fibrinólisis). Las interacciones de carácter *farmacocinético* tienen que ver con cambios inducidos sobre la absorción, la unión a proteínas y la excreción del anticoagulante, con especial importancia en los cambios del metabolismo (inducción o inhibición).

La variabilidad individual también puede estar determinada por la genética. Varios citocromos P450 están implicados en el metabolismo oxidativo de estos fármacos. Quizás el más importante es el CYP2C9, y alguno de

Tabla 45-4 Características farmacocinéticas de los principales anticoagulantes orales

	$t_{máx}$ (h)	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Efecto máximo (h)	Duración del efecto (días)
Acenocumarol	1-3	97	5-9[a]	36-48	1,5-2
Fenprocumón		99	96-216	48-72	7-14
Warfarina	3-9	97	30-40	36-72	4-5

[a]La forma R(+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la S(–).

Tabla 45-5 Fármacos con actividad potenciadora o inhibidora potente sobre los AVK

Potenciadores	Inhibidores
Analgésicos antiinflamatorios	Rifampicina
Ácido acetilsalicílico (dosis altas)	Barbitúricos
Antimicrobianos y antiparasitarios	Carbamazepina
Cotrimoxazol	Fenitoína
Tetraciclinas (tetraciclina, doxicilina)	Colestiramina
Imidazoles (metronidazol, ketoconazol, ordinazol)	Colestipol
Ciprofloxacino, levofloxacino	Suplementos dietéticos que aporten vitamina K
Hipolipemiantes	
Fibratos	
Diversos	
Amiodarona	

sus polimorfismos va asociado a un descenso en la actividad enzimática. También mutaciones en el gen que codifica para la vitamina K-oxidorreductasa (VCORC1) se han asociado a necesidades elevadas del fármaco. Hay un pequeño porcentaje de pacientes que presentan una resistencia a la anticoagulación con acenocumarol por interacción farmacológica, o a veces de causa desconocida a pesar de las dosis elevadas, que puede resolverse al sustituir el tratamiento por warfarina. Y existe aproximadamente un 20% de los pacientes tratados que no consiguen una dosis terapéutica estable a pesar de la ausencia de variaciones en los factores citados.

El mejor modo de evitar el riesgo que entrañan las interacciones (sean las hemorragias o la formación de trombos) es preverlas siempre que se incorpore o se suprima un fármaco de los señalados u otro nuevo cuyo riesgo potencial se desconozca. Procede en estos casos extremar las exploraciones de laboratorio (v. más adelante).

1.4. Reacciones adversas

La principal es la hemorragia. Cuando el INR (razón normalizada internacional) está en rango adecuado, la hemorragia puede deberse a un problema local, aunque potenciado por el efecto anticoagulante del fármaco. Cuando el INR está aumentado, pueden aparecer hemorragias espontáneas en cualquier localización que guardan relación con la concentración de anticoagulante y son causa de un no pequeño índice de morbilidad; de ahí que antes de instaurar este tratamiento se deban tener en cuenta todas las circunstancias personales, sanitarias y sociales de cada paciente con el objetivo de conseguir un cuidadoso cumplimiento y seguimiento por parte del paciente y del personal sanitario. Se trata de alterar la coagulación de tal forma que impida la trombosis sin inducir a la hemorragia. El uso concomitante del AAS y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos que alteran la función plaquetaria y producen lesiones gástricas aumenta la posibilidad hemorrágica.

Otras reacciones más infrecuentes son: diarrea, necrosis del intestino delgado, urticaria y alopecia. La necrosis cutánea es una complicación poco frecuente (0,01%), pero muy importante, que empieza por equimosis extensas y dolores en la parte inferior del cuerpo o en la mama, entre el tercer y el décimo día de tratamiento, y está asociada, sobre todo, a déficit de proteína C y proteína S, aunque en un número importante de casos no se ha detectado una anomalía que lo justifique. Como atraviesan la barrera placentaria, actúan sobre el embrión y el feto, y en el primer trimestre del embarazo, al 14-46% de las gestantes, según diferentes estudios, pueden ocasionar malformaciones congénitas en forma de hipoplasia nasal, inclusiones epifisarias y anomalías en el SNC. En el tercer trimestre reducen los factores de coagulación dependientes de vitamina K en el feto, pudiendo ocasionar hemorragias en el recién nacido.

Las contraindicaciones de los anticoagulantes, en general, figuran en la tabla 45-3.

1.5. Dosificación y su control

El *acenocumarol* se administra en dosis de entre 2-4 mg en una sola dosis los primeros 2 días y después, de acuerdo con el INR obtenido, se modificará la dosis hasta alcanzar el rango deseado de forma estable. La warfarina se administra en dosis de 5 mg-10 mg/día durante 2 días, y después se procede de forma similar. Si durante este período inicial se precisara una cobertura antitrombótica inmediata, se administrará conjuntamente con heparina, habitualmente HBPM, hasta conseguir niveles de INR superiores a 2 durante 2 días consecutivos. Hoy en día se acepta que dosis moderadas de anticoagulación son tan efectivas como dosis mayores, ocasionando, con ello, menos complicaciones hemorrágicas. En general, niveles de INR entre 2 y 3 son los más adecuados, excepto en las prótesis valvulares mecánicas mitrales y pacientes con trombosis de repetición en los que se recomiendan niveles entre 2,5 y 3,5. La dosis que se precisa para mantener el rango terapéutico adecuado disminuye, en general, según aumenta la edad, posiblemente debido a que el aclaramiento desciende con los años.

La terapia anticoagulante oral precisa un cuidadoso control analítico, debido a la gran variabilidad individual en la respuesta, no predecible por peso, edad, etc., y porque es muy estrecho el margen entre dosis ineficaz, adecuada y excesiva. La prueba empleada es la del *tiempo de protrombina (TP)*. Su oscilación responde a los cambios en los factores II, VII y X en proporción a sus semividas respectivas.

El reactivo utilizado para su dosificación es una tromboplastina. Hay una gran variabilidad entre las que existen en el mercado, en función de su tejido de origen y del método de preparación, por lo que los resultados en un mismo paciente obtenidos con diferentes tromboplastinas y analizadores no siempre son comparables. Esto ha hecho imprescindible conocer la sensibilidad del reactivo que se va a utilizar (ISI) en relación con una tromboplastina de referencia internacional estándar de la Organización Mundial de la Salud (ISI:1) y el analizador utilizado, para expresar los resultados en forma de INR (razón normalizada internacional = [TP paciente/TP normal]^{ISI}): es el resultado teórico que se habría obtenido de haber valorado la muestra con la tromboplastina de referencia.

El INR es la forma correcta de expresar los resultados del tiempo de protrombina en pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante de forma estable. En las primeras semanas de tratamiento es menos valorable, sobre todo si no se usan tromboplastinas con sensibilidad alta (ISI < 1,2).

La actual disponibilidad de instrumentos portátiles que realizan esta determinación de una forma rápida y sencilla permite que, con un adecuado entrenamiento, pueda utilizarse en los respectivos centros de salud para acercar el control a los pacientes, así como para autotratamiento en pacientes seleccionados.

Antídoto de los anticoagulantes orales. Es la **vitamina K_1** por vía oral, subcutánea o intravenosa. Su efecto, en pacientes tratados con acenocumarol, comienza a las 3-4 h, y el INR detecta descensos

Tabla 45-6 Propiedades de los anticoagulantes orales

	Warfarina	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán etexilato
Diana	Factores vit-K dependientes	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad	>95%	>80%	>50%	~6%
T (máx)	72-96 h	2,5-4 h	3 h	2 h
Vida media	40 h	5-9 h sano, 9-13 h mayores	8-15 h	14-17 h
Monitorización	INR-ajustado	No necesario	No necesario	No necesario
Administración	Una vez al día	Una o dos veces al día	Dos veces al día	Una o dos veces al día
Metabolismo y eliminación	CYP2C9, 3A4, 1A2	CYP3A4; 66% renal, 33% fecal	CYP3A4; 75% fecal, 25% renal	80% renal, 20% fecal
Interacciones	CYP2C9, 1A2 y 3A4	Potentes inhibidores CYP3A4 y P-gp inhibidores	Potentes inhibidores CYP3A4 y P-gp inhibidores	P-gp inhibidores

significativos aproximadamente a las 8 h. Con warfarina, este descenso no suele percibirse antes de 24 h. La suspensión de los anticoagulantes orales no produce una reducción inmediata de sus efectos, sino que tarda un espacio de tiempo bastante largo, debido tanto a sus características cinéticas como al tiempo necesario, para que vuelvan a sintetizarse los factores dependientes de la vitamina K. La actitud terapéutica variará según la importancia de la hemorragia o la intensidad de la anticoagulación, pudiendo reducir o suprimir momentáneamente el tratamiento, administrar vitamina K_1 a dosis de 0,5-10 mg por vía oral o intravenosa, transfundir plasma fresco o concentrados de complejo protrombínico en casos de hemorragia grave, intervención quirúrgica urgente o si el paciente no puede tolerar la sobrecarga de volumen que aportaría el plasma; en aquellos casos en que la hemorragia amenaza la vida, puede valorarse la utilidad el factor VIIa recombinante. Hay que tener en cuenta que, si el paciente continúa precisando terapia anticoagulante oral tras la administración de vitamina K_1 a dosis altas, puede ser necesario el tratamiento concomitante con heparina en los días siguientes, hasta que el efecto de la vitamina K haya revertido. En las hemorragias bucales es buena opción el antifibrinolítico ácido tranexámico en forma tópica y de enjuague oral (v. apartado IV, C).

2. Inhibidores directos de la trombina

El **dabigatrán** es una pequeña molécula sintética de 4.715 D que actúa sobre la trombina de forma muy selectiva, competitiva y reversible, bloqueando tanto la trombina libre como la unida al coágulo, e interfiere en la activación plaquetaria y en la de los factores de coagulación. Al ser un inhibidor reversible, deja una cantidad de trombina libre, enzimáticamente activa, disponible para la hemostasia normal.

El dabigatrán etexilato (tabla 45-6) es un profármaco que, por vía oral y tras su absorción, es hidrolizado en dabigatrán, inicialmente a nivel gastrointestinal y finalmente en el hígado. La biodisponibilidad oral tras su absorción es de aproximadamente el 6,5%; la concentración plasmática alcanza su nivel máximo al cabo de 2 h; y la $t_{1/2}$ es de 12-17 h tras dosis repetidas. Aproximadamente el 35% se une a las proteínas plasmáticas. Se elimina por vía renal en un 80%, y el resto por la bilis, por lo cual debe administrarse con precaución en casos de insuficiencia renal. Los alimentos no afectan a su absorción. El citocromo P450 no interfiere el metabolismo del dabigatrán, por lo que no interactúa con la mayoría de los fármacos, aunque sí lo hace con ciertos inhibidores de la glucoproteína P (ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itroconazol y tacrolimus) y se debe administrar con precaución si el paciente recibe amiodarona, quinidina o verapamilo, porque aumenta hasta en un 60% su concentración. Se recomienda evitar su administración conjuntamente con inductores de la glucoproteína-P (rifampicina, fenitoína y otros). No se debe utilizar durante el embarazo, lactancia e insuficiencia renal grave.

El efecto adverso más destacable es la hemorragia. Aunque la experiencia clínica todavía es limitada, este riesgo no es mayor que con las otras opciones disponibles. De momento no existe antídoto para revertir su efecto en caso de urgencia; en tales circunstancias, además de su suspensión inmediata, se debe contemplar el reemplazamiento hemoterápico, medidas hemostáticas locales e incluso la diálisis, que puede eliminar el 60% del dabigatrán circulante en 2 h. La dispepsia es relativamente frecuente.

Su empleo está aprobado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y rodilla, a dosis de 220 mg/día, así como en la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, a dosis de 150 mg/12 h, con una efectividad similar a la de la warfarina, sin mayor riesgo hemorrágico. Debido a su farmacocinética y farmacodinamia predecibles, permite una administración oral a dosis fija sin requerir monitorización del laboratorio.

3. Inhibidores del factor Xa

3.1. Rivaroxabán

Es un derivado de la oxazolidinona que inhibe, de forma muy selectiva, competitiva y reversible, el factor Xa, tanto el que se

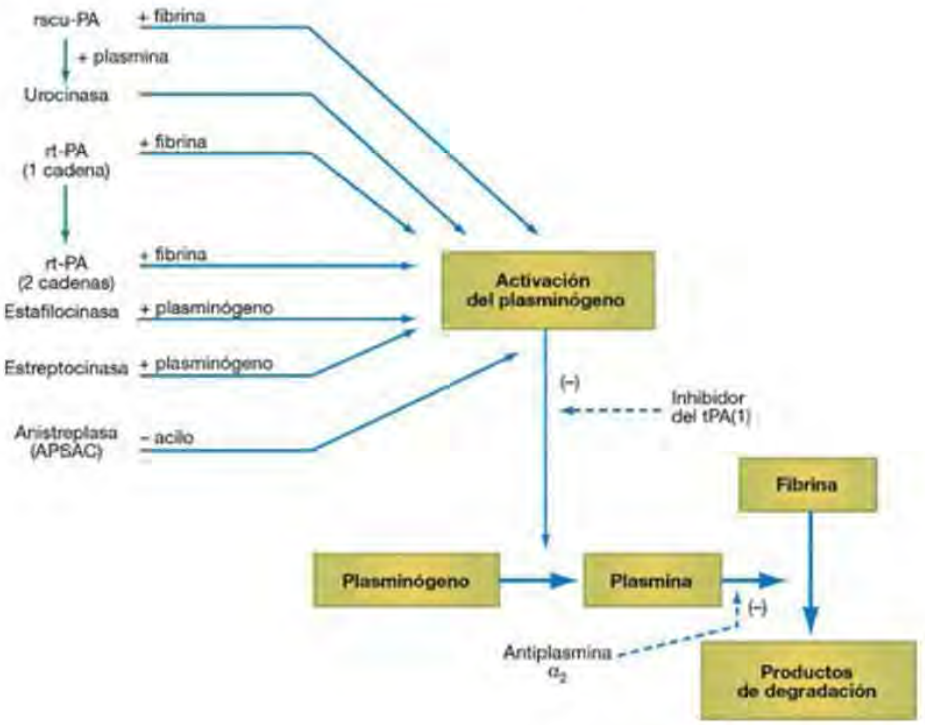


Figura 45-9 Acciones de los fármacos fibrinolíticos.

encuentra en forma libre como el unido a la fibrina y al complejo protrombinasa (v. tabla 45-6).

Se administra por vía oral y su biodisponibilidad es del 80%. Su concentración máxima se alcanza a las 3 h y su $t_{1/2}$ es de 7-11 h. Se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. Los alimentos no afectan su absorción. Se metaboliza en el hígado por CYP3A4, por CYP2J2 y por otros mecanismos independientes del citocromo P450. Su eliminación se efectúa por el riñón aproximadamente en el 66%, y el resto por vía biliar. No precisa monitorización del laboratorio para regular su dosis. No está recomendado su uso en pacientes que tomen potentes inhibidores o inductores del citocromo CYP3A4 y de la glucoproteína P. Está contraindicado en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH o antimicóticos azoles. Se debe evitar su uso en el embarazo y lactancia, así como en la insuficiencia renal o hepática grave.

Su eficacia y seguridad no son menores que las HBPM o anticoagulantes orales. Se ha aprobado su uso en la prevención primaria de episodios tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y rodilla a dosis de 10 mg/día, así como en la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda a dosis de 20 mg/día en dosis única.

De momento no hay antídoto disponible para revertir su efecto. En caso de hemorragia grave o de precisar cirugía urgente, además de su suspensión inmediata se debe contemplar la posibilidad de reemplazamiento de hemoderivados, medidas de hemostasia local y los concentrados de complejo protrombínico que pueden ayudar a revertir el efecto anticoagulante.

3.2. Apixabán

Es una molécula no peptídica derivada del razaxabán que inhibe de forma directa el centro activo del factor Xa; es muy potente, selectiva y reversible tanto de la forma libre del factor Xa como el unido a la fibrina y al complejo protrombinasa (tabla 45-6). Se administra por vía oral. Su absorción es en el tracto gastrointestinal y no está afectada por los alimentos, tiene una biodisponibilidad mayor del 60%, su máxima absorción es a las 3 h y su semivida de 9 a 14 h. El 87% se une a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado por CYP3A4 y otras vías no dependientes del citocromo P450. Su excreción es renal en un 25% y el resto por vía biliar. Interacciona con fármacos inhibidores del CYP3A4. Su principal efecto adverso es la hemorragia y, de momento, no se dispone de antídoto. Su utilización está pendiente de aprobación en España en la prevención primaria de episodios tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera y rodilla, a dosis de 2,5 mg/12 h. Para otras indicaciones, están en curso diferentes ensayos clínicos.

IV. Farmacología de la fibrinólisis

A. Mecanismo de la fibrinólisis

El sistema enzimático fibrinolítico es complementario del sistema de la coagulación y funciona como mecanismo que equilibra la formación, depósito y eliminación de fibrina en los sistemas vascular y extravascular una vez que se ha reparado la causa que lo produjera. Así como la trombina es el factor clave en la generación del trombo, otra serinproteasa, la plasmina, es la enzima fundamental del sistema fibrinolítico, y la degradación de la fibrina por esta enzima constituye la base de la fibrinólisis y la trombólisis (fig. 45-9). La plasmina se encuentra normalmente en forma de precursor inactivo: el *plasminógeno*, una β-globulina que, según la longitud de su cadena, presenta las variantes Glu- y Lys-plasminógeno y existe en dos fases: libre en el plasma, cuya activación en ausencia de fibrina es muy lenta, o asociado a la fibrina. Es precisamente el asociado a la fibrina el que resulta más selectivamente activado por la acción del *activador tisular del plasminógeno* (tPA), una proteína específica liberada por las células endoteliales y con gran afinidad por la fibrina. Otra vía de activación de la fibrinólisis, aunque de menor intensidad, es a través del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA). También interviene en la activación la calicreína plasmática generada durante el proceso de coagulación.

Cuando se forma la fibrina insoluble del coágulo, quedan adsorbidas a ella pequeñas cantidades de plasminógeno del plasma junto con el activador del plasminógeno. La afinidad del activador por el plasminógeno se incrementa unas 600 veces si hay fibrina, lo que permite una activación más eficiente. En estas condiciones, el tPA cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina al hidrolizar el enlace peptídico Arg_{560}-Val_{561}. La plasmina comienza a hidrolizar la fibrina sin ser perturbada por el inhibidor antiplasmina α_2 (v. más adelante), ya que la afinidad de las plasminas por la fibrina es mayor que la de la antiplasmina α_2.

La plasmina no solo tiene gran afinidad por la fibrina, sino también por el fibrinógeno y los factores de la coagulación V y VIII, pero, si no encuentra a sus sustratos, la plasmina es inmediatamente inactivada por inactivadores del plasma, principalmente la antiplasmina α_2. La plasmina ataca al fibrinógeno y a la fibrina por proteólisis sucesivas, liberando productos de degradación, unos llamados intermediarios, X e Y, y otros tardíos, llamados dímero D y E.

A su vez, la fibrinólisis tiene su propio sistema regulador para evitar que el coágulo se disuelva antes de lo debido. Para ello, dispone de: *a)* los inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI). El más importante es el denominado PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I). Es un inhibidor de serinproteasas y, como tal, tiene la estructura típica de serina-arginina-aspártico en el centro reactivo. Se encuentra en el plasma, en la célula endotelial vascular y en los gránulos plaquetarios. La reacción entre el PAI-1 y los activadores del plasminógeno se produce en dos tiempos; en un primer momento la reacción es reversible y posteriormente se forman uniones de tipo covalente de carácter irreversible; *b)* el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). La trombina que se genera cuando se activa la coagulación no solo es responsable de la formación de fibrina, sino que es capaz de protegerla de su lisis mediante la activación del TAFI. Se trata de una proteína inactiva que precisa de trombina o del complejo trombina-trombomodulina para activarse y provoca la degradación de los sitios de unión de lisina presentes en la fibrina; no obstante, su papel fisiológico está por determinar, y *c*) la antiplasmina α_2, que actúa directamente sobre la plasmina, inhibiéndola.

B. Fármacos fibrinolíticos activadores de la fibrinólisis

La terapia trombolítica es una alternativa a los tratamientos anticoagulantes y antiagregantes empleados habitualmente para resolver las manifestaciones clínicas que desencadena la enfermedad tromboembólica, además de una terapia coadyuvante. Se basa en la utilización de compuestos, mediante su infusión local o sistémica, que son capaces de activar el sistema fibrinolítico y generar importantes cantidades de plasmina con el fin de disolver el trombo oclusivo y restaurar la permeabilidad vascular (v. fig. 45-9). Puesto que el plasminógeno se fija a la fibrina durante la formación de un trombo, esta unión dota al sistema enzimático plasminógeno-plasmina de especiales propiedades fibrinolíticas, ya que el plasminógeno unido a fibrina es más susceptible a la acción de los activadores que el plasminógeno libre del plasma.

1. Origen y características químicas

Estreptocinasa (SK), anistreplasa y estafilocinasa. La SK es una proteína de 47 kD de peso molecular que se obtiene de cultivos de estreptococos β-hemolíticos de tipo C. Presenta gran afinidad por el plasminógeno, comportándose como un activador indirecto. La anistreplasa (APSAC) es un complejo equimolar formado por la SK y el Lys-plasminógeno, que activa directamente el plasminógeno. La estafilocinasa recombinante, al igual que la SK, forma un complejo con el plasminógeno que activa otras moléculas de este. Es muy selectiva de la fibrina.

Urocinasa y derivados. La urocinasa es una proteína de doble hebra con peso molecular de 32-54 kD, aislada inicialmente de la orina humana y en la actualidad a partir de cultivos de tejidos humanos, que posee propiedades proteolíticas, comportándose como activadora directa del plasminógeno. Tiene mayor afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina que por el del plasma. La tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante ha permitido la síntesis del llamado activador del plasminógeno de tipo urocinasa de cadena única (rscu-PA) conocido como **saruplasa,** que muestra más especificidad por la fibrina que la urocinasa, y de forma parecida al tPA. Tiene una $t_{1/2}$ muy corta y se utiliza poco en la práctica clínica.

Activador tisular del plasminógeno o alteplasa (rt-PA) y derivados. Es sintetizado por las células endoteliales como un polipéptido de cadena única (72 kD) que, mediante hidrólisis por proteasas endógenas (plasmina, calicreína y factor X activado), se convierte en tPA de dos cadenas unidas por un puente disulfuro: una cadena pesada y otra ligera, que es la que contiene el sitio activo propio de las serinproteasas. El tPA es actualmente sintetizado por técnicas de ADN recombinante, bien en forma de una cadena o en forma de dos cadenas. El producto sintético aprobado para uso humano, la alteplasa, de peso molecular de 63-65 kD, contiene preferentemente la especie de una sola cadena; la eficacia catalítica de ambas formas (natural y recombinante) es similar; durante la fibrinólisis, el tPA de cadena única se transforma en tPA de cadena doble. La propiedad más específica del rt-PA frente a los demás activadores del plasminógeno (SK y urocinasa) es la enorme potenciación que sufre su actividad enzimática cuando se encuentra en presencia de fibrina. La activación fibrinolítica sistémica es menor que la inducida por la SK; sin embargo, esta característica no ha disminuido sus complicaciones hemorrágicas, especialmente intracraneales.

Se han desarrollado mutantes y variantes del tPA utilizadas, sobre todo, en pacientes con enfermedad coronaria. Entre ellos está la **reteplasa** (rPA). Es un péptido de cadena única (39,6 kD) que contiene los aminoácidos 1 a 3 y 176 a 527 del tPA endógeno. Retiene los dominios *kringle 2* y proteasa, pero carece de los *kringle 1*, «dedo» y factor de crecimiento epidérmico (EGF). La ausencia de *kringle 1* y EGF influye en que se fije menos a receptores hepáticos, sea aclarado más lentamente y tenga una semivida más larga, de 14 min, que permite la administración en bolo; la ausencia del dominio «dedo» reduce la afinidad por la fibrina.

La **tenecteplasa** (TNK-rtPA) es una glucoproteína de 527 aminoácidos con varias modificaciones en estos que le confiere una semivida más larga que la alteplasa y permite su administración en un solo bolo; presenta una mayor resistencia al PAI-1 y más especificidad por la fibrina. Actualmente es uno de los fármacos más utilizados en IAM.

2. Acciones farmacológicas

Los actuales compuestos trombolíticos actúan directa o indirectamente como elementos activadores del plasminógeno. Unos son más selectivos de la fibrina y producen menor activación sistémica, como el rt-PA y derivados, estafilocinasa y en menos grado scu-PA, mientras que otros activan el plasminógeno sistémico y el unido a la fibrina de manera indiscriminada (v. fig. 45-9).

La estreptocinasa por sí misma carece de actividad proteolítica, pero se combina con el plasminógeno en proporción 1:1 para formar un complejo activador. En este complejo estreptocinasa-plasminógeno queda libre el centro activo hidrolítico de serina, el cual hidroliza el resto de plasminógeno a la altura de los enlaces arginina-valina, convirtiéndolo en plasmina. Conforme continúa el proceso, el complejo estreptocinasa-plasminógeno se convierte gradualmente en la forma estreptocinasa-plasmina, que tiene capacidad de transformar el plasminógeno en plasmina. La estreptocinasa no solo activa el plasminógeno unido a la fibrina, sino también el soluble del plasma, lo que origina un estado de hiperplasminemia.

La anistreplasa tiene acilado y, por lo tanto, inactivo el centro catalítico de la porción de plasmina, pero esta acilación no perturba la afinidad selectiva de la fracción de plasminógeno por la fibrina. Dentro del organismo, la anistreplasa es desacilada paulatinamente, pero, puesto que la mayor parte está unida a la fibrina, la acción lítica sobre el coágulo es prolongada y más efectiva que si estuviera circulando en el torrente sanguíneo. La desacilación es lenta, por lo

Tabla 45-7 Indicaciones y posología de los trombolíticos disponibles

Fármaco	Indicación	Posología
Estreptocinasa	IAM	1.500.000 UI en 60 min
	EP/TVP	250.000 UI en 30 min
		Mantenimiento: 100.000 UI/h hasta 3 días (en ficha técnica, pero poco utilizada)
	EP	1.500.000 UI en 60-120 min
Anistreplasa	IAM	30 U en 25 min
Urocinasa	EP	4.400 UI/kg en 10 min + 4.400 UI/kg/h durante 10 h
	Trombosis, fístulas AV, catéteres	5.000-10.000 UI local
Alteplasa (rt-PA)	IAM	Pauta acelerada (90 min)
		15 mg bolo i.v. + 50 mg en perfusión de 30 min + perfusión de 35 mg durante 60 min hasta máximo 100 mg
		Si peso < 65 kg: 15 mg bolo i.v. + 0,75 mg/kg en 30 min (máximo 50 mg) + perfusión 0,5 mg/kg en 60 min (máximo 35 mg)
	EP	10 mg en bolo i.v. en 1-2 min + 90 mg en perfusión i.v. de 2 h
	Ictus	0,9 mg/kg (máximo 90 mg) en perfusión i.v. de 60 min con un 10% de la dosis total como bolo i.v. inicial
Reteplasa	IAM	10 U en 2 bolo de 2 min + 10 U en bolo de 2 min a los 30 min
Tenecteplasa	IAM	<60 kg: 6.000 UI
		60-70 kg: 7.000 UI
		70-80 kg: 8.000 UI
		80-90 kg: 9.000 UI
		≥90 kg: 10.000 UI
		Siempre en bolo i.v. en 10 s

EP: embolismo pulmonar; EP/TVP: embolismo pulmonar/trombosis venosa profunda; IAM: infarto agudo de miocardio.

que, a diferencia de lo que ocurre con la estreptocinasa, no se generan grandes cantidades de plasmina. A las dosis usadas habitualmente, la anistreplasa también produce una rápida disminución del fibrinógeno, el plasminógeno, la antiplasmina o los factores V y VIII, provocando un estado fibrinolítico sistémico.

La urocinasa es una proteasa que actúa como un activador directo del plasminógeno; hidroliza la cadena única del plasminógeno, convirtiéndolo en las dos cadenas propias de la plasmina, antes descritas, dejando libre su acción fibrinolítica. A diferencia de la estreptocinasa, tiene mayor afinidad por el plasminógeno unido a fibrina que por el del plasma, por lo cual, teóricamente, consigue lisar el coágulo sin que se altere tanto el mecanismo de la hemostasia. Pero, en la práctica clínica, no se aprecian diferencias entre ambos productos, ni en la eficacia clínica ni en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

El rscu-PA tiene particular especificidad por la fibrina; esto puede deberse a la gran afinidad que presenta por el plasminógeno unido a la fibrina. En presencia de pequeñas cantidades de plasmina, el rscu-PA se convierte en urocinasa sobre la superficie de fibrina.

El rt-PA activa el plasminógeno mediante su sitio activo de tipo serina que se encuentra en la cadena ligera. La actividad catalítica de los tPA de hebra única o de doble hebra no difiere cuando se encuentran ambos en presencia de fibrina, pero, en ausencia de esta, el tPA de doble hebra es mucho más activo. Esta particular afinidad por la fibrina es una de las características más interesantes, ya que incrementa notablemente su actividad enzimática. La afinidad del tPA por el Glu-plasminógeno aumenta unas 400 veces si existe fibrina, facilitando así la formación de plasmina sobre la superficie de fibrina.

Todos estos compuestos difieren en su propensión a activar el plasminógeno del plasma. El rt-PA y sus derivados son los más fibrinoselectivos, porque activan más el plasminógeno asociado a fibrina que el plasminógeno del plasma y consiguen una permeabilidad vascular precoz, con un relativamente moderado efecto sistémico, pero son vulnerables a la reoclusión temprana, que trata de evitarse mediante la adición de anticoagulantes o antiagregantes.

3. Características farmacocinéticas

Todos ellos deben administrarse por vía parenteral, i.v. o intraarterial, y la dosis y los esquemas de administración difieren dependiendo del agente utilizado y de la indicación clínica (v. tabla 45-7).

La estreptocinasa es aclarada del plasma en dos fases: la primera tiene una $t_{1/2}$ de 18 min y se debe a la existencia de anticuerpos que se combinan con ella para producir un complejo que es rápidamente eliminado del plasma; la segunda tiene una $t_{1/2}$ de 80 min y refleja la velocidad con que se combina con el plasminógeno, de ahí que variará en función de la dosis de estreptocinasa y de la disponibilidad de plasminógeno. La urocinasa alcanza su máximo poder fibrinolítico a las 2 h de infusión y tiene una $t_{1/2}$ de 10-20 min, siendo parcialmente excretada por la orina. La actividad de la anistreplasa depende de la velocidad con que es desacilada; la $t_{1/2}$ de desacilación es de 105 min, por lo que presenta una actividad más prolongada. La alteplasa tiene una $t_{1/2\alpha}$

Tabla 45-8 Contraindicaciones del uso de fibrinolíticos

Absolutas
Neurocirugía reciente, traumatismo craneal o hemorragia del sistema nervioso central en los últimos 2 meses
Aneurisma intracraneal
Ictus en los últimos 3 meses
Hemorragia interna reciente o activa
Hipertensión no controlada
Relativas
Cirugía o biopsia de un órgano en las 2 semanas previas
Traumatismo grave reciente
Punción reciente en vasos mayores no compresibles
Endocarditis infecciosa
Embarazo o parto reciente
Trastornos de la hemostasia

de 4 min y una $t_{1/2\beta}$ de 30 min. Esta brevedad de su acción se debe al rápido aclaramiento hepático y obliga a administrarla en infusión intravenosa. La reteplasa tiene una $t_{1/2\alpha}$ de 14 min y una $t_{1/2\beta}$ de 175 min, y la tenecteplasa de 22 min y 130 min, respectivamente, lo que permite administrarlas en forma de bolo intravenoso; esto es ventajoso en el tratamiento de urgencia de una trombosis miocárdica o cerebral.

La acción biológica de los fibrinolíticos sobrepasa su $t_{1/2}$ plasmática, en primer lugar porque se fijan al trombo y continúan actuando en él y, en segundo lugar, porque su acción se dirige a formar plasmina, cuya $t_{1/2}$ es más prolongada.

4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las complicaciones hemorrágicas, y una de las más temidas, la cerebral. Aunque con los nuevos trombolíticos existe un menor estado lítico sistémico, que se ha relacionado con una menor incidencia hemorrágica, en la práctica todos estos fármacos aprobados tienen un riesgo hemorrágico similar y no existe una buena correlación entre el grado de hipofibrinogenemia y la incidencia de hemorragias. Estas complicaciones se pueden reducir mediante una rigurosa selección de los pacientes (v. contraindicaciones en la tabla 45-8), la eliminación de maniobras invasivas, la limitación en la duración del tratamiento y el cuidadoso uso de fármacos anticoagulantes añadidos.

La hemorragia ha de tratarse de acuerdo con su intensidad y localización. Se debe suspender la administración de fibrinolíticos y administrar crioprecipitado o concentrados de fibrinógeno. Si la hemorragia es cerebral, se administrará un inhibidor de la fibrinólisis (ácido ε-aminocaproico y ácido tranexámico).

La estreptocinasa y la anistreplasa pueden producir reacciones alérgicas, en ocasiones graves, a veces relacionadas con infecciones estreptocócicas previas; estas reacciones toman formas diversas, desde erupciones cutáneas hasta broncoconstricción y edema angioneurótico; son controlables con antihistamínicos y pueden ser prevenidas con hidrocortisona, 100 mg por vía i.v., seguida de la misma dosis oral cada 12-24 h. La estreptocinasa produce intensa hipotensión, sobre todo si se administra de forma rápida, debido, principalmente, al incremento de bradicinina; esta hipotensión es claramente menor en el caso de la anistreplasa e inexistente con los demás productos fibrinolíticos. En ocasiones pueden provocar fenómenos hipertérmicos, que ceden con antitérmicos.

C. Fármacos inhibidores de la fibrinólisis

1. Concepto y características químicas

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula del plasminógeno, a la que se fijan e inactivan. Las más importantes son las denominadas inhibidores aminocarboxílicos, derivados de aminoácidos: el ácido tranexámico y el ácido ε-aminocaproico.

2. Ácido tranexámico y ácido ε-aminocaproico

El ácido ε-aminocaproico (EACA), o ácido 6-aminohexanoico, y el ácido tranexámico, estereoisómero *trans* del ácido 4-aminobutilciclohexano carboxílico, son derivados sintéticos del aminoácido lisina. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tienen para unirse al plasminógeno en el lugar de unión a la lisina, que es el espacio por el que, a su vez, el plasminógeno se une fisiológicamente a la fibrina; bloqueando esta unión, se frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis.

El ácido tranexámico es unas 6-10 veces más potente y tiene una semivida más prolongada que el ácido ε-aminocaproico. Ambos fármacos tienen la capacidad de difundir por espacios extravasculares, lo que puede facilitar su acción hemostática.

La administración se puede realizar tanto por vía oral como i.v. y en cirugía menor, sobre todo de la boca, se utiliza de forma tópica o en enjuagues.

Es útil en las hemorragias intensas tras tratamiento trombolítico, sobre todo si se precisa revertir ante una intervención quirúrgica urgente. Se utiliza con frecuencia en pacientes con coagulopatías congénitas. En cirugía cardíaca reduce la pérdida sanguínea hasta un 30-40%. También se utiliza en trasplantes hepáticos y en otras cirugías en pacientes con diátesis hemorrágicas.

Las dosis más utilizadas son, para el EACA, un bolo i.v. de 150 mg/kg antes de la intervención seguido de 15 mg/kg/h durante esta; y para el ácido tranexámico, 10 mg/kg i.v. antes de la cirugía seguido de 1 mg/kg/h durante esta. No hay estudios que determinen de forma clara si este tratamiento debe ser continuado en el postoperatorio y por cuánto tiempo.

No deben utilizarse en casos de hematuria, por la posibilidad de favorecer la formación de coágulos de fibrina en la luz de los uréteres y desencadenar cólicos nefríticos. Tampoco deben utilizarse en hemorragias subaracnoideas, porque pueden inducir vasoespasmo e ictus isquémico.

Los efectos adversos son escasos, generalmente gastrointestinales y dosis-dependientes. Las complicaciones trombóticas son muy infrecuentes y se asocian a pacientes con factores trombógenos previos a su administración.

V. Aplicaciones terapéuticas y utilización clínica

Dada la frecuencia con que se superpone el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y antifibrinolíticos, la gravedad de muchas de las enfermedades en que se emplean y la gravedad de

las complicaciones que sobrevienen cuando el tratamiento es por exceso o por defecto, se ha preferido reunir de manera sistematizada en una sola sección todos los capítulos correspondientes a las indicaciones terapéuticas de cada grupo. Asimismo, el creciente auge de una terapia cada vez más agresiva y vigorosa, al amparo de los beneficios que reporta, obliga a ofrecer una exposición completa en relación con cada condición patológica en particular.

1. Enfermedad tromboembólica venosa

Es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes hospitalizados. La mortalidad general hospitalaria por tromboembolia pulmonar (TEP) es responsable aproximadamente del 10% de las muertes, siendo el diagnóstico en un alto porcentaje de los casos *post mortem*. Aunque la terapia anticoagulante es muy efectiva como tratamiento, dos tercios de los pacientes que fallecen lo hacen los 60 min posteriores al inicio de los síntomas, cuando dicho tratamiento no ha podido ser iniciado o aún no es efectivo, de ahí que la profilaxis para prevenir la morbimortalidad pueda ser más eficaz que el tratamiento de la enfermedad ya establecida.

1.1. Profilaxis

Se han establecido unos factores de riesgo (edad avanzada, tromboembolia previa, enfermedad maligna, inmovilidad prolongada, infarto agudo de miocardio, etc.) y unos procedimientos quirúrgicos (sobre todo, ortopédicos) según los cuales se clasifica a los pacientes en riesgo bajo, moderado o alto. En general, debe llevarse a cabo profilaxis en todos los pacientes con riesgo moderado y alto.

Las HBPM son el fármaco de elección cuando se utilizan con fines profilácticos. Se administran una vez al día por vía subcutánea, y las pautas posológicas se muestran en la tabla 45-3. En situaciones quirúrgicas y, sobre todo, cuando se utilice anestesia epidural, la dosis previa ha de ser puesta no menos de 12 h antes y hay que ser especialmente cuidadoso en todas las maniobras para evitar el hematoma local.

Los nuevos anticoagulantes orales, como el dabigatrán, a dosis de 150 mg/día, rivaroxabán a dosis de 10 mg/día y apixabán a dosis de 2,5 mg/día, son una alternativa cada día más utilizada en cirugía ortopédica, al aportar eficacia y seguridad no inferiores y mayor comodidad al ser de administración oral.

El pentasacárido sintético fondaparinux es otra opción en cirugía ortopédica a dosis de 2,5 mg subcutáneo una vez al día.

1.2. Tratamiento

Se utilizan fármacos anticoagulantes (heparinas y análogos y anticoagulantes orales), cuyo objetivo es evitar tanto la extensión como la recidiva del proceso trombótico, y fármacos fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa, rt-PA) que pretenden eliminar de forma rápida y total el trombo o émbolo. La anticoagulación es obligada en las TVP proximales, así como en el TEP; más discutida es en las TVP distales.

a) *Heparinas no fraccionadas.* Su eficacia es manifiesta tanto en las TVP como en TEP. Se utiliza la vía intravenosa en infusión continua y se monitoriza mediante el TTPa-R, que debe oscilar entre 1,5 y 2,5. Esta opción terapéutica se plantea, sobre todo, en pacientes que están pendientes de valorar el beneficio que puede aportar el tratamiento trombolítico, así como en aquellos susceptibles de precisar procedimientos quirúrgicos en un período cercano al evento.

b) *Heparinas de bajo peso molecular.* Son el tratamiento de elección en la TVP y en el TEP, al haberse confirmado en todos los estudios realizados una eficacia y seguridad igual o mayor que la HNF. Tienen la ventaja de no necesitar acceso venoso ni control de laboratorio, lo que facilita el tratamiento domiciliario. Las dosis se establecen según el peso del paciente y el preparado comercial (v. tabla 45-3). En cuanto a la duración del tratamiento, no debe ser inferior a 5 días, continuando posteriormente con anticoagulantes orales. Debe existir una fase de superposición de la heparina y los anticoagulantes orales, que se puede iniciar el primer día del tratamiento o posteriormente, y la HBPM no debe suspenderse hasta haber conseguido que el INR esté en intervalo terapéutico durante 2 días consecutivos. En los pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer, se recomienda mantener la HBPM durante 3 meses antes de valorar el paso a anticoagulantes orales. El fondaparinux es otra opción, con resultados similares a los de HBPM.

c) *Anticoagulantes orales.* Han demostrado claramente su eficacia. La dosificación se inicia de forma concomitante con la HBPM, como se ha indicado más arriba. Las dosis han de estar cuidadosamente ajustadas a los márgenes terapéuticos recomendados: INR entre 2 y 3. No hay unanimidad sobre la duración del tratamiento, pero se aconseja un mínimo de 3 meses. Los pacientes con trombosis recurrentes, trombofilia, tumores, etc., deben ser tratados de forma prolongada con revisiones periódicas que valoren su continuidad. Los nuevos anticoagulantes orales, como el dabigatrán y el rivaroxabán, serán una alternativa de próxima aparición.

d) *Trombolíticos.* Pretenden eliminar de forma rápida y radical el trombo. En la enfermedad tromboembólica venosa, los tres fármacos que se utilizan son la estreptocinasa, urocinasa y rt-PA. La evidencia clínica solo aconseja su utilización en pacientes jóvenes con TVP ileofemoral masiva, reciente y con riesgo de gangrena, y ha de hacerse de forma individualizada; así como en el TEP masivo hemodinámicamente inestable, en el que son tratamiento de elección. Este tratamiento se inicia una vez suspendida la heparina y cuando el TTPa-R es menor de 1,5. En líneas generales, se ha demostrado radiológicamente que logran una mejor reperfusión temprana y tardía, mientras que la mejoría de la sintomatología posflebítica a largo plazo es dudosa, y no obtienen un impacto favorable sobre la supervivencia. La administración es más aconsejable por vía i.v. periférica que por catéter, aunque esta última opción depende mucho de la disponibilidad y experiencia técnica del centro. Las dosis utilizadas están reflejadas en la tabla 45-7; la alteplasa en 2 h es la pauta más seguida, pero en pacientes en situación de paro cardíaco puede estar indicada su administración en bolo. Se debe realizar una valoración hemostática al término del tratamiento, con el objetivo de pautar una continuación de la heparinoterapia una vez que el fibrinógeno alcance un nivel superior a 1 g/L, y posteriormente seguir con anticoagulantes orales. Es importante señalar que no está demostrada la utilidad de ninguna prueba analítica para la predicción del éxito terapéutico o del riesgo hemorrágico de estos fármacos. Asimismo, el uso de trombolíticos está limitado por la alta proporción de pacientes que presentan contraindicaciones (v. tabla 45-8) y por el riesgo de accidentes hemorrágicos.

2. Enfermedad arterial periférica

El objetivo de la terapéutica antitrombótica es evitar la progresión oclusiva, las complicaciones trombóticas tras intervenciones quirúrgicas reconstructivas, las complicaciones vasculares en otros territorios arteriales y la restauración del flujo sanguíneo en la extremidad isquémica.

a) *Insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores.* Se utilizan antiagregantes plaquetarios a largo plazo. El AAS a dosis de 75-100 mg/día es el tratamiento de elección para frenar la progresión y prevenir el alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares en forma de ictus o infarto de miocardio. En aquellos pacientes en los que el AAS está contraindicado, se recomienda el clopidogrel, 75 mg.

b) *Claudicación intermitente.* Se utiliza cilostazol a dosis de 50 mg dos veces al día, junto con AAS o clopidogrel.

c) *Oclusión arterial aguda periférica.* Se combina la técnica quirúrgica con la terapia antitrombótica. Los pacientes sometidos a tromboembolectomía se tratan con HNF, comenzando con un bolo de 60-70 U/kg, seguido de una infusión continua de 12-15 U/kg para mantener el TTPA-R en 1,5-2,5, y tras la cirugía se continuará con AAS o clopidogrel, para prevenir la embolia recurrente. Si se retrasa la revascularización quirúrgica, es aconsejable mantener el tratamiento con heparina.

En pacientes con *bypass femoropoplíteo*, se aconseja el AAS desde el preoperatorio y continuar con él a largo plazo. En pacientes sometidos a angioplastia percutánea, se debe administrar AAS antes de la intervención, anticoagulación con heparina durante la intervención y continuar después con AAS. En pacientes con estenosis de la arteria carotídea, asintomática, se utiliza AAS. Si presentan síntomas, se aconseja utilizar cápsulas de AAS

asociado a dipiridamol (75 mg/250 mg) dos veces al día o clopidogrel. En todos estos casos, la dosis recomendada de AAS es de 75-100 mg/día, y la de clopidogrel, de 75 mg/día.

El tratamiento trombolítico se ha usado en numerosos estudios, tanto en pacientes con oclusiones trombóticas como embólicas. Los fármacos más seguros son la urocinasa y el rt-PA, sobre todo en las oclusiones distales no accesibles a cirugía, en las pequeñas arterias, o cuando hay contraindicaciones para la intervención. Se obtienen las mejores respuestas en las oclusiones embólicas y cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. La vía de elección es la intraarterial. Las dosis de urocinasa son 4.000 U/min las primeras 4 h y después 2.000 U/min hasta completar la lisis; para el rt-PA son 0,05-0,1 mg/kg/h, hasta una dosis total de entre 20 y 40 mg.

3. Tromboembolia cerebral

3.1. Enfermedad cerebrovascular primaria

Los fármacos antitrombóticos utilizados en el tratamiento y la prevención secundaria de los episodios isquémicos son fundamentalmente antiagregantes plaquetarios; de probada eficacia son el AAS y el clopidogrel. Los anticoagulantes tienen una utilidad más limitada y los trombolíticos son útiles utilizados en las primeras horas del episodio, en pacientes seleccionados.

a) *Accidentes isquémicos transitorios (TIA) e ictus menor.* En la actualidad se utiliza cada vez con mayor frecuencia la combinación del AAS a dosis de 25 mg junto con dipiridamol de liberación retardada (25-200 mg/día). Otras opciones son el AAS solo en dosis de 160-325 mg/día; o el clopidogrel, 75 mg/día, cuando el AAS ocasiona intolerancia. También puede utilizarse cilostazol 100 mg dos veces al día. No está claro en estos pacientes el beneficio del tratamiento con anticoagulantes. Puede ser una opción aceptable en aquellos que sufren un nuevo episodio isquémico a pesar del tratamiento con AAS o clopidogrel, y en aquellos con fibrilación auricular. En pacientes sometidos a *endoarterectomía carotídea,* el AAS administrado tanto en el preoperatorio como posteriormente de forma indefinida aumenta los índices de prevención de aparición de episodios isquémicos.
b) *Ictus isquémico agudo.* Si el episodio se ha iniciado en las 3 h previas o menos, durante la vigilia y no hay contraindicaciones, la recomendación actual es el tratamiento trombolítico con alteplasa por vía intravenosa (v. tabla 45-7). Si han pasado más de 3 h desde el inicio de los síntomas, se recomienda el AAS a dosis de 160-325 mg/día. En pacientes con riesgo trombótico elevado, se puede combinar el antiagregante con HBPM a dosis profilácticas, y en pacientes con alteraciones protrombóticas previas es aconsejable la anticoagulación oral.
c) *Ictus isquémico progresivo.* Aunque no hay confirmación plena, se acepta que la terapia anticoagulante moderada puede prevenir la progresión del déficit neurológico. Tras la realización de una tomografía computarizada (TC) para excluir la hemorragia cerebral, se instaura la infusión continua de HNF, manteniendo valores de TTPa-R entre 1,5 y 2 durante 3-5 días. Esta opción intravenosa continua está justificada por la posibilidad que tiene de que se elimine rápidamente si aparece una transformación hemorrágica. Otra opción es la utilización de HBPM a dosis profilácticas. Posteriormente se pasará a anticoagulantes orales, superponiendo ambos hasta conseguir una anticoagulación moderada (INR de 2 a 3). En pacientes con grandes infartos o con hipertensión arterial incontrolada, se debe posponer la terapia anticoagulante hasta pasados 14 días, dada su predisposición a hacer una transformación hemorrágica.

3.2. Enfermedad cerebrovascular cardioembólica

El origen habitual de estos émbolos es la valvulopatía reumática, las prótesis mecánicas valvulares, los trombos murales postinfarto de miocardio y los asociados a fibrilación auricular. Tiene enorme valor, por lo tanto, la prevención primaria en la que la terapia antitrombótica y antiagregante han mostrado su gran eficacia (v. apartado 4 V, 4). Una vez aparecido el ictus cardioembólico, está bien comprobado el valor de la terapia anticoagulante. Si la TC inicial no muestra un infarto isquémico muy extenso ni existe hipertensión arterial grave, el tratamiento se realiza con HNF en infusión continua hasta intervalo terapéutico de TTPa-R, 1,5-2. Se vigilará la posible transformación hemorrágica espontánea del infarto mediante TC realizada a las 24-48 h. Posteriormente se pasa a anticoagulación oral con niveles de INR similares a los indicados para la profilaxis.

4. Terapia antitrombótica en cardiología

4.1. Enfermedad coronaria

Las opciones terapéuticas varían según las diferentes situaciones.

a) En los pacientes que tienen una enfermedad de la *arteria coronaria estable,* incluyendo aquellos que hace más de 1 año tuvieron un síndrome coronario agudo, con o sin cirugía intervencionista, se recomiendan los antiagregantes plaquetarios, de forma prolongada. El más utilizado es AAS a dosis de 75-100 mg al día, y como alternativa si hay intolerancia, clopidogrel a dosis de 75 mg/día.
b) En el episodio agudo del *infarto agudo de miocardio,* el objetivo es la desobstrucción temprana de la arteria ocluida, para reducir tanto el tamaño del infarto como la mortalidad. El beneficio de los trombolíticos guarda una relación directa con la precocidad de su aplicación. Este tratamiento es obligado en el infarto que se acompañe de dolor típico, elevación del segmento ST del electrocardiograma, y siempre que hayan transcurrido menos de 12 h desde el inicio de la sintomatología aguda axial como si no hay contraindicaciones. Pasado ese tiempo, los beneficios son menores y las indicaciones deberán ser individualizadas. La principal limitación de este tratamiento es la hemorragia, especialmente la cerebral (0,5-0,9%), que puede ser mortal. Los trombolíticos disponibles y las dosis habitualmente utilizadas figuran en la tabla 45-8. Se debe administrar de forma simultánea heparina a dosis terapéuticas para evitar la reoclusión coronaria temprana. En aquellos pacientes con síntomas de menos de 6 h, se recomienda alteplasa o tenecteplasa más que estreptocinasa. También debe evitarse esta última en pacientes con IAM recurrente en el que ya se hubiera utilizado previamente. La tenecteplasa es actualmente uno de los fármacos más utilizados, debido a la rapidez de su infusión en un solo bolo; en diferentes estudios ha mostrado mejores resultados cuando se trata de pacientes con más de 4 h de evolución. Los antiagregantes se asocian a los trombolíticos, tal como figura en el apartado V, 3.
c) En los pacientes *con síndrome coronario agudo* y durante el primer año tras el episodio, incluyendo aquellos con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST y angina inestable:

   i) Si no han precisado intervencionismo coronario percutáneo, se recomienda utilizar terapia dual con AAS 75-100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día.
   ii) Si han precisado la colocación de un *stent* metálico o de algún tipo de intervencionismo coronario sin colocación de *stent,* se recomienda terapia dual con AAS 75-325 mg/día y clopidogrel 75 mg/día, rebajando después del primer mes la dosis de AAS a 75-100 mg/día y continuando con clopidogrel. Después del primer año ya se continúa con un solo fármaco.
   iii) Si han precisado la colocación de un *stent* farmacoactivo, durante los primeros 3-6 meses se recomienda la terapia dual con AAS 75-325 mg/día y clopidogrel 75 mg/día, luego se rebajará la dosis de AAS a 75-100 mg, además de clopidogrel hasta completar el año, y a continuación se mantendrá la antiagregacion con un solo fármaco.
   iv) Si han sufrido un síndrome coronario agudo y existe un trombo en ventrículo izquierdo, sin colocación de *stent,* se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales, manteniendo el INR entre 2-3 y AAS a dosis de 75-100 mg/día durante los primeros 3 meses, continuando luego con terapia dual antiagregante, como se explica en *a).*
   v) Si, además de haber sufrido un síndrome coronario agudo complicado con un trombo, se ha colocado un *stent* metálico, se recomienda el mismo tratamiento anticoagulante que en el apartado anterior, pero asociado a doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel durante 1 mes, eliminando en el mes 2 o 3 uno de los antiagregantes. Posteriormente se retirará el anticoagulante oral, como en la situación *b).*
   vi) Si la situación es similar a *e),* pero el *stent* es farmacoactivo, la triple terapia se mantendrá 3-6 meses.

4.2. Enfermedades valvulares

La tromboembolia sistémica aparece como complicación evolutiva hasta en el 20% de pacientes con valvulopatías. La incidencia depende de la válvula afectada, del tamaño de la aurícula izquierda, la existencia de fibrilación auricular y el grado de disfunción ventricular.

a) *Valvulopatía mitral.* La estenosis mitral corre un riesgo embolígeno superior al de la insuficiencia mitral y prolapso. Está plenamente indicada la anticoagulación oral, manteniendo el INR entre 2 y 3, especialmente si hay factores de riesgo (fibrilación, aumento del tamaño de la aurícula, disfunción ventricular y antecedentes de embolia previa). En condición de prolapso y tras episodio de TIA, se administra AAS; si los episodios se repiten, anticoagulación oral.
b) *Valvulopatía aórtica.* El riesgo de tromboembolia es muy bajo; si no hay factores de riesgo sobreañadidos, no está indicada la profilaxis permanente.
c) *Prótesis valvulares.* Presentan una incidencia de tromboembolia que puede llegar hasta el 30% en 10 años, y el 80% de los accidentes son cerebrales, a pesar de la anticoagulación. La incidencia es mayor en la mitral que en la aórtica, y máxima si es doble (mitroaórtica). Son más embolígenas las mecánicas que las biológicas, y aumenta el riesgo con la fibrilación auricular y la hipertrofia de la aurícula.

En las prótesis mecánicas se emplea la anticoagulación oral de forma permanente; con las modernas, menos embolígenas que las antiguas, el INR ha bajado a 2,5-3,5 en las de posición mitral y 2-3 en las aórticas, con lo que disminuye el riesgo de hemorragia. El AAS en dosis de 50-100 mg/día ofrece una protección adicional, pero aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que se reserva para pacientes con accidente embólico a pesar de estar bajo tratamiento anticoagulante.

En las prótesis biológicas en posición aórtica, el riesgo es muy bajo y se utilizan solamente antiagregantes. En posición mitral se recomienda anticoagulación oral, manteniendo el INR entre 2-3 durante los primeros 3 meses para continuar con antiagregantes.

4.3. Otras cardiopatías

a) *Miocardiopatías.* En las distintas miocardiopatías, postinfartos extensos, miocardiopatía hipertensiva o miocardiopatía dilatada de cualquier etiología, con mala función ventricular, existencia de taquiarritmias y dilatación de las cámaras cardíacas, está indicada la anticoagulación oral permanente para INR de 2-3.
b) *Fibrilación auricular no valvular.* Presenta un alto riesgo de accidente cerebrovascular embolígeno discapacitante, hasta 4-5 veces superior al de los pacientes en ritmo sinusal. Son factores de riesgo la edad superior a 75 años, la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la embolia previa. En estos casos están indicados los anticoagulantes orales, manteniendo un INR de 2-3: reducen el riesgo embolígeno el 70% y la incidencia anual de hemorragia grave es inferior al 1%. Es menos claro el beneficio de los antiagregantes, ya que el AAS solo reduce el riesgo embolígeno el 25%. Desde hace 1 año pueden utilizarse los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, 150 mg/12 h, o rivaroxabán, 20 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams CS, Kazanietz MG. En: Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Gresele P, Page C, Fuster V, Vermylen J, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

Abrams CS. Platelet biology. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated May 2011.

Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e44S-88S. (suppl).

Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e669S-90S. (suppl).

Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:221-8.

Anthony M, Romero K, Malone Dc, et al. Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-approved label for warfarin sodium. Clin Pharmacol Ther 2009;86(4):425-9.

Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, et al. Guidelines of the use and monitoring of heparin. Br J Haematol 2006;133:19.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.

Baner K. Therapeutic use fondaparinux. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated May 2012.

Becker RC. Vascular endothelial function and fundamental mechanisms of fibrinolysis (thrombolysis). www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated Mar. 2012.

Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis. 5th ed. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: Ed Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007;357:2482-94.

Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e89S-e119S. (suppl).

Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e278S-325S. (suppl).

Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. N Engl J Med 1992;326:800-6.

Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e24S-43S. (suppl).

Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, et al. Hematology. Basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Ed. Churchill Livingstone; 2004.

Key N, Makris M, O'Shaugnessy D, Lilicrap D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 2th ed Ed Wiley-Blackwell; 2009.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Theraphy for Ischemic Stroke: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e601S-36S. (suppl).

Leung LK. Overview of hemostasis. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated Feb. 2012.

Leung LK, Anticoagulants other than heparin and warfarin. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated Jun. 2012.

Michelson AD. Advances in antiplatelet therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:62-9.

Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2010;9:154-64.

Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxanes A2, and prostacyclin. Pharmacol Rev 1979;30:293-331.

Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians (8th edition). Chest 2008;133:199S-233S.

Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). Thromb Haemost 1994;71:188-91.

Poller L. Oral anticoagulants and hepar: standardization of laboratory monitoring. In: Poller L, Thomson JM, editors. Thrombosis and its management. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1993.

Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012 new and old anticoagulants, and when and how to switch. 2012; Blood 29 vol. 119, number 13: 3016-3023.

Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. J Thromb Haemost 2009;7:1759.

Valentine KA. Therapeutic use of heparin and low molecular weight heparin. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated May 2012.

Valentine KA. Therapeutic use of warfarine. www.uptodate.com; 2012 Up To Date. Last updated Jun. 2012.

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e637S-68S. (suppl).

WardlawJM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD 000213.

Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337:688.

White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: current evidence and new directions. AM Heart J 2011;161:450.

Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolitic theraphy for valvular disease Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e576S-600S. (suppl).

Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 1978;17(8):1371-7.

You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic theraphy for atrial fibrilation: Antithrombotic theraphy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e53 1S-75S. (suppl).

Capítulo 46

Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético

J. Flórez

I. Hierro y sales de hierro

1. Hierro en el organismo: necesidades y metabolismo

El hierro es indispensable en la composición y la función de la hemoglobina, elemento esencial de transporte de oxígeno a los tejidos, la mioglobina, las enzimas con estructura hem (citocromos, catalasas y peroxidasas) y las enzimas metaloflavoproteínas (xantinooxidasa y otras oxidasas mitocondriales). El 80% se destina a la función eritrocítica, de ahí que sea la anemia la manifestación más fácilmente visible cuando existe una deficiencia de hierro por un desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; esta anemia es de tipo microcítico e hipocrómico.

El organismo humano permite que se pierda muy poco hierro en su recambio, alrededor de 1 mg al día en un adulto normal, a través de los hematíes que se eliminan por vía digestiva y de las células epiteliales que se descaman. En la mujer menstruante, la pérdida aumenta: 0,5-2 mg más por día de menstruación; si toma anticonceptivos que facilitan el manchado diario o utiliza dispositivos intrauterinos, las pérdidas pueden ser aún mayores. En el embarazo, las mujeres ceden 3-4 mg/día al feto. Las hemorragias, agudas o crónicas, y las donaciones repetidas de sangre son los procesos más importantes de pérdida de hierro y causa de su déficit si no son compensadas por un aporte suficiente.

El hierro se absorbe a partir de los alimentos, en los que se encuentra en forma de hem o en forma inorgánica (la forma hem es la más fácilmente absorbible), pero cuantitativamente solo representa el 5% del hierro de una dieta normal. La forma inorgánica es, en cambio, la más abundante, pero su biodisponibilidad es solo del 5-10% y su absorción depende del estado del epitelio intestinal y de la composición de la propia dieta: los fosfatos y otras sales dificultan la absorción, mientras que el ácido ascórbico y la carne la facilitan.

El hombre adulto necesita alrededor de 1 mg/día para ajustarse a la pérdida, mientras que la mujer menstruante requiere 1,5 mg/día; estas necesidades aumentan en las épocas de crecimiento y durante el embarazo. En el recién nacido, los requerimientos diarios son de 67 µg/kg, en el niño 22 µg/kg, en el adolescente 22 µg/kg y en el embarazo 80 µg/kg. El contenido de hierro en la dieta occidental es de unos 15-20 mg; los alimentos más ricos en hierro son las vísceras (hígado y corazón), los huevos, el trigo, las ostras, los frutos secos, que contienen más de 5 mg/100 g; de valor intermedio son la carne, los pescados, las verduras verdes y los cereales (1-5 mg/100 g); de escaso valor, la leche y sus derivados y las verduras no verdes. Dada la pobre biodisponibilidad de la mayor parte del hierro presente en la dieta, no es de extrañar que las deficiencias dietéticas se acompañen de balances negativos de hierro, sobre todo en las personas que más lo utilizan; incluso con una dieta normal, la embarazada puede tener un balance negativo.

El hierro se absorbe en el duodeno y en la primera porción del yeyuno, de donde pasa directamente al plasma. La absorción, en la que puede participar una proteína de tipo ferritina, se incrementa cuando los niveles endógenos disminuyen o cuando aumenta la eritropoyesis; la cantidad máxima absorbida es de unos 3-4 mg/día. En el plasma, el hierro es transportado en asociación a una α_1-glucoproteína, la *transferrina*, que es sintetizada en el hígado, y su síntesis aumenta en respuesta a un déficit de hierro, al embarazo y a los estrógenos. Esta proteína identifica receptores específicos de membrana, de forma que el complejo hierro-transferrina interactúa con estos receptores y penetra en la célula. Aproximadamente el 80% del hierro plasmático será utilizado por el sistema eritrocitario; la vida de los hematíes es de unos 120 días, tras los cuales son catabolizados por el sistema reticuloendotelial. Parte del hierro pasa al plasma y otra permanece como depósito. La cantidad total de hierro unido a la transferrina es de 4 mg.

Dentro del organismo, la mayor fracción de hierro corresponde a la hemoglobina (unos 2,5 g en total), que contiene cuatro átomos por molécula, es decir, 1,1 mg de hierro por mililitro de hematíes. La mioglobina y las enzimas contienen el 12% del hierro total (138 mg), y el resto se encuentra en forma de depósito asociado a proteínas, principalmente en el sistema reticuloendotelial y en los hepatocitos. La principal proteína es la *ferritina*, en cuyo interior se aloja el hierro en forma de fosfato de óxido férrico hidratado. Cuando las moléculas de ferritina se agregan, constituyen moléculas de *hemosiderina*. En total, retienen alrededor de 1 g.

La *depleción* de hierro es el resultado del desequilibrio entre la ingesta y la pérdida; en circunstancias normales, lo habitual es que se deba a un aumento de la pérdida por hemorragias, reconocibles o no; pero, si el contenido de la dieta es escaso, situaciones en las que se requiere más, como el embarazo o el crecimiento, pueden desencadenar un balance negativo. Si la hemorragia es lenta y crónica, no se modifica la concentración de hemoglobina, porque se movilizan los depósitos: solo habrá anemia cuando los depósitos se hayan deplecionado, por lo que la anemia no es un indicador suficientemente sensible de la depleción férrica. El indicador temprano de la depleción inicial será la hemosiderina de la médula ósea, pero para eso se requiere efectuar una aspiración. Se puede establecer ya el diagnóstico con un nivel de ferritina sérica inferior a 12 µg/L.

Es oscuro el papel del hierro en la función dopaminérgica del sistema estriatal del cerebro. La eficacia de la administración de

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

hierro en algunos casos con síndrome de piernas inquietas es un tema controvertido.

2. Preparados orales de hierro

2.1. Características principales y respuesta al tratamiento

La vía oral es la más habitual de administración. El hierro puede estar en forma ferrosa o férrica, pero es preferible la forma ferrosa, ya que se absorbe mejor que la forma férrica y los compuestos quelados en el intestino. Existen formulaciones ferrosas y férricas muy variadas, En la tabla 46-1 se exponen las diversas formulaciones existentes en España y su contenido en hierro elemental. La más barata y no menos eficaz es el **sulfato ferroso,** que contiene 60 mg de hierro elemental por 200 mg de sal anhidra o por 300 mg de sal hidratada. Puesto que el contenido de hierro varía de una formulación a otra, es preciso calcular la dosis en términos de hierro elemental.

Es necesario proporcionar hierro suficiente desde el principio del tratamiento de una anemia ferropénica. A veces, y basándose en que se tolera mal, puede haber una clara infradosificación; la dosis no debe ser inferior a los 100 mg de hierro elemental al día. El hierro se absorbe mejor cuando se administra fuera de las comidas, pero, a menudo, es mejor administrarlo con ellas, porque: *a)* aunque se absorba algo menos, la cantidad suministrada cubre con creces la disminución de la absorción, y *b)* la tolerancia será mejor y aumentará el cumplimiento terapéutico.

Existen preparados de liberación controlada y con cubierta entérica, con el fin de evitar su liberación en el estómago, donde resulta más irritante, y de mejorar su liberación y absorción en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. El problema estriba en que el preparado de hierro no se disgregue convenientemente en la porción intestinal deseada y la rebase sin dar tiempo a que se absorba en forma adecuada.

La *respuesta reticulocítica* comienza al tercer o cuarto día. La hemoglobina aumenta a razón de 100-200 mg por 100 mL y día; una vez normalizada la cifra de hemoglobina, se debe continuar la administración durante 3 o 4 meses para replecionar los depósitos de hierro.

Tabla 46-1 Contenido en hierro de diversas formulaciones orales

Sal de hierro	Cantidad (mg)	Hierro elemental (mg)
Formas ferrosas		
Fumarato	200	65
Glicina	225	40
Gluconato	300	35
Lactato	300	75
Sulfato hidratado	300	60
Sulfato anhidro	200	60
Formas férricas		
Ferrimanitol	300	40
Ferrocolinato	1.000	112
Succinilcaseína (proteinilsuccinilato)	800	40

Son causas de respuesta mala o incompleta las siguientes: mal diagnóstico, deficiencia de otro factor (p. ej., ácido fólico), enfermedad intercurrente que afecta la médula ósea (p. ej., insuficiencia renal), pérdida continuada de sangre, mala absorción del hierro, mal cumplimiento o dosis escasa, o preparado de liberación retardada.

2.2. Reacciones adversas y precauciones

Las reacciones agudas más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea, anorexia y pirosis), efectos que disminuyen asociándolo al alimento, aunque ello implica una reducción en la absorción. Es recomendable empezar con una dosis más pequeña y aumentarla de forma gradual para mejorar la tolerancia. Suele afirmarse que otras sales diferentes del sulfato son menos lesivas para la mucosa gástrica; es preciso comprobar si esa pretendida inocuidad es real o se debe a que se administra menor cantidad de hierro elemental y desaparece al administrar dosis equivalentes.

La administración de una dosis tóxica puede producir un cuadro de envenenamiento agudo, que se ha apreciado, sobre todo, en niños que ingerían jarabes que contenían un preparado de hierro (v. cap. 71).

Si los depósitos se han replecionado y no hay pérdidas, la persistencia en la administración de hierro produce sobrecarga, que se manifiesta en forma de hemocromatosis. También puede provocar hemocromatosis en anemias que no se deban a deficiencia férrica, como anemias hemolíticas (a menos que cursen también con déficit), talasemia y anemias refractarias, así como en personas que reciban frecuentes transfusiones.

3. Formas parenterales

Solo se deben usar si la forma oral fracasa: porque la pérdida de hierro excede la cantidad absorbible por vía oral, porque es urgente una repleción inmediata, porque no se tolera o no se cumple la prescripción oral, o porque no hay posibilidad de absorción.

Los preparados más extendidos son de hierro en forma férrica: **hierro-dextrano, hierro hidróxido-sacarosa y hierro carboximaltosa.** Nunca deben asociarse la forma parenteral y la forma oral, pues una de las dos resulta innecesaria.

El **hierro-dextrano** forma un complejo que es disociado por el sistema reticuloendotelial, dejando libre el hierro para su ulterior utilización; la semivida en plasma es de 5 h para el hierro circulante y de 20 h para el hierro total (ligado y circulantes). Una pequeña parte permanece varias semanas como complejo; por la lenta eliminación del hierro, puede haber acumulación tóxica. Puede administrarse por vía intramuscular profunda o por infusión intravenosa.

En ocasiones produce reacciones anafilácticas, que pueden ser graves, o reacciones más suaves, del tipo de urticaria, fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos y linfoadenopatía regional. Por esta razón se recomienda administrar una dosis inicial pequeña de prueba y disponer de medidas de protección antialérgica. Es más controlable la vía intravenosa, ya que se puede interrumpir la infusión tan pronto como aparezcan los primeros síntomas; hay quien desaconseja por completo la vía intramuscular.

Dosificación: la dosis total en forma de hierro elemental se calcula de acuerdo con fórmulas diversas, una de las cuales puede ser:

$$100 \text{ g hierro} = 0{,}66 \text{ peso (kg)} \cdot \frac{\text{hemoglobina (g/dL)} \cdot 100}{14{,}8}$$

La dosis máxima total no debe exceder los 2 g, en cursos de unos 100 mg/día.

El **hierro hidróxido-sacarosa** se administra en dosis total como dosis única de 100 mg de hierro (una ampolla), como máximo tres veces por semana. En casos de extremo déficit de hierro, se pueden dar 200 mg. La dosis total acumulada, específica para cada paciente, es el equivalente al

déficit total de hierro (mg) que queda determinado por la concentración de hemoglobina y el peso del paciente. Por tratarse de una solución fuertemente alcalina, solo se puede administrar por vía intravenosa muy lenta, preferiblemente en goteo.

El **hierro carboximaltosa** no se debe utilizar por vía IM. El hierro se elimina rápidamente de la sangre y se almacena en la médula ósea, el hígado y el bazo. Cada mL contiene 50 mg de hierro en forma de dextriferrón. La dosis máxima es de 20 mL (1.000 mg de hierro), sin superar los 0,3 mL/kg.

II. Anemias megaloblásticas: ácido fólico y vitamina B_{12}

Las anemias megaloblásticas se deben a la carencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}, indispensables para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La médula ósea es el tejido que presenta mayor índice de crecimiento y división celular; esta división exige la síntesis permanente de ADN, por lo que, si no se produce a la velocidad necesaria, las células crecen y elaboran ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, pero no ejecutan su división mitótica. Aparece así una sangre con intensa reducción celular y hematíes macrocíticos en los que está aumentada la relación ARN/ADN, muy sensibles a la destrucción. La médula ósea muestra una imagen hipercelular, rica en megaloblastos y pobre en células maduras. Esta anemia se acompaña, con frecuencia, de leucopenia y trombocitopenia.

1. Funciones del ácido fólico y de la vitamina B_{12}

1.1. Funciones del ácido fólico

El ácido fólico está compuesto por base nitrogenada pteridina, unida mediante grupo metilénico al grupo *p*-aminobenzoilglutamato (fig. 46-1). En la naturaleza, los folatos aparecen como pteroiloligoglutamatos ($PteGlu_n$), con uno a nueve residuos (n) de glutamato. Los folatos naturales se dan en su forma reducida, como ácido 7,8-dihidro (FH_2) o como ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico (FH_4).

Los folatos se comportan como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de un carbono, aceptores y donantes de dichas unidades. Pueden incorporar las unidades monocarbonadas en las siguientes formas: 5-metil (5-metil-H_4PteGlu), 10-formil, 5-formil, 5,10-metenil, 5,10-metilén y 5-formiminotetrahidrofolatos. Intervienen en una gran variedad de reacciones relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de los nucleótidos, pero han de estar en su forma activa, como derivados tetrahidro. Aunque su función es de una coenzima, la molécula no permanece fijada a la enzima, sino que actúa como cosustrato; por consiguiente, la capacidad de FH_4 de servir como catalizador en cualquiera de estas reacciones depende de su capacidad para regenerar su unidad monocarbonada a partir de las reacciones enzimáticas que interrelacionan a los diversos folatos. Si alguna de estas reacciones resulta interferida por la ausencia de algún elemento indispensable, ello repercutirá sobre el resto de las vías metabólicas en que intervienen los folatos.

Entre las reacciones en las que intervienen los tetrahidrofolatos en sus diversas formas, destacan:

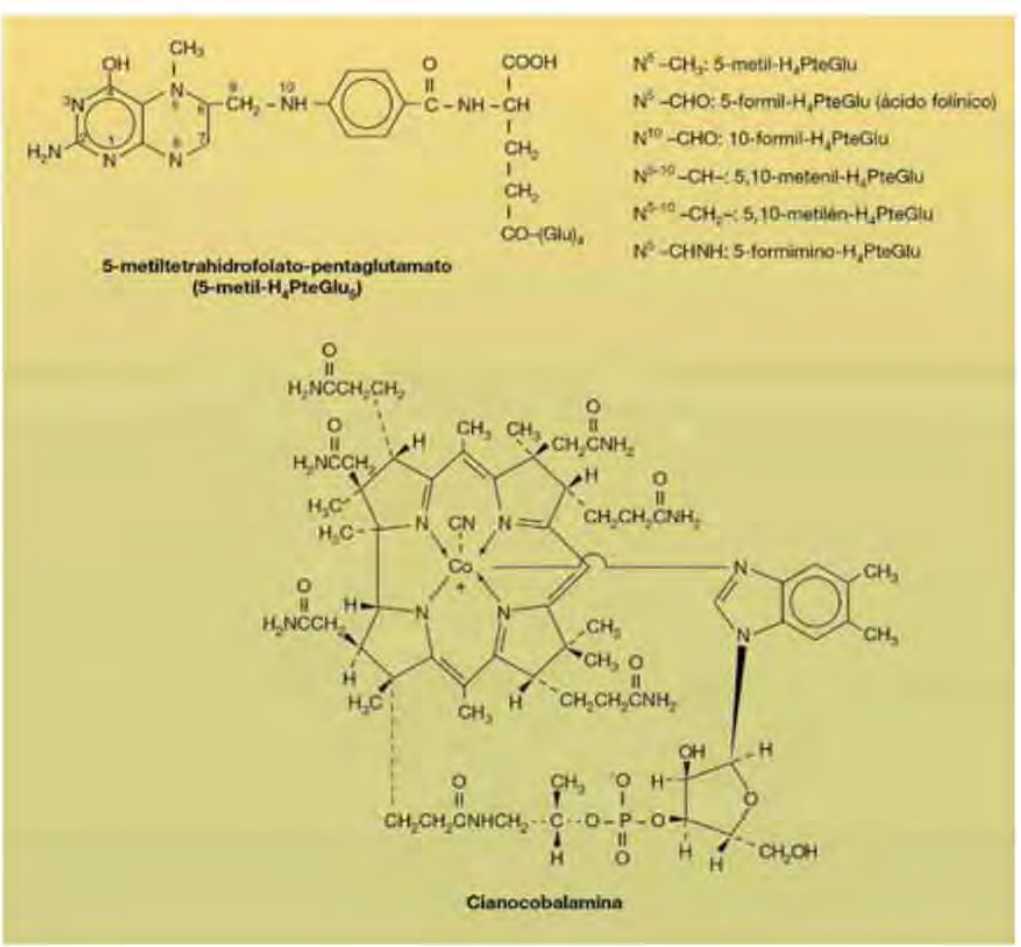


Figura 46-1 Estructura del ácido fólico y de la vitamina B_{12}.

a) *Síntesis de metionina.* Este proceso es especialmente importante, porque explica la génesis de la anemia megaloblástica cuando existe una deficiencia de folatos o de vitamina B_{12} (cobalamina). El 5-metil-H_4PteGlu, que es la principal forma de folato en plasma y la que penetra inicialmente en las células, dona el radical metilo a la cobalamina para formar metilcobalamina, y esta lo transfiere a la homocisteína para formar metionina (fig. 46-2). Esta reacción presenta dos importantes peculiaridades. En primer lugar, al metilar la cobalamina, el 5-metil-H_4-PteGlu se convierte en H_4Pte-Glu, que es el origen de todas las demás formas monocarbonadas de los folatos; por consiguiente, si no hay cobalamina disponible para ser metilada, el folato queda retenido en forma metilada y no se producen las demás reacciones que requieren otras formas de folato, como síntesis de purinas, de ácido timidílico, etc. (v. más adelante). En segundo lugar, la síntesis de metionina y la consiguiente formación de su derivado S-adenosil metionina resultan indispensables para que se puedan realizar varias reacciones de metilación de gran importancia biológica, así como la biosíntesis de proteínas y de poliaminas. La deficiencia de B_{12}, pues, ocasionará una deficiencia en metionina y S-adenosilmetionina con amplia repercusión metabólica.

b) *Conversión de serina en glicina.* El carbono β de la serina es la principal fuente de elementos monocarbonados; la donación se realiza al H_4PteGlu para formar 5,10-metilén-H_4PteGlu, convirtiéndose la serina en glicina. El 5,10-metilén-H_4PteGlu ocupa un papel central en el metabolismo de los folatos, ya que se puede oxidar y convertir en 5,10-metenil-H_4PteGlu (síntesis de purinas), puede ser reducido a 5-metil-H_4PteGlu (síntesis de metionina) o ser utilizado directamente en la síntesis de d-TMP.

c) *Síntesis de bases púricas.* Los folatos actúan en dos etapas distintas: el 5,10-metenil-H_4PteGlu para la formación del glicinamido ribonucleótido (C8 de la base púrica), y el 10-formil-H_4PteGlu para la formación del aminoimidazol-carboxamida-ribonucleótido (C2 de la base púrica).

d) *Síntesis de d-TMP.* La síntesis de ácido timidílico es el paso limitante de la velocidad de síntesis de ADN. El ácido timidílico se forma por metilación del d-UMP merced a la acción de la timidilato sintetasa; actúa como cofactor el 5,10-metilén-H_4PteGlu, que queda reducido durante la reacción en ácido dihidrofólico (H_2PteGlu).

1.2. Funciones de la vitamina B_{12}

Las dos formas activas como coenzimas son la desoxiadenosil cobalamina y la metilcobalamina; existe también la hidroxicobalamina como forma natural y la cianocobalamina, artefacto del proceso de aislamiento, pero con actividad. Desde el punto de vista farmacológico, se emplean en clínica la cianocobalamina y la hidroxicobalamina, por su buena absorción y estabilidad.

Poseen: *a)* un anillo de corrina que consta de cuatro núcleos pirrólicos unidos, en forma parecida a la del hem, a un átomo de cobalto; *b)* una estructura nucleotídica en la que la base es el 5,6-dimetilbenzimidazol, y el azúcar ribosa está unido mediante enlace α-glucosídico, y *c)* el nucleótido está unido al anillo de corrina por dos enlaces, uno fijado directamente al Co y otro al anillo pirrólico D mediante un radical aminopropanol.

La única reacción mediada por la metilcobalamina que se ha identificado en los mamíferos es la metilación de la homocisteína para formar metionina, antes descrita.

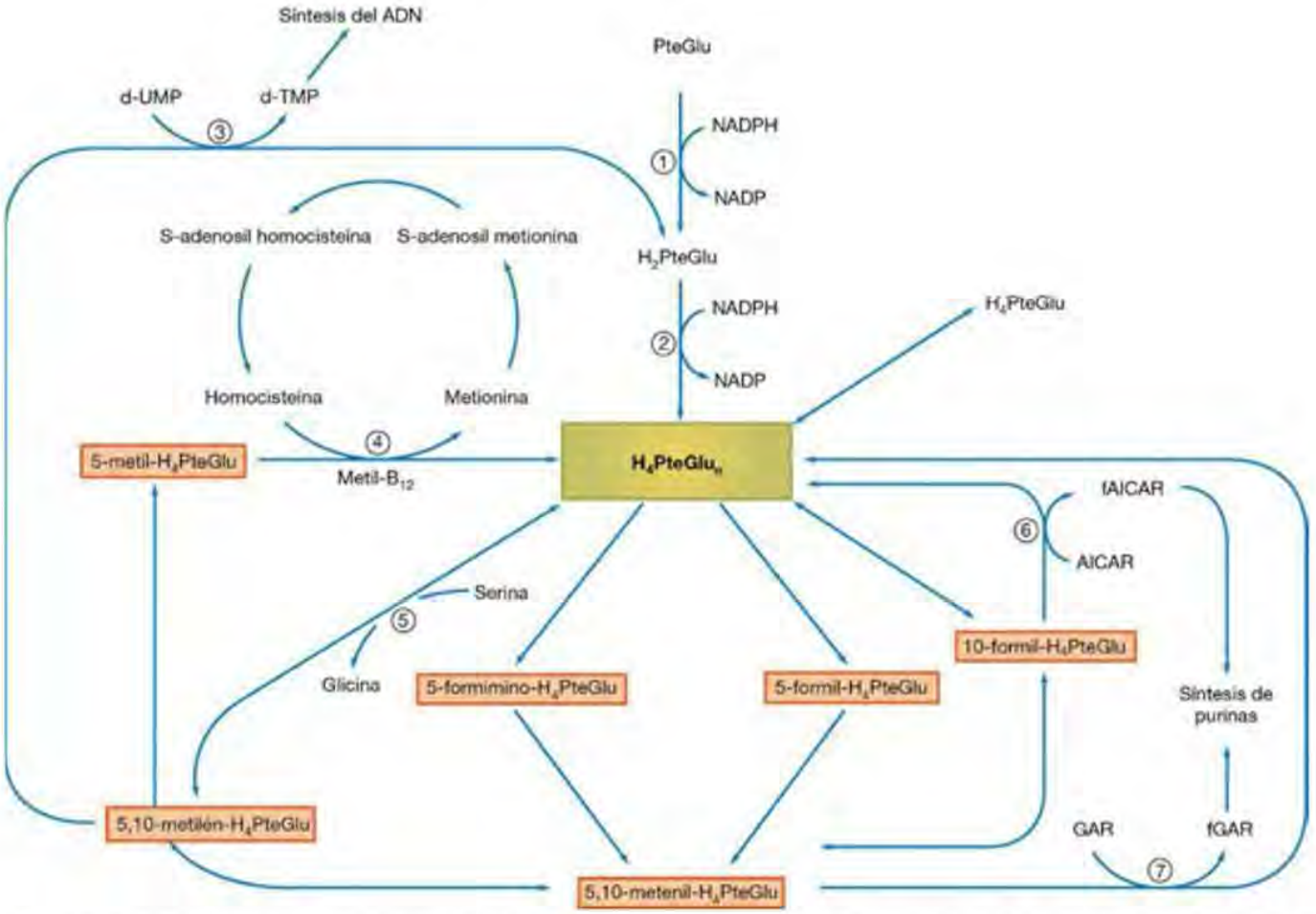
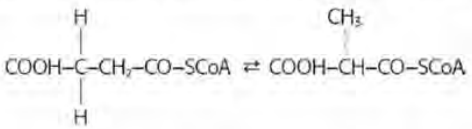


Figura 46-2 Principales reacciones mediadas por el ácido fólico y la vitamina B_{12} en la transferencia de unidades monocarbonadas. 1 y 2: dihidrofólico reductasa; 3: timidilato sintetasa; 4: metionina sintetasa; 5: serina transhidroximetilasa; 6: aminoimidazol-carboxamido-ribótido sintetasa; 7: glicinamido-ribótico sintetasa. ADN: ácido desoxirribonucleico; AICAR: aminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; d-TMP: desoxitimidina monofosfato; d-UMP: desoxiuridina monofosfato; fAICAR: formilaminoimidazol-carboxamido-ribonucleótido; fGAR: formilglicinamido-ribonucleótido; GAR: glicinamido-ribonucleótido; PteGlu: pteroilglutámico.

Actúa como enzima la 5-metil-H_4PteGlu-homocisteína metiltransferasa, a la cual se asocia la cobalamina para ser metilada. Ya se ha indicado la problemática que se produce en el metabolismo de los folatos cuando faltan la cobalamina o el propio 5-metil-H_4PteGlu, y su repercusión sobre la síntesis de ADN; pero la metionina se convierte en S-adenosil metionina (SAM) por acción de la metionina adenosil transferasa, y la SAM se comporta como un donador de radicales metilo en varias reacciones de gran importancia biológica. Entre ellas destacan las siguientes: *a)* síntesis del fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, a partir de la fosfatidil etanolamina; *b)* síntesis de carnitina; *c)* O-metilación de catecolaminas por la COMT; *d)* N-metilación de la noradrenalina para formar adrenalina; *e)* síntesis de la melatonina, y *f)* metabolización de la histamina.

La desoxiadenosil cobalamina interviene en la conversión de la metilmalonil-CoA, en succinil coenzima A, lo que representa la migración de un grupo metilo desde la cadena principal a una cadena lateral:



La carencia de vitamina B_{12} origina la anemia perniciosa. El componente de anemia megaloblástica ya se ha analizado al explicar la participación del ácido fólico. La característica afectación del sistema nervioso, sin embargo, resulta más difícil de explicar, porque es exclusiva de la carencia de la cobalamina y no de los folatos. Para algunos autores, la deficiencia de SAM contribuiría a perturbar la síntesis de membranas en el sistema nervioso. Para otros, sería consecuencia de la alteración en el metabolismo de la metilmalonil-CoA: su acumulación conllevaría la inhibición competitiva de la malonil-CoA y, por lo tanto, de la biosíntesis de ácidos grasos, indispensables para el rápido recambio lipídico de las vainas de mielina; además, la propia metilmalonil-CoA podría sustituir la malonil-CoA, originando ácidos grasos con cadenas ramificadas, que alterarían la estructura de las vainas mielínicas.

2. Características farmacocinéticas

Los *folatos* de la dieta son preferentemente derivados del poliglutamato; en el tubo digestivo sufren hidrólisis para convertirse en pteroilmonoglutamato, que, en su forma reducida, es absorbido en el duodeno y el yeyuno por un sistema de transporte. Una pequeña parte puede ser 5-metilada en la propia pared intestinal, pero la mayor parte lo hace en el hígado, desde donde sale al plasma; de ahí que la forma principal de folato en plasma sea como 5-metil-H_4-PteGlu.

Este derivado (y otros monoglutamatos) penetra por transporte activo en las células de los tejidos, donde se transforma en poliglutamatos. El hígado excreta 5-metil-H_4PteGlu por la bilis, pero vuelve a ser reabsorbido en la circulación enterohepática. Una pequeña parte de folatos se elimina por la orina. El recambio de los depósitos de folatos en el organismo humano es lento, menos del 1% al día.

La *vitamina* B_{12} de la dieta se halla en forma de hidroxicobalamina y adenosil cobalamina (o de cianocobalamina si se administra como tal). El ácido gástrico y las enzimas proteolíticas separan las cobalaminas presentes en los tejidos y, una vez liberadas, se fijan al *factor intrínseco* del estómago, una glucoproteína segregada por las células parietales. La formación de este complejo es indispensable para la absorción de la cobalamina: por una parte, queda protegido de la acción ulterior de enzimas digestivas y, por la otra, reconoce específicamente al receptor situado en la mucosa del íleon, al cual se une con gran afinidad y es transportado en forma activa. Este tipo de absorción activa, que requiere la existencia de factor intrínseco, tiene una importancia decisiva para la absorción de dosis fisiológicas de cobalamina (1-5 μg). Existe también un sistema de absorción por difusión que no requiere factor intrínseco, pero es operativo solo cuando se proporcionan grandes cantidades de vitamina B_{12}.

En el proceso de absorción, la vitamina se disocia del complejo y pasa al plasma, donde se fija a otras proteínas específicas denominadas transcobalaminas (α y β-globulinas), de las que se conocen tres variedades. La cobalamina recién absorbida se fija a la transcobalamina II, que la lleva al hígado y otros tejidos, entre ellos la médula ósea, donde será utilizada para la hemopoyesis. El hígado es el principal órgano de depósito, ya que contiene alrededor del 90% del total. La velocidad de recambio diaria es del 0,05-0,2% del depósito total, lo que representa 2-8 μg/día. Se eliminan 0,5-5 μg/día por la bilis, de los que pueden recuperarse el 65-75% al entrar en la circulación enterohepática; también se elimina por la orina y las heces. La eliminación urinaria aumenta cuando se administra cobalamina exógena: tras la inyección de 0,1-1 mg de cianocobalamina, se elimina el 50-90% en 48 h; con la hidroxicobalamina, la eliminación urinaria es más lenta, porque se fija más a proteínas.

3. Aplicaciones terapéuticas

La aplicación fundamental es en la *anemia megaloblástica;* puesto que sus características hematológicas son similares, tanto si se debe a una deficiencia de vitamina B_{12} como de ácido fólico, es preciso asegurarse primero del factor responsable, porque no son intercambiables: dosis altas de ácido fólico corrigen la anemia causada por deficiencia de cobalamina, pero no la complicación neurológica, por lo que, si solo se administra ácido fólico, la lesión neurológica puede progresar hasta hacerse irreversible.

En los casos graves está justificado iniciar el tratamiento sin esperar a establecer el diagnóstico exacto: 1 mg de vitamina B_{12} junto con 15 mg de ácido fólico por vía intramuscular o intravenosa.

3.1. Indicaciones del ácido fólico

Las *anemias megaloblásticas* por deficiencia de ácido fólico pueden deberse a múltiples causas y se tratan con ácido fólico, 5 mg/día, salvo en las terapias con metotrexato que requiere el ácido folínico.

Es conveniente administrar ácido fólico de forma profiláctica en las siguientes situaciones: niños prematuros (50 μg/día); embarazo (100-200 μg/día); mielofibrosis crónicas (5 mg en días alternos); estados hemolíticos crónicos (5 mg/día), y diálisis por insuficiencia renal (1-5 mg después de cada diálisis).

Son ya numerosos los datos que indican que el ácido fólico a dosis bajas (unos 0,4 mg), administradas alrededor del tiempo de la concepción, limita el riesgo de que el embrión desarrolle *trastornos en el cierre del tubo neural,* que después se manifiestan en forma de anencefalia, encefalocele o espina bífida. Se desconoce el mecanismo de dicha influencia.

Cuando una mujer ha tenido ya un hijo con ese problema, el riesgo de recurrencia en el segundo es unas 10 veces mayor, pero el 95% de los casos aparece sin que haya habido antecedentes previos. Por lo tanto, una acción profiláctica exige una administración generalizada. Como el tubo neural se cierra hacia los días 15-28 de la concepción (29-42 después de la última menstruación), cuando todavía se desconoce si ha habido embarazo, es evidente que para que la administración sea eficaz, la mujer debe tomar el ácido fólico a diario estando en edad de concebir (y especialmente si ha dejado de tomar anticonceptivos). Las autoridades sanitarias recomiendan que las mujeres reciban preparados polivitamínicos diarios enriquecidos, como mínimo, con 0,4 mg de ácido fólico al día.

Los preparados son: **ácido fólico,** que en el organismo se convertirá en ácido tetrahidrofólico; la dosis habitual por vía oral es de 0,25-1 mg/día. El **ácido folínico (citrovorum o leucovorina)** es el 5-formil-tetrahidrofólico, forma reducida metabólicamente activa, que no requiere, por lo tanto, la existencia de dihidrofólico reductasa, sino que se convierte en el hígado en 5-metil-H_4PteGlu. Se absorbe con rapidez por vía oral y parenteral, empezando a actuar a los pocos minutos; su t_{max} es de 1,5-2 h, la duración de su acción de 3-6 h, y se elimina por orina en el 80-90%. Se utiliza principalmente para vencer la acción tóxica producida por dosis altas de metotrexato (v. cap. 59).

3.2. Indicaciones de la vitamina B_{12}

En las fases tempranas de la terapia de deficiencias en cobalamina es necesario rellenar los depósitos de cobalamina; esto se consigue administrando 10 inyecciones de 1 mg de cobalamina, una cada día o en días alternos. Las indicaciones más precisas son las siguientes: anemia perniciosa por atrofia de mucosa gástrica, en la que se requiere tratamiento permanente; síndrome posgastrectomía total, que también requiere un tratamiento permanente; resección ileal que impide la absorción; anomalías anatómicas del intestino delgado; deficiencias nutritivas; mala absorción congénita de cobalamina; deficiencias congénitas de factor intrínseco o de transcobalamina II, y metilmalonicaciduria, defecto metabólico por el que el metilmalonato no se puede transformar en succinato.

Los preparados utilizados son la **cianocobalamina**, que en el organismo pierde el grupo CN^-, y la **hidroxicobalamina.** Es mejor administrarlas por vía parenteral, intramuscular o subcutánea; la vía oral debe quedar restringida a deficiencias nutritivas que cursan con normalidad de la capacidad absortiva del intestino. En casos de anemia perniciosa no complicada o de deficiencia nutricional, la dosis es de 100 µg/día durante 5-10 días, seguida de 100-200 µg al mes hasta la remisión total. Si hay complicaciones graves que exigen una medicación inmediata, 1 mg de vitamina B_{12} más 15 mg de ácido fólico por vía parenteral, seguidos de 5 mg/día de ácido fólico y 1 mg/día de cobalamina durante 1 semana.

La vitamina B_{12} es absolutamente inútil, sola o combinada con otros preparados de vitamina B, para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, diversas neuropatías, esclerosis múltiple, hepatitis víricas, alteraciones psiquiátricas, tirotoxicosis o ambliopía.

III. Factores de crecimiento hemopoyético

Los factores de crecimiento hemopoyético son hormonas glucoproteicas que regulan la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras hemopoyéticas, así como la función de las células sanguíneas ya maduras. Se han aislado, purificado y clonado varias de ellas, obteniéndose actualmente en cantidades abundantes merced a la tecnología de ADN recombinante las siguientes: los factores estimulantes de colonia granulocítica (G-CSF) y de colonia granulocítica-macrofagocítica (GM-CSF), la interleucina 3, la eritropoyetina y la trombopoyetina.

1. Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)

Se dispone de tres variantes de productos recombinantes (rhG-CSF): el **lenograstim** es una forma recombinante obtenida de células de ovario de hámster, idéntica a la del G-CSF humano; el **filgrastim**, obtenido de *Escherichia coli*, no está glucosilado y posee un grupo metionilo N-terminal; el **pegfilgrastim** es un conjugado covalente del filgrastim con una molécula de polietilenglicol que alarga su duración al reducir la eliminación renal.

Su actividad es idéntica a la del factor natural, estimulando la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células progenitoras de la línea neutrófilo-granulocítica, hasta convertirlas en neutrófilos funcionalmente maduros. Estas células son estimuladas aún más en los sitios de inflamación e infección. En combinación con otros factores estimulantes, el filgrastim puede actuar también sobre otras líneas celulares dentro del sistema hemopoyético.

El G-CSF incrementa el número de neutrófilos proporcional a la dosis; acelera la recuperación de la neutropenia en la neutropenia idiopática, congénita o cíclica, en la anemia aplásica, en el síndrome mielodisplásico, en el sida tratado con zidovudina y otros antivíricos, y en la neutropenia provocada por la terapia anticancerosa a la cual puede prevenir. Es útil en la neutropenia secundaria al trasplante autólogo o alogénico de médula ósea. La respuesta es rápida. A las 24 h causa un rápido incremento de neutrófilos en sangre periférica en pacientes con función hemopoyética normal, o a los 7-14 días en pacientes con depresión de la médula ósea; cuanto mayor sea la neutropenia, más tiempo tardará en aparecer la respuesta. La intensidad final del efecto depende de la causa originaria de la neutropenia, de la dosis y de la duración total del tratamiento. Cuanto más grave sea la neutropenia, mayor y más sostenido deberá ser el nivel plasmático que deberá alcanzarse, y no siempre el efecto será clínicamente apreciable.

No se absorben bien por vía oral. La biodisponibilidad del lenogastrim por vía subcutánea es del 45%, y el $t_{máx}$ es de 2-8 h; la $t_{1/2}$ por vía i.v. es de 1,5 h y por vía subcutánea es de 4,7 h, pero baja a 2 h al aumentar el número de neutrófilos; la del filgrastim es de 3,5 h. Son completamente metabolizados en el organismo. En el caso del pegfilgrastim, la eliminación sigue una cinética no lineal con respecto a la dosis, debido, probablemente, a que el aclaramiento depende del número de neutrófilos: la concentración sérica disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de neutrófilos.

En general son bien tolerados. Pueden producir dolores óseos (20-25%), que ceden con analgésicos, al cesar la medicación o, incluso, de forma espontánea; náuseas y vómitos; reacciones dérmicas; aumento de la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica y el ácido úrico durante el tratamiento, pero no se aprecian síntomas clínicos. En ocasiones se ha observado esplenomegalia. En algunos pacientes con mielodisplasia se ha desarrollado una leucemia mielógena.

El filgrastim se utiliza por vía subcutánea (en inyección o en infusión) en dosis iniciales de 1,5-5 µg/kg, una vez al día durante 14 días, que se aumentan paulatinamente hasta un máximo de 100 µg/kg. Se recomienda la vía i.v., en infusión o en bolo, cuando existe trombocitopenia. En pacientes que reciben quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante de médula ósea, la dosis inicial es de 10 µg/kg/día. La dosis de lenograstim en los trasplantes de médula ósea es de 150 µg/m²/día en perfusión i.v. de 30 min; en caso de quimioterapia con citostáticos, se administra la misma dosis por vía s.c. El pegfilgrastim se administra en dosis de 6 mg por vía s.c. 24 h después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

2. Factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

Existen dos productos recombinantes (rh-GM-CSF): el **molgrastim** recombinante en *E. coli* y el **sargramostim** recombinante en levaduras.

Ambos productos ejercen acciones idénticas a las del factor natural que es producido por células T activadas, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Su espectro de acción celular abarca un amplio número de líneas progenitoras de granulocitos y macrófagos, células eritroides, megacariocitos y eosinófilos. Su acción plena requiere la acción concurrente de otros factores hemopoyéticos según la línea celular que haya de desarrollarse. También actúan sobre células ya maduras, manteniendo la viabilidad y la función de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos (p. ej., la función bactericida y tumoricida y la capacidad de producir sus propias citocinas). El GM-CSF es también un potente inhibidor de la migración de neutrófilos, inmovilizándolos en el área inflamatoria.

El molgrastim puede administrarse por vía subcutánea e intravenosa. Se absorbe con facilidad por vía subcutánea, con un $t_{máx}$ de 4-6 h. Se metaboliza y excreta con rapidez, y su semivida de eliminación es de 1-2 h (por vía intravenosa) o de 2-3 h (por vía subcutánea). En personas sanas, la respuesta celular aparece a los 2 o 3 días; en pacientes con depresión de la médula ósea tarda más tiempo en aparecer (1-2 semanas). Se administra a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, pacientes cancerosos sometidos a quimioterapia, pacientes con sida que presentan neutropenia a causa del tratamiento con fármacos antivíricos y pacientes con anemia

aplásica. Puede ser peligroso en síndromes mielodisplásicos por la posibilidad de que provoquen la progresión hacia la leucemia.

Sus reacciones adversas son la fiebre y el dolor de origen óseo, elevaciones pasajeras de creatinina y aminotransferasa plasmáticas, extravasación capilar de líquido con efusión pericárdica o pleural. Se ha observado existencia de anticuerpos sin consecuencias clínicas.

En la quimioterapia del cáncer se administra por vía subcutánea, 5-10 μg/kg/día, durante unos 14 días. En el trasplante de médula ósea se administra en infusión intravenosa durante 4-6 h, por un máximo de 30 días, en dosis de 10 μg/kg/día.

3. Eritropoyetina

Es una proteína con una secuencia de 165 aminoácidos, glucosilada en varios sitios hasta alcanzar un peso molecular de 30,4 kD. Se han obtenido varias formas de origen recombinante llamadas **epoetinas** que se indican en la tabla 46-2 junto con sus características farmacocinéticas.

3.1. Acciones fisiofarmacológicas

La eritropoyetina estimula la diferenciación terminal de los progenitores de la línea eritroide hasta formar los eritrocitos maduros; de este modo consigue elevar la masa total de hematíes. La eritropoyetina es sintetizada en el riñón, en las células adyacentes a los túbulos proximales, en respuesta a señales que actúan sobre detectores sensibles al oxígeno, probablemente proteínas de tipo hem; actúa en la médula ósea, donde activa receptores específicos situados en las células progenitoras de tipo eritroide, estimulando la producción y favoreciendo su viabilidad. En consecuencia, provoca un aumento en el número de reticulocitos, en el hematocrito y en las concentraciones de hemoglobina. Ante una situación de anemia, la reducción del flujo de oxígeno al riñón hace aumentar la producción endógena de eritropoyetina de manera exponencial y restaurar la situación.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica disminuye la producción de eritropoyetina y sobreviene la anemia. En estos casos, la administración exógena de epoetina produce un rápido incremento del hematocrito, proporcional a la dosis, de los reticulocitos y de la utilización del hierro por parte de los hematíes; por eso es indispensable que el paciente posea adecuados depósitos de hierro. Los reticulocitos alcanzan su máximo a los 3-4 días de la administración de una dosis intravenosa, para volver a los niveles basales a los 7 días. Mejoran los parámetros cardiovasculares, con reducción del volumen minuto y la frecuencia cardíaca, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y de la isquemia cardíaca secundaria al ejercicio, y aumenta la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, suele producir elevación de la presión arterial diastólica secundaria al aumento del hematocrito y de la resistencia vascular periférica.

Se estudian nuevas funciones de la eritropoyetina que actúa sobre sus receptores situados en otros órganos, especialmente las relacionadas con la protección de tejidos, la angiogénesis, y la inhibición de la inflamación y de la apoptosis.

3.2. Reacciones adversas

Las más frecuentes e importantes son las cardiovasculares. La hipertensión arterial (30%) puede ocasionar complicaciones graves, como encefalopatía hipertensiva con convulsiones. Es un fenómeno asociado a la propia enfermedad renal, ya que solo aparece en los pacientes con insuficiencia renal y puede deberse al aumento de la viscosidad de la sangre o a la reducción de la vasodilatación hipóxica, factores suficientes para desenmascarar o agravar la hipertensión de origen renal. Existe una correlación positiva entre la incidencia de hipertensión y la velocidad con que aumenta el hematocrito; por ello se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y evitar aumentos bruscos de hematocrito. La hipertensión cede con el control de líquido y sal, y con la administración fármacos antihipertensores.

Puede producir malestar y escalofríos a las pocas horas de la inyección intravenosa, que ceden con antipiréticos. Puede aumentar el potasio y la creatinina en pacientes hemodializados, quizá por disminuir el aclaramiento renal como consecuencia de los cambios provocados sobre el flujo renal por el aumento de la viscosidad. De forma excepcional, puede ocasionar trombocitosis y encefalopatía hipertensiva. La Agencia Española de Medicamentos advierte sobre el posible riesgo de que las epoetinas faciliten la progresión de una neoplasia, debiéndose valorar este riesgo frente al posible beneficio.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones terapéuticas son: *a)* anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal; *b)* anemia y reducción de transfusiones en pacientes tratados con quimioterapia; *c)* aumento de sangre autóloga en previsión de transfusión; *d)* reducción de transfusiones previsibles en cirugía ortopédica, y *e)* niños prematuros (750-1.500 g). En la tabla 46-2 se especifican las indicaciones oficialmente autorizadas para cada compuesto. Las epoetinas están prohibidas para los deportistas, dentro y fuera de la competición.

En la anemia de la *insuficiencia renal* (adulto), si el paciente está hemodializado, la epoetina α se administra en dosis de 50 U/kg, tres veces por semana por vía s.c. (preferentemente) o i.v. El incremento o reducción de la dosis será de 25 U/kg, tres veces por semana, en etapas de 4 semanas, por lo menos.

Tabla 46-2 Eritropoyetinas humanas recombinantes

Variante	Biodisponibilidad (%)	$T_{máx}$	$T_{1/2}$ (h)
Epoetina α	10-20 (s.c.)	15 min (i.v.) 5-24 h (s.c.)	4-13 (i.v.) 24 (s.c.)
Epoetina β	23-42 (s.c.)	12-26 h	4-12 (i.v.) 13-28 (s.c.)
Epoetina β pegilada	54-62 (s.c.)	72-95 h	134-140
Epoetina θ	31 (s.c.)	10-14 (s.c.)	4-6 (i.v.) 22-41 (s.c.)
Epoetina ζ	20 (s.c.)	12-18 (s.c.)	4 (i.v.) 24 (s.c.)
Darbopoetina α	37		21 (i.v.) 49 (s.c.)

La dosis de mantenimiento es de 30-100 U/kg, tres veces por semana, por vía i.v. o el 30% menos por vía s.c. En el paciente no hemodializado, la dosis de corrección es de 50 U/kg, tres veces por semana por vía s.c., con ajustes de la dosis si fuera necesario, y la dosis de mantenimiento es de 17-33 U/kg, tres veces por semana.

En *pacientes con sida* que reciben fármacos antivíricos, la dosis de epoetina α es de 100 U/kg por vía i.v. o s.c., tres veces por semana. Si a las 8 semanas la respuesta no es satisfactoria, se aumenta la dosis en incrementos de 50-100 U/kg, tres veces por semana. En anemias por *quimioterapia anticancerosa,* la dosis inicial es de 150 U/kg, tres veces por semana por vía s.c., y puede aumentarse a las 300 U/kg, tres veces por semana, si no se aprecia respuesta a las 4 semanas.

Se utiliza en intervenciones quirúrgicas para *reducir la transfusión autóloga* de sangre. Los pacientes que al parecer se benefician más son los que tienen un hematocrito inicial del 33-39% y se espera que pierdan de 1 a 3 L de sangre. La dosis inicial es de 100 U/kg, cuatro veces por semana, pudiendo aumentar a 600 U hasta que se aprecie una buena respuesta reticulocítica.

La epoetina beta se administra a la dosis inicial de 20 U/kg, tres veces por semana, por vía s.c. o 40 U/kg, tres veces por semana por vía i.v. Los incrementos mensuales son de 20 U/kg por ambas vías, hasta un máximo de 240 U/kg, tres veces por semana. Alcanzada la respuesta óptima (hematocrito del 30-35%, con un aumento del 0,5% por semana), la dosis de corrección se reduce a la mitad y se regula para mantener la respuesta.

La darbepoetina α se administra por vía s.c. en dos etapas: *a)* fase de corrección: 0,45 μg/kg/semana, y *b)* fase de mantenimiento: se ajusta la dosis en un 25% de acuerdo con las cifras de hemoglobina.

4. Factores de crecimiento trombopoyético

La trombopoyetina es la citocina glucoproteica, principalmente producida en el hígado, que estimula más poderosamente la megacariopoyesis y trombopoyesis mediante activación de un receptor específico situado en la membrana de los megacariocitos; estimula tanto la proliferación como la diferenciación de los megacariocitos. Se han elaborado productos que activan dicho receptor: el eltrombopag y el romiplostim.

El **eltrombopag** (fig. 46-3) estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y aumenta el número de plaquetas de forma dependiente de la dosis y, aunque activa el mismo receptor de la trombopoyetina, el mecanismo es algo diferente. Los efectos se inician a los 8 días de administración y alcanzan el máximo a los 15 días. Su biodisponibilidad por vía oral es del 50%. Se une intensamente a proteínas y es metabolizado por

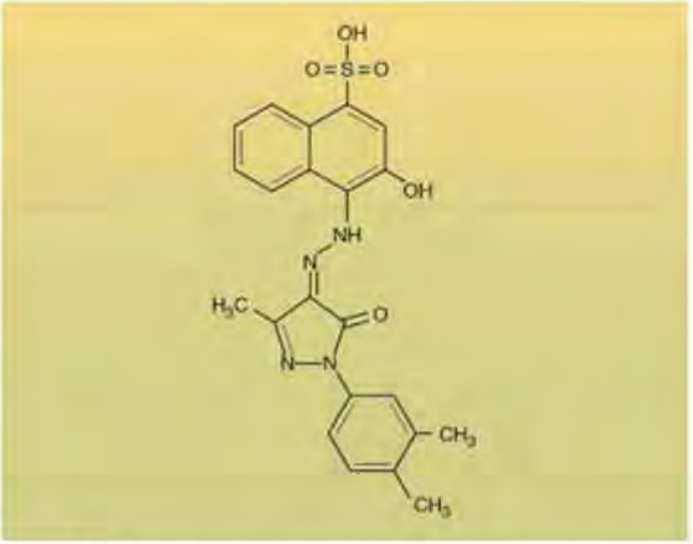


Figura 46-3 Estructura del agonista trombopoyetínico no péptido eltrombopag.

CYP1A2 y CYP2C8 y varias conjugasas. La semivida es de 21-32 h. Es inhibidor de los transportadores OATP y BCRP. Está indicado en la púrpura trombopénica idiopática, tanto en adultos esplenectomizados como no esplenectomizados, resistentes a otros tratamientos. Se administra por vía oral en dosis de 30-75 mg una vez al día. Como reacciones adversas, son relativamente frecuentes las náuseas y otras molestias digestivas, el aumento de transaminasas y bilirrubina, cefaleas, insomnio, parestesias, dolores musculares y erupciones exantemáticas.

El **romiplostim** es una molécula de fusión Fc-péptido en la que el dominio Fc de la IgG1 se une a una cadena peptídica. Tiene afinidad por el receptor de la trombopoyetina, aunque no tiene homología alguna con ella, y estimula la formación de plaquetas. Ha de administrarse por vía s.c., alcanzándose la $C_{máx}$ con enorme variabilidad, entre 7 y 50 h. Se une fuertemente a megacariocitos y plaquetas. Su semivida es también variable: entre 1 y 34 días. Se administra una vez por semana, siendo la dosis inicial de 1 μg/kg. Su indicación es púrpura trombocitopénica idiopática resistente a otros tratamientos convencionales. Son frecuentes las reacciones digestivas (náuseas, dispepsia, diarrea), rubor, cefaleas, insomnio, mareo, parestesias, prurito, erupciones exantemáticas; el exceso de plaquetas originaría trombosis.

BIBLIOGRAFÍA

Arthur CK, Isbister JP. Iron deficiency: misunderstood, misdiagnosed and mistreated. Drugs 1987;33:171-82.

Bloomfield M, Jaresko G, Zarek J, et al. Guidelines for using darbepoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia. Pharmacotherapy 2003;23:110S-8S.

Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythrpoietin, erythropoiesis and beyond. Biochem Pharmacol 2011;82:1291-303.

Debeljac N, Sytkowski AJ. Erythropietin and erythropoiesis stimulating agents. Drug Test Analysis 2012;. DOI: 10.1002/dta.1341.

Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta: a review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. Drugs 1996;51:299-318.

Ellenbogen L. Vitamin B_{12}. In: Machlin LJ, editor. Handbook of vitamins. Nueva York: Marcel Dekker; 1984.

Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Biologic aspects of thrombopoietin and the development of novel thrombopoietic agents for clinical use. Curr Drug Discov Technol 2007;4:162-73.

Frampton JE, Lee CR, Faulds D, Filgrastim: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. Drugs 1994;48:731-60.

Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. N Engl J Med 1997;336:933-8.

Harjn E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. Clin Pharmacokinet 1989;17:69-89.

Ibbotson T, Goa KL. Darbepoetina alfa. Drugs 2001;61:2097-104.

Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia (PIT) in adults. J Thromb Haemost 2012;. doi: 10.1111/j. 1538-7836. 2012. 04876. x.

Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. Drugs 1985;30:145-55.

Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2011;83:1425-30.

Locatelli F, Becker H. Update on anemia management in nephrology, including current guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents and implications of the introduction of «biosimilars». Oncologist. 2009;14:16-21. Suppl 1.

Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. Drugs 1995;49:232-54.

Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med J Aust 2010;193:525-32.

Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy option. Am J Hematol 1994;76:74-8.

Wolff T, Witkop CT, Miller T, Syed SB. U. S. Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150:632-9.

Capítulo **47**

Fármacos diuréticos

J. Flórez y J.A. Armijo

I. Principios fundamentales

1. Concepto y objetivos

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona, especialmente del Na^+. Esta interferencia puede llevarse a cabo en uno o varios sitios del recorrido tubular, si bien la acción en un sitio más proximal puede ser compensada a nivel más distal o desencadenar mecanismos compensadores que contrarresten la acción inicial. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua, pero los diuréticos no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). Directa o indirectamente pueden modificar el transporte de otros iones y alterar otras funciones, de ahí que se utilicen también en otras enfermedades, como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma, las intoxicaciones, etc.

Puesto que, fisiológicamente, la cantidad de Na^+ reabsorbido difiere entre los distintos segmentos de la nefrona y su disposición condiciona el gradiente de osmolaridad entre corteza y médula renales (fig. 47-1), la acción de cada diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos, y ello determinará su eficacia diurética, los efectos farmacológicos y consecuencias electrolíticas, y las indicaciones clínicas específicas de cada uno.

2. Principios de la acción diurética y clasificación de los diuréticos

Todos los diuréticos actúan inhibiendo la reabsorción de Na^+ en los túbulos renales, por lo que aumentan la excreción funcional del Na^+ (FE_{Na}). En general, en condiciones fisiológicas de ingesta de Na^+, la FE_{Na} es <1%, es decir, se reabsorbe el 99% de la cantidad de Na^+ filtrada. Esta reabsorción se debe a la acción de la bomba ATPasa, Na^+-K^+ (v. cap. 3) que se encuentra en la membrana basolateral de las células del epitelio tubular, que utiliza energía para desplazar al Na^+ desde la célula al intersticio y a la sangre, y al K^+ desde el intersticio hacia la célula (fig. 47-2). Esta acción permanente es la responsable de conseguir bajas concentraciones intracelulares de Na^+ y altas de K^+, y de mantener el interior de la célula eléctricamente negativo con respecto al líquido extracelular. El gradiente electroquímico así generado es la fuerza que impulsa a los iones de Na^+ cargados positivamente a atravesar la membrana luminal (apical) y entrar en la célula. Este movimiento tiene lugar mediante específicas vías de transporte de la membrana luminal que difieren según sea el segmento tubular considerado, a diferencia del hecho de que el sistema de ATPasa-Na^+-K^+ se encuentra en prácticamente todas las células epiteliales del túbulo (v. fig. 47-2). A excepción de los diuréticos osmóticos, todos los demás actúan interfiriendo alguno de los sistemas específicos de transporte en la membrana apical. Este movimiento de Na^+ desde la luz del túbulo hacia las células y el intersticio a favor de su gradiente electroquímico se encuentra acoplado con el movimiento del agua y de otros solutos en contra de, o en paralelo con, su respectivo gradiente electroquímico.

En razón de estos conceptos, la clasificación más útil de los diuréticos se basa en su sitio-mecanismo de acción, ya que estos condicionan sus efectos y su empleo clínico.

a) Diuréticos del asa: inhiben el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el segmento grueso de la rama ascendente del asa

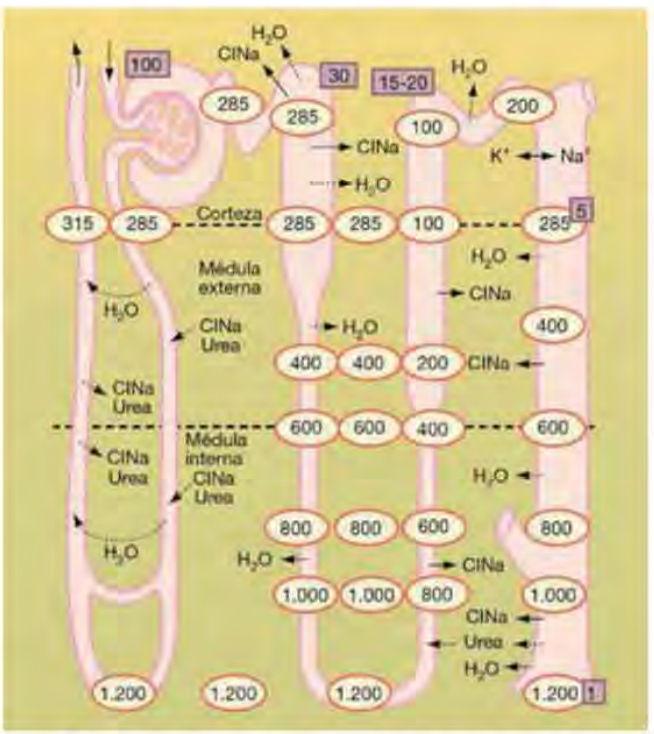


Figura 47-1 Movimiento de iones, urea y agua en el riñón durante la producción de orina concentrada al máximo (1.200 mOsm/kg de H_2O). Los números dentro de las elipses representan osmolalidad en mOsm/kg de H_2O. Los números de los *recuadros* son las cantidades relativas de agua presente en cada segmento. Las *flechas continuas* indican transporte activo, y las *flechas de puntos*, movimiento pasivo. *(Tomado de Rhoades y Tanner, 1997; con autorización.)*

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

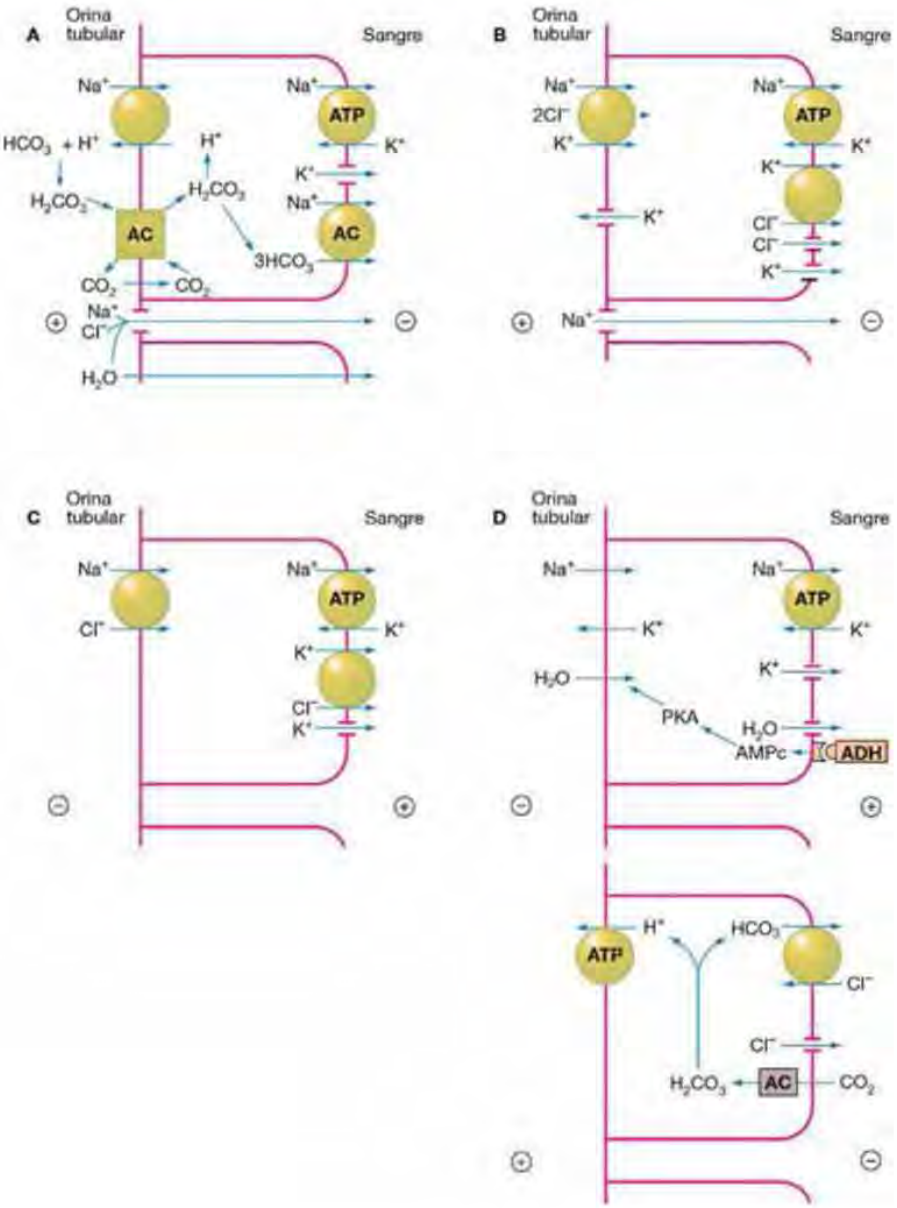


Figura 47-2 Transportes de electrólitos y agua en las células de los diversos segmentos del túbulo renal. **A.** Células del túbulo proximal. Véase explicación en el texto. **B.** Células del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Acción de la ATPasa-Na^+/K^+ en la membrana basolateral y del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana luminal. La difusión de Kv hacia la luz y la del Cl^- hacia el intersticio generan voltaje positivo en la luz que impulsa la reabsorción de Na^+ por una vía paracelular. **C.** Células del túbulo contorneado distal. El cotransportador Na^+-Cl^- es distinto del Na^+-K^+-$2Cl^-$ del asa de Henle. La membrana luminal posee también un cotransportador Cl^--K^+. **D.** Células del tubo colector cortical, primaria (superior) e intercalar (inferior). Véase explicación en el texto. La fosforilación por PKA provoca la instalación de acuaporinas en la membrana luminal que permiten el paso de agua desde la luz tubular. Círculo con ATP: ATPasa-Na^+/K^+; círculo vacío: mecanismos realizados mediante transportadores; flechas: difusión a través de canales o poros. AC: anhidrasa carbónica; ADH: hormona antidiurética; PKA: proteincinasa dependiente de AMPc.

de Henle. Son los que tienen máxima eficacia diurética, con una fracción de eliminación de Na^+ que llega al 15-25%.

b) Diuréticos que actúan en la porción terminal del segmento diluyente cortical y primer segmento del túbulo contorneado distal, donde inhiben el cotransportador Na^+-Cl^-. Pertenecen a este grupo las tiazidas y sus derivados, y su eficacia diurética es moderada, con una fracción de eliminación de Na^+ de entre el 5 y el 10%.

c) Diuréticos ahorradores de potasio: inhiben los canales de Na^+ en el último segmento del túbulo contorneado distal y primero del túbulo colector. Por eso su eficacia diurética es escasa, con una fracción de eliminación de Na^+ inferior al 5%; no obstante, les caracteriza su capacidad de reducir la eliminación de K^+.

d) Antagonistas de la aldosterona: actúan en los mismos segmentos que los anteriores, pero bloquean selectivamente el receptor de la aldosterona, por lo que también ahorran K^+.

e) Diuréticos osmóticos: deben su actividad diurética a la acción osmótica que ejercen preferentemente en el asa de Henle y, en menor grado, en el túbulo contorneado proximal. La eficacia diurética puede ser elevada.

f) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: ejercen esta acción preferentemente en el túbulo contorneado proximal y, en menor grado, en el túbulo colector. Su eficacia diurética es escasa y facilitarán la eliminación de HCO_3^-.

g) Acuaréticos: son antagonistas de receptores vasopresínicos V_2, por lo que facilitan la eliminación de agua, restituyen la volemia y corrigen la hiponatremia.

II. Diuréticos del asa: inhibidores del cotransporte Na^+-K^+-$2Cl^-$

1. Características químicas

Son los que actúan en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Conforman un grupo químicamente heterogéneo (fig. 47-3): *a)* sulfamoilbenzoatos: **furosemida, bumetanida** y **piretanida;** *b)* sulfonilureas: **torasemida,** y c) ácido fenoxiacético: **ácido etacrínico.**

En España se utilizan la furosemida, la bumetanida, la piretanida y la torasemida.

2. Sitio, mecanismo de acción y acciones electrolíticas

En general, estos diuréticos producen la diuresis más copiosa, aunque de breve duración. Actúan desde la luz tubular de la nefrona adonde llegan después de haber sido secretados en el túbulo contorneado proximal por el sistema de transporte activo para ácidos orgánicos, o por difusión pasiva si poseen elevada liposolubilidad (bumetanida).

El sitio principal de acción es el segmento diluyente medular y cortical, y concretamente la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde se fijan y bloquean de manera selectiva al cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ situado en la membrana luminal de las células epiteliales de dicho segmento (v. cap. 3, apartado I, B, 2.1). Este sistema transporta pasivamente 1 Na^+, 1 K^+ y 2 Cl^- dentro de la célula a favor del gradiente electroquímico de Na^+ generado por la bomba ATPasa-Na^+-K^+ de la membrana basolateral (v. fig. 47-2 B). Una parte importante del K^+ transportado por el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ vuelve a la luz por los canales de K^+ situados en la membrana luminal. De este modo, los efectos netos son la reabsorción de NaCl y la presencia de un voltaje a través de la membrana tubular, de forma que la luz del túbulo es positiva con respecto al intersticio.

Al fijarse los diuréticos a la molécula cotransportadora, inhiben su acción e impiden la reabsorción de Na^+, K^+ y Cl^- en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Adicionalmente, el aumento de Na^+ que llega al túbulo distal favorece su intercambio con el K^+, por lo que estos diuréticos frecuentemente incrementan la eliminación urinaria de K^+. Al inhibir el transporte de estos iones, inhiben también la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+}, porque suprimen la diferencia de potencial transepitelial que normalmente constituye la principal fuerza que promueve esta reabsorción. La inhibición de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en este sitio concreto tiene importantes consecuencias diuréticas, ya que, normalmente, en este segmento grueso se absorbe alrededor del 25% del Na^+ filtrado. Por consiguiente, la inhibición del transporte hace llegar al túbulo contorneado distal y tubo colector abundante sal y agua, que son incapaces de ser reabsorbidas y, por tanto, son excretadas; de ahí que el índice de excreción de Na^+ y Cl^- pueda llegar a ser de hasta 25.

Puesto que la porción gruesa de la rama ascendente es impermeable al agua, la reabsorción de soluto en este segmento es responsable de la multiplicación contracorriente y la generación de la hipertonía en el intersticio medular del riñón (v. fig. 47-2), que se convierte en la fuerza osmótica que hace que el agua se reabsorba cuando desciende por los tubos colectores en presencia de hormona antidiurética (v. cap. 50). La inhibición del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ impide la reabsorción de soluto, con lo que disminuye la hipertonía intersticial y la fuerza osmótica necesaria para concentrar la orina; en consecuencia, los diuréticos del asa impiden que el riñón concentre la orina en condiciones de hidropenia. Y como la parte gruesa de la rama ascendente forma parte del segmento diluyente, los diuréticos inhibidores de este cotransportador alterarán también la capacidad de diluir orina en situación de diuresis acuosa.

A esta acción fundamental, algunos de ellos (p. ej., la furosemida) suman una acción inhibidora de la anhidrasa carbónica, que facilita la eliminación urinaria de HCO_3^- y de fosfatos. Además de la acción directa inhibidora del transporte de sal, estos diuréticos modifican el tono de los vasos *intrarrenales,* provocando cambios regionales en el flujo sanguíneo que repercuten sobre el propio trasiego de iones y de agua a lo largo de la nefrona. La dilatación de la arteriola renal, por ejemplo, conlleva un aumento de la presión hidrostática en los *vasa recta* y, por lo tanto, una disminución en la reabsorción tubular neta de Na^+ y agua, con la correspondiente saluresis. Estos cambios de flujo son secundarios a la acción de los diuréticos sobre las *prostaglandinas* intrarrenales, porque estimulan la síntesis de prostaglandinas intrarrenales con función vasodilatadora dentro del riñón, e inhiben parcialmente su catabolismo. Por eso, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben la síntesis de prostaglandinas, pueden antagonizar parcialmente la acción diurética al inhibir la actividad vascular. Los diuréticos del asa estimulan la producción de renina; en parte es una acción directa, en parte es consecuencia del aumento de producción de prostaglandinas y en parte puede deberse a la contracción del volumen extracelular.

La acción sobre la filtración glomerular es variable, ya que, si la vasodilatación favorece su aumento, el incremento de la presión intratubular por aumento de líquido contrarresta la presión hidrostática del glomérulo.

La diuresis no se modifica por cambios del pH sanguíneo, pero puede serlo por factores patológicos que perturben la llegada de los fármacos a la luz tubular o por otros que contrarresten la acción salurética. La bumetanida es unas 40 veces más potente que la furosemida, y la piretanida, unas 4-6 veces, pero su eficacia es similar. La torasemida es, al menos, dos veces más potente que la furosemida y presenta una duración de acción algo más prolongada (tabla 47-1), lo que permite administrarla una vez al día. No presenta una fase de rebote tan marcada como la furosemida. Es posible que un paciente que presente resistencia a alguno de estos diuréticos sea sensible a otro.

La respuesta a los diuréticos del asa disminuye con el tiempo, y en este proceso se distinguen dos fases. La primera aparece incluso durante la respuesta aguda y se denomina *fase de rebote* o *de freno;* en ella se aprecia una disminución en el aclaramiento de agua y de sodio (pero no en el de potasio y magnesio), que puede caer por debajo del valor control pasado el efecto diurético de las primeras horas. No hay explicaciones precisas sobre este mecanismo, aunque se piensa en la posibilidad de que aumente de forma compensatoria la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal o en el túbulo distal, o exista una desensibilización de los receptores de los diuréticos en el asa de Henle. Debido a la corta semivida y duración de acción de la furosemida y bumetanida, esta fase de rebote puede aparecer cuando ya no hay diurético presente en su sitio de acción; por tanto, es necesario repetir las dosis teniendo en cuenta estos parámetros cinéticos. La fase crónica se aprecia en los pacientes que toman los diuréticos durante períodos prolongados. Puede deberse a una hipertrofia del epitelio del túbulo distal con incremento de su función reabsortiva de sodio, de ahí que la pérdida de respuesta pueda ser vencida mediante la adición de tiazidas que actúan en este segmento de la nefrona (v. apartado III).

3. Otros efectos farmacológicos

A dosis altas producen dilatación venosa, con lo que reducen la precarga; este efecto aparece antes que la acción diurética y puede utilizarse en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En tratamiento crónico producen, al igual que otros diuréticos, una reducción ligera de la presión arterial (v. cap. 39).

Aunque en menor grado que las tiazidas, pueden aumentar los niveles de ácido úrico y glucosa en sangre. La acción sobre el transporte tubular de

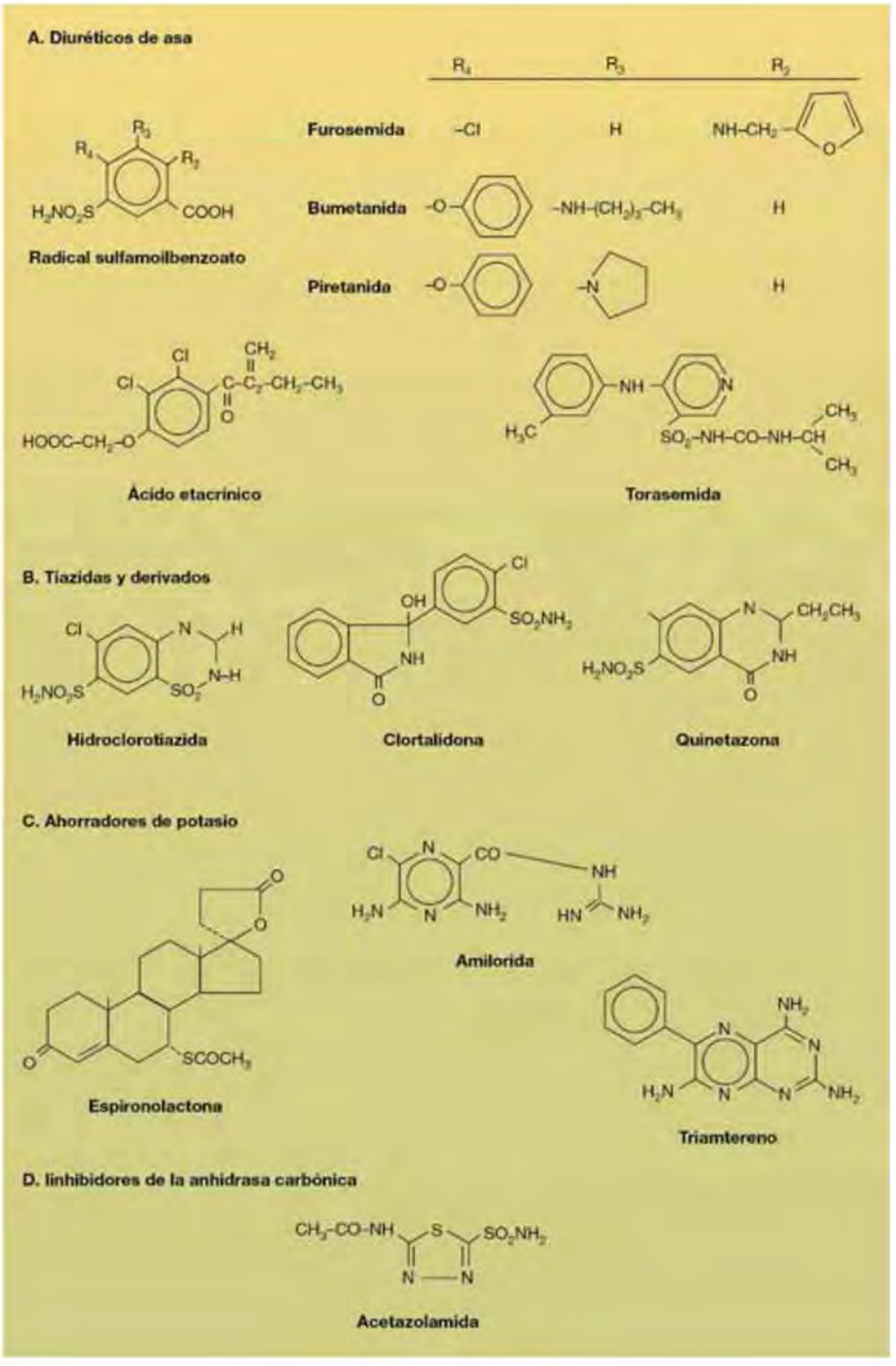


Figura 47-3 Estructura de los principales diuréticos.

ácido úrico es compleja. En fase aguda pueden facilitar la excreción de ácido úrico, pero en administración crónica la reducen, pudiendo ocasionar hiperuricemia. Esto puede deberse a que incrementan su transporte reabsortivo en el túbulo proximal como consecuencia de la depleción de volumen, o a que compiten con el ácido úrico a la altura de su mecanismo secretor de ácidos orgánicos, con lo que reducen su secreción. A dosis elevadas pueden producir una rápida acción uricosúrica como consecuencia de la inhibición de la reabsorción, seguida de hiperuricemia.

4. Características farmacocinéticas

La acción diurética resulta de la acción del fármaco en el túbulo renal y es función de la concentración en la luz tubular, la cual depende, a su vez, de la dosis y del tiempo necesario para hacer llegar el diurético hasta su sitio de acción. Se absorben bien por vía oral: la biodisponibilidad de la furosemida es del 50%, y la de la bumetanida, del 90-95%. Inician su acción, por vía oral, a los 10-30 min, y alcanzan

Tabla 47-1 Características, dosis e indicaciones de los diuréticos

Fármacos diuréticos	Sitio y mecanismo de acción	Efecto máximo (% de carga de Na filtrada)	Semivida (h)	Duración de la acción (h)	Dosificación	Usos clínicos
Diuréticos del asa	Segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Inhibición del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$	20-25				Edemas (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico), insuficiencia renal, hipertensión, hipercalcemia, hiponatremia, hipersecreción inapropiada, HAD, acidosis tubular renal
Furosemida			1,5-2 (se prolonga en ERT)	4-6	20-480 mg (2-3 al día)	
Torasemida			3-4 (no se prolonga en ERT)	12	5-40 mg (1-2 al día)	
Bumetanida			0,3-1,5 (no se prolonga en ERT)	4-6	0,5-5 mg (2-3 al día)	
Piretanida			1-1,7	24	6-12 mg/24 h	
Tiazidas y análogos	Túbulo contorneado distal. Inhibición del cotransportador Na^+-Cl^-	5-8				Hipertensión arterial, hipercalciuria, diabetes insípida, edemas ligeros
Tiazidas						
Hidroclorotiazida			3-10	12-18	12,5-50 mg (1 al día)	
Xipamida				12-20	40-80 mg (1 al día)	
Bendroflumetiazida			2,5-5	18	2,5-5 mg (1 al día)	
Ciclopentiazida				8-16	0,5-2 mg (1 al día)	
Agentes relacionados						
Clortalidona			24-55	24-72	12,5-50 mg (1 al día o cada 2 días)	
Indapamida			6-15	24-36	1,25-2,5 mg (1 al día)	
Metolazona				24	0,25-2,5 mg (1 al día)	
Quinetazona			10	18-24	25-100 mg (1 al día)	

Tabla 47-1 Características, dosis e indicaciones de los diuréticos *(cont.)*

Fármacos diuréticos	Sitio y mecanismo de acción	Efecto máximo (% de carga de Na filtrada)	Semivida (h)	Duración de la acción (h)	Dosificación	Usos clínicos
Ahorradores de potasio						
Derivados pteridinas	Tubo colector (cortical). Inhibición del canal epitelial de Na^+	2-3				Hipertensión con pérdida de potasio y/o magnesio, síndrome de Liddle, hipopotasemia
Amilorida			17 (se prolonga en ERT)	24	5-10 mg (1 al día)	
Triamtereno			3 (metabolito activo = 3) (se prolonga en ERT)	12	50-150 mg (1 al día)	
Antagonistas de la aldosterona	Tubo colector (cortical). Bloqueo del receptor de la aldosterona	2-3				Aldosteronismo primario, hipertensión con pérdida de potasio y/o magnesio, aldosteronismo secundario (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico), fallo cardíaco, hipertensión resistente
Espironolactona			1,5 (metabolitos activos = 15)	8-12	25-100 mg (1 al día)	
Eplerenona			3-4	12	25-100 mg (1 al día)	
Agentes osmóticos						
Manitol	Túbulo contorneado proximal y segmento grueso de la rama ascendente del asa Henle. Acción osmótica	20-25	1 (hasta 36 h en ERT)	2	50-200 g (infusión i.v. continua o cada 34-h de solución al 20%)	Edema cerebral
Inhibidores de la anhidrasa carbónica						
Acetazolamida	Túbulo contorneado proximal. Inhibición de la anhidrasa carbónica	3-5	13 (se prolonga en ERT)	16	250-1000 mg/día	Glaucoma, alcalosis metabólica, mal de montaña, resistencia a diuréticos

ERT: enfermedad renal terminal.

el efecto máximo a los 20-40 min, con una duración de 4-6 h o, en el caso de la torasemida, hasta 12 h (v. tabla 47-1). Por vía intravenosa, el comienzo de la acción se aprecia en 2-5 min, pero esta ventaja es útil solo en circunstancias muy urgentes, como el edema agudo de pulmón. Es dudoso que por vía intravenosa pueda conseguirse un efecto de mayor intensidad que el obtenido con dosis similares por vía oral, mientras que la ototoxicidad es más frecuente por vía intravenosa; por esto la vía oral se considera la de elección (v. tabla 47-1).

Todos ellos se unen intensamente a las proteínas plasmáticas (>95%), por lo que son filtrados en el glomérulo en escasa cantidad; son segregados por transporte activo en el túbulo proximal, mecanismo que puede ser bloqueado por la probenecida y otros fármacos que utilicen ese transporte. La bumetanida pasa al líquido tubular también por difusión, debido a su elevada liposolubilidad. La semivida de eliminación de la torasemida es superior a la de la furosemida y bumetanida, lo que supone una ventaja en la práctica clínica. La eliminación es variable; son excretados parcialmente por la orina en forma activa y, en parte, metabolizados. La furosemida sufre glucuronidación, con posible acumulación en caso de uremia; la bumetanida y la torasemida son metabolizadas por sistemas de oxidación dependientes del citocromo P450. La insuficiencia renal interfiere el acceso de los diuréticos al túbulo, lo que obliga a aumentar la dosificación para mantener la eficacia.

5. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de las reacciones adversas derivan de la propia acción diurética, y su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la enfermedad base del paciente. Destacan la hipopotasemia y la alcalosis hipoclorémica, la hipovolemia y la retracción del volumen extracelular, la hiponatremia de dilución cuando la administración es mantenida, y la hipomagnesemia; esta puede ser suficientemente grave para producir, al igual que la hipopotasemia, alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad digitálica.

La hipopotasemia es más frecuente cuando se utilizan dosis altas y mantenidas, como en el tratamiento de edemas refractarios, y aparece con más facilidad si existe una ingesta inadecuada de potasio (anorexia y restricciones dietéticas, en los ancianos) o una pérdida excesiva del ión por causa gastrointestinal (vómitos, diarrea, íleo paralítico y abuso de laxantes), renal (hiperaldosteronismo secundario y alcalosis) o iatrogénica (corticoides). La hipopotasemia se observa en el 30-35% de los pacientes; aunque suele ser asintomática, puede resultar peligrosa en los pacientes tratados con digital, ya que aumenta la toxicidad digitálica (v. cap. 35), o en los cirróticos, en los que puede facilitar la aparición de encefalopatía hepática. Cuando el potasio es inferior a 3,5 mEq/L, pueden aparecer síntomas leves en forma de debilidad, fatiga, calambres (que también pueden deberse a hipovolemia), síntomas moderados, como somnolencia, confusión, anorexia, náuseas, íleo paralítico y alteraciones electrocardiográficas o síntomas graves en forma de arritmias.

Se puede prevenir la hipopotasemia de varias maneras: *a)* utilizando las menores dosis posible; *b)* haciendo un tratamiento intermitente (p. ej., 2 días sí y 2 no, o 5 días sí y 2 no); *c)* aumentando el potasio de la dieta con zumos de naranja o plátano o frutos secos, aunque este método es poco eficaz si hay alcalosis; *d)* administrando potasio por vía oral, preferentemente ClK, para corregir al mismo tiempo la alcalosis, ya que en este caso el citrato y el gluconato resultan poco eficaces, y *e)* asociando diuréticos ahorradores de potasio, en particular en los pacientes edematosos en los que se utilizan dosis altas, en los cardíacos tratados con digitálicos y en los cirróticos.

Una vez instaurada la hipopotasemia, su tratamiento dependerá de que exista o no alcalosis. Si esta existe y no hay depleción de potasio, basta con corregir la alcalosis. Si hay depleción potásica, puede administrarse ClK por vía oral o intravenosa, asociado, si es necesario, a un ahorrador de potasio. Cuando hay acidosis, se utiliza ClK por vía intravenosa en dosis a veces muy altas, pero nunca rápidas, para evitar el riesgo de fibrilación; también pueden emplearse sales alcalinas de K, pero no los ahorradores de potasio, ya que agravan la acidosis.

La hiponatremia dilucional, que cursa con edema, se origina por un equilibrio positivo de agua que diluye el sodio, incluso si se halla en exceso. Deben suprimirse los diuréticos, excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica, la aminofilina o el manitol, restringir la ingesta de agua a menos de 600 mL/día y, aunque menos importante, la ingesta de sodio.

Puede aparecer hiperuricemia, que suele ser asintomática, y en pacientes con gota puede asociarse alopurinol o probenecida (v. cap. 57). También puede aparecer hiperglucemia, de menor intensidad que con las tiazidas. La ototoxicidad es una complicación que ocurría con mayor frecuencia con el ácido etacrínico, fármaco que en el momento actual se utiliza muy poco (ya no se comercializa en España). La furosemida y demás diuréticos del asa también la pueden ocasionar a dosis elevadas, en general administradas por vía parenteral, o en pacientes con insuficiencia renal. Consiste en la pérdida de la audición y la aparición de vértigo, y se debe a una lesión directa o indirecta de las células ciliares. La ototoxicidad es claramente potenciada por la asociación con los antibióticos aminoglucósidos.

También pueden provocar molestias gastrointestinales, en forma de intolerancia gástrica, reacciones alérgicas o calambres musculares relacionados con alteraciones electrolíticas.

Las *interacciones* con otros fármacos pueden ser numerosas en razón de su propio mecanismo. Destacan las siguientes: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (en especial la indometacina) reducen la actividad diurética por interferir en la acción de las prostaglandinas; los aminoglucósidos aumentan la ototoxicidad; en asociación con digital es mayor el riesgo de producción de arritmias y potencian la actividad de otros antihipertensores.

6. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VIII.

III. Benzotiadiazinas: inhibidores del cotransporte Na^+-Cl^-

1. Características químicas

En el intento de reducir la pérdida de bicarbonato propia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, se consiguió la primera tiazida, la **clorotiazida**, a partir de la cual se desarrollan las hidrotiazidas y otros derivados con acciones similares. Tienen un radical halógeno en posición 6 y un grupo sulfamoilo en posición 7, y diversos radicales en posiciones 2 y 3. Las principales tiazidas se indican en la tabla 47-1.

2. Sitio, mecanismo de acción y acciones electrolíticas

Las tiazidas y fármacos afines son segregados por transporte activo de aniones orgánicos en la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal. En este segmento de la nefrona, entran el Na^+ y el Cl^- en la célula desde la luz tubular en la proporción del 5-10% del NaCl filtrado (v. fig. 47-2 C), mediante la acción del cotransportador Na^+-Cl^- de carácter electroneutro (v. cap. 3, apartado I, B, 2.1). Allí, las tiazidas se fijan de forma selectiva e inhiben de este modo la corriente iónica de Na^+ y de Cl^-. Puesto que las tiazidas actúan en el segmento diluyente cortical, la inhibición de la reabsorción de sal a ese nivel reducirá la capacidad del riñón para excretar orina diluida durante la diuresis acuosa, pero, como ese segmento no interviene en la producción de ambiente hipertónico del intersticio, las tiazidas no modifican la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de hidropenia. No modifican el gradiente osmótico medulocortical.

En consecuencia, aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+, Cl^- y agua, elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5 y el 10%. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente. Aumentan notablemente la eliminación de K^+, porque, al incrementar la carga de Na^+ en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio con K^+, máxime en condiciones en que hay menos H^+ disponibles. Esto se debe a que elevan ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de su ligera inhibición de la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal; y aunque este efecto no repercute en la acción diurética, explica que exista una menor disponibilidad de H^+ en el túbulo distal para ser intercambiados con el Na^+, y tenga que ser compensada con un mayor intercambio con K^+. El hecho de que la xipamida mantenga su eficacia diurética si hay insuficiencia renal la diferencia parcialmente de las demás tiazidas y la aproxima a los diuréticos del asa.

Como no incrementan el flujo renal, el aumento de presión intratubular secundario a la inhibición de reabsorción de agua hace caer la presión de filtración en el glomérulo, lo que, en ocasiones, lleva a aumentar la urea en sangre.

A diferencia de los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de Ca^{2+} por un mecanismo no bien conocido. En cambio, tras administración crónica facilitan la pérdida de Mg^{2+} provocando hipomagnesemia. En administración crónica reducen la eliminación de ácido úrico, al igual que los diuréticos del asa, por inhibir la secreción activa en el tubo contorneado proximal.

3. Otros efectos farmacológicos

Destaca la acción hipotensora, cuyo mecanismo y características se explican ampliamente en los capítulos 36 y 39. Reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden causar hiperglucemia y agravar una diabetes. El mecanismo no se conoce bien, pero puede ser consecuencia de una reducción en la secreción de insulina en el páncreas o del bloqueo parcial en la utilización de la glucosa.

4. Características farmacocinéticas

Todas las tiazidas se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 95%; la insuficiencia cardíaca puede reducir la velocidad de absorción. La unión a proteínas es variable: en general se unen en el 85-95%, pero la hidroclorotiazida lo hace en el 40% y, en cambio, se acumula en los hematíes, donde alcanza una concentración 3,5 veces mayor que la del plasma. Aunque todas son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal (condición indispensable para actuar), lo hacen en proporciones muy variables; este transporte es inhibido por la probenecida, y ellas, a su vez, compiten con la secreción de ácido úrico. Es también muy variable la cantidad que se metaboliza y que se elimina por vías extrarrenales.

La $t_{1/2}$ de eliminación oscila de una tiazida a otra; por ejemplo, es de 8-10 h (fase β) para la hidroflumetiazida en personas sanas y de 10 h en cardíacos, de 7 h para la xipamida, de 26 h para la politiazida y de 40-65 h para la clortalidona. En la tabla 47-1 se exponen los datos prácticos de utilización en función de sus peculiaridades cinéticas.

5. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de ellas derivan de su acción renal: hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia. Las más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, que pueden ser intensas y provocar descompensaciones. En ocasiones producen reacciones alérgicas de escasa intensidad (reacciones cutáneas), pero algunas pueden ser graves (anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia colestásica y trombocitopenia). Las reacciones alérgicas pueden cruzarse con las de la furosemida y la bumetanida por su semejanza química, pero no con las de otros diuréticos, como el ácido etacrínico o la clortalidona. En las embarazadas pueden agravar la miopía.

Pueden reducir la tolerancia a la glucosa y desenmascarar una diabetes mellitus latente, quizá porque reduzcan la secreción de insulina y alteren el metabolismo de la glucosa. Pueden elevar los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de colesterol total.

La anfotericina B y los corticoides incrementan el riesgo de hipopotasemia, y la reducción de K^+ incrementa la toxicidad arritmogénica de los fármacos digitálicos, así como la capacidad de la quinidina para inducir ciertas arritmias cardíacas *(torsades de pointes)*.

6. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VIII. Las dosis diarias medias y las características diuréticas de las tiazidas se indican en la tabla 47-1.

IV. Diuréticos ahorradores de potasio

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y, de este modo, disminuyen la eliminación de K^+. La acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de Na^+ que provocan no supera el 5%, pero esta acción diurética puede ser mayor cuando existe hiperactividad del túbulo distal por hiperaldosteronismo primario, o secundario a la acción de los diuréticos del asa. Su valor reside, sobre todo, en su capacidad de interferir en los procesos de pérdida de K^+.

Existen dos clases de ahorradores de potasio: *a)* los inhibidores de los canales de Na^+ en el epitelio renal, y *b)* los inhibidores de la aldosterona (v. fig. 47-3).

1. Inhibidores de canales de Na^+ del epitelio renal

1.1. Sitio, mecanismo de acción y consecuencias electrolíticas

Son dos los productos: el **triamtereno** y la **amilorida** (v. fig. 47-3). El triamtereno deriva de las pteridinas, por lo que tiene débil actividad antifólica; la amilorida es un derivado pirazínico con un radical guanidínico (v. fig. 47-3). Al pH del plasma, ambos se encuentran parcialmente ionizados como cationes.

Ambos actúan en el tubo contorneado distal y comienzo del colector, en cuya luz son segregados por transporte activo de bases orgánicas. A este nivel, el Na^+ penetra en la membrana luminal por un canal específico (ENaC) a favor de un gradiente electroquímico generado por la bomba ATPasa-Na^+-K^+ de la membrana basolateral (v. fig. 47-1 D). Este movimiento es electrogénico y genera una carga negativa en la luz del túbulo que arrastra el K^+ hacia la luz por sus respectivos canales, así como H^+, que acidifican la orina. La amilorida y el triamtereno bloquean selectivamente los canales de Na^+ situados en la membrana luminal de las células principales. El bloqueo puede ser competitivo o no competitivo según la concentración del fármaco, y hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia, se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. La inhibición de la reabsorción de Na^+ es muy moderada (no más del 2% de la carga

filtrada). La acción de estos compuestos es independiente de la actividad de la aldosterona.

Existen también estos canales de Na^+ sensibles a la amilorida en las células de la mucosa bronquial (v. cap. 3). En la fibrosis quística hay un defecto genético asociado al gen *CFTR* por el que aparece una reducción del transporte de Cl^- regulado por AMPc, junto con un incremento de la reabsorción de Na^+ que promueve la absorción excesiva de agua de la luz bronquial. La aplicación de amilorida por aerosol ha conseguido, en algunos casos, reducir la reabsorción de agua y mejorar la hidratación de la mucosa en pacientes con fibrosis quística (v. cap. 42).

1.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad del triamtereno es superior a la de la amilorida, alcanzándose antes también el efecto máximo (alrededor de 2 h en lugar de 6 h). El triamtereno se une a proteínas en el 50-55% y se metaboliza con rapidez por parahidroxilación en el hígado, siendo su $t_{1/2}$ de 2-4 h; el derivado p-hidroxilado se conjuga con un éster sulfato que mantiene la actividad biológica y se elimina por el riñón. Por ello, tanto la insuficiencia hepática como la renal prolongan la actividad de triamtereno. La amilorida se elimina por la orina sin metabolizar; su $t_{1/2}$ es de 6-9 h.

1.3. Reacciones adversas

La hiperpotasemia es la más importante, por lo que están contraindicados estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K^+, como es el caso de pacientes que toman IECA, AINE o suplementos de potasio. Más de 6 mEq/L de potasio pueden originar alteraciones neuromusculares (parálisis, disartria y debilidad), respiratorias (paro respiratorio), circulatorias (hipotensión, arritmias y paro cardíaco), gastrointestinales (íleo, náuseas y vómitos, y dolor abdominal) y renales (oliguria y síndrome urémico). El tratamiento se basa en la administración de: *a)* bicarbonato, glucosa e insulina, para favorecer la entrada del K^+ en las células; *b)* calcio y solución salina hipertónica para evitar la cardiotoxicidad; *c)* resinas y diálisis para acelerar la eliminación del potasio, y *d)* marcapasos para evitar el paro cardíaco.

Pueden ocasionar molestias gastrointestinales, alteraciones neurológicas (mareo y cefalea), dermatológicas y hematológicas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

La dosis de triamtereno es de 100 mg, 1-3 veces al día, y la de amilorida, de 5-10 mg, una vez al día (v. tabla 47-1). Su principal aplicación es potenciar la acción natriurética y antihipertensora de otros diuréticos (del asa y tiazidas), y contrarrestar su acción caliurética; por ello se administran en combinación con ellos cuando existe pérdida de potasio, cuando existe el riesgo de que la hipopotasemia ocasione un trastorno grave, como es el caso de la existencia de arritmias cardíacas o el paciente está tomando digital, cuya actividad arritmogénica aumenta en situación de hipopotasemia, o cuando el paciente presenta una condición que cursa con bajo potasio (síndrome nefrótico, diarrea, acidosis tubular renal e ingesta prolongada de anfotericina B o de corticoides).

Los resultados de la aplicación de amilorida en la fibrosis quística para mejorar la hidratación de las vías respiratorias han resultado hasta el momento contradictorios.

2. Inhibidores de la aldosterona

2.1. Naturaleza y mecanismo de acción

La **espironolactona** posee una estructura esteroide similar a la de la aldosterona, con un anillo lactónico y un radical tioacetilo en posición 7 (v. fig. 47-3). La **eplerenona** posee un anillo lactónico, pero el radical tioacetilo ha sido sustituido por un radical carboxílico, y posee un grupo epóxido en posición 9,11.

Los antagonistas de la aldosterona son los únicos diuréticos que no necesitan estar presentes en la luz del túbulo renal para ejercer su acción. Inhiben de manera competitiva, estereoespecífica y reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico, situado en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal (v. cap. 52). En consecuencia, impiden que el complejo aldosterona-receptor se una a los elementos de respuesta a la hormona, presentes en el ADN, y regule la expresión de los múltiples productos génicos denominados proteínas inducidas por la aldosterona (AIP). De este modo, los antagonistas impiden la activación de canales de Na^+ y de bombas de Na^+ preexistentes en la membrana celular, así como su reciclaje entre citosol y membrana, y la activación de las enzimas implicadas en la producción de ATP mitocondrial. Es así como interfieren la reabsorción de Na^+ y la salida de K^+. Su mecanismo exige la presencia de la hormona para ser activos, y su efecto será tanto mayor cuanto mayores sean los niveles de aldosterona endógena.

La espironolactona muestra cierta afinidad por receptores androgénicos y gestagénicos en los que también ejercerá su acción antagonista. La eplerenona, en cambio, carece de afinidad por estos receptores debido a la presencia del epóxido 9,11. Se ha propuesto que, adicionalmente, la eplerenona reduce la acción proapoptósica de la aldosterona en las células miocárdicas.

2.2. Características farmacocinéticas

La espironolactona en forma micronizada por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90%, con un $t_{máx}$ de 3 h. Se fija a proteínas en el 90% y su V_d es de 0,05 L/kg. Parte se metaboliza en canrenona, a la que debe el 33-75% de la actividad biológica antialdosterónica; el resto de la actividad se debe a otros metabolitos que mantienen el radical 7-tioacetilo; por eso, aunque la $t_{1/2}$ de la aldosterona es corta, su acción se prolonga durante 24 h. La eplerenona posee buena biodisponibilidad por vía oral y alcanza niveles estables en 2 días. Se une a proteínas plasmáticas en un 50% y su semivida de eliminación es de 3-5 h. Es metabolizada por CYP3A4.

La espironolactona tarda en actuar 1-2 días, debido al tiempo necesario para que se agoten previamente las proteínas generadas por la aldosterona.

2.3. Reacciones adversas

La más frecuente es la hiperpotasemia, que, aunque menos frecuente que la hipopotasemia, puede tener consecuencias más graves y difíciles de tratar. Aparece con mayor frecuencia en el anciano, en el paciente con insuficiencia renal o cuando se asocian suplementos de K^+ o fármacos que tienden a retener K^+, como son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). En tratamiento crónico, la espironolactona puede provocar ginecomastia, impotencia y otros signos de feminización en hombres, y alteraciones menstruales en mujeres por competir con la fijación de la dihidroxitestosterona o de la progesterona a sus receptores tisulares (v. cap. 51); se han descrito a dosis altas alteraciones mentales y gastrointestinales (incluida la úlcera péptica) y erupciones dérmicas.

La eplerenona puede producir hiperpotasemia y molestias gastrointestinales. Los fármacos inhibidores de CYP3A4 pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas, y viceversa.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

La aplicación como diuréticos se explica en el apartado VIII. La eplerenona se utiliza especialmente en la insuficiencia cardíaca, en adición a los IECA y bloqueantes de la angiotensina.

V. Diuréticos osmóticos

1. Sitio, mecanismo de acción y consecuencias electrolíticas

Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes, que son filtradas en el glomérulo y no reabsorbidas (o solo en forma parcial) en el resto de la nefrona. Las principales son: **manitol, urea, glicerina** e **isosorbida.** El manitol es el más utilizado. Es una hexosa polihidroxilada formada de la reducción de la manosa; como su absorción intestinal es impredecible y se metaboliza abundantemente en el hígado, se administra por vía intravenosa.

Los agentes osmóticos pueden actuar en varios segmentos de la nefrona. En el *túbulo proximal,* por su actividad osmótica, retienen agua e impiden que acompañe al Na^+ en su reabsorción. Este hecho contribuye a que la concentración de Na^+ vaya cayendo a lo largo del recorrido, de forma que, al final del túbulo proximal, se origina un movimiento pasivo de salida de Na^+ desde el espacio peritubular hacia la luz del túbulo. Pero el sitio de mayor influencia es el *asa de Henle.* Al extraer agua del compartimiento intracelular, los osmóticos expanden el volumen de líquido extracelular, reducen la viscosidad de la sangre e inhiben la secreción de renina. En consecuencia aumenta el flujo sanguíneo de la región medular, y ello contribuye a reducir la hipertonía medular necesaria para que el agua difunda en la rama fina descendente del asa, con lo cual disminuye también ahí la reabsorción de agua. En la rama ascendente, la dilución relativa del Na^+ evita que este pueda difundir pasivamente en el segmento más bajo de la rama (la porción fina donde el Na^+ difunde pasivamente a favor de un gradiente de concentración) y disminuye la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el segmento grueso. Por último, la presencia de manitol en el *tubo colector,* junto con la carencia de hipertonía medular, impide que el agua se reabsorba aun si existe ADH.

Al permanecer más agua en el túbulo, se impide la formación de gradientes que facilitan la difusión pasiva de ciertos iones (Ca, P y Mg), así como ácido úrico y urea. Aumenta también algo la eliminación de K^+. La existencia de manitol en el líquido extracelular estimula la salida del agua intracelular, provocando una expansión pasajera del volumen plasmático y del extracelular y una reducción del espacio intracelular. Esto puede producir hiperosmolaridad con hiponatremia por dilución, si la función renal es insuficiente. En estas circunstancias existe el peligro de congestión y edema pulmonar, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca.

Debe vigilarse cuidadosamente la osmolaridad del plasma y de la orina, así como la concentración de Na^+ en el plasma y la orina, para evitar situaciones de hipernatremia o hiponatremia, y cambios excesivos del espacio extracelular. En ocasiones, producen cefalea, náuseas y vómitos.

2. Aplicaciones terapéuticas

Véase el apartado VIII.

VI. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Son derivados sulfamídicos que inhiben la anhidrasa carbónica que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los más conocidos son la **acetazolamida** y, en aplicación directa ocular, la **brinzolamida** y la **dorzolamida.**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima, tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica (v. fig. 37-1 A), suprimiendo casi por completo la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal. De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^-, que llegarán en gran proporción al asa de Henle. En esta localización, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; esta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ eliminada, sea moderada (no más del 5%). En cambio, la fracción de K^+ que se elimina alcanza el 70%, debido a la mayor existencia de Na^+ que llega al túbulo distal. La alcalinización de la orina provoca acidosis, que reduce la eficacia de las dosis siguientes del diurético.

También actúan en otros procesos de secreción en los que interviene el transporte de HCO_3^- y H^+ favorecido por la acción de la anhidrasa carbónica; el más destacado es el de producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo, en cuyos cuerpos ciliares actúa la isoforma II de la enzima. Los inhibidores reducen esta producción, por lo que se emplean en el tratamiento del glaucoma.

Pueden ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalciuria con producción de cálculos renales, hipopotasemia intensa y reacciones de hipersensibilidad. En aplicación tópica ocular, la brinzolamida y la dorzolamida pueden ocasionar modificaciones del gusto y reacciones locales oculares.

Sus dosis y aplicaciones se indican en la tabla 47-1 y en el apartado VIII.

VII. Acuaréticos

Son los antagonistas de receptores vasopresínicos V_2, especialmente útiles en situaciones de secreción alterada de ADH que cursan con euvolemia/hipervolemia e hiponatremia. Se analizan en el capítulo 50, apartado II, C.

VIII. Aplicaciones terapéuticas

1. Insuficiencia cardíaca congestiva

En la insuficiencia cardíaca *aguda,* los diuréticos reducen la presión y el volumen diastólico ventriculares (precarga), disminuyendo la congestión. Su efecto sobre el gasto cardíaco depende de la presión de llenado (v. cap. 35): si esta se mantiene, el volumen minuto no se modifica, pero, si la reducción de la precarga es excesiva, el volumen minuto disminuye. La utilización de diuréticos en la insuficiencia cardíaca se explica ampliamente en el capítulo 36. El inconveniente es la variabilidad de la respuesta, ya que mientras en unos pacientes se aprecia una clara disminución de la precarga a los 15 min de administrar la furosemida por vía intravenosa, otros requieren dosis repetidas. Asimismo, la acción de los diuréticos es similar a la de los vasodilatadores venosos (v. cap. 36, apartado II) y ambas acciones pueden sumarse, lo que hace que la utilización de los vasodilatadores sea peligrosa cuando la presión capilar pulmonar se ha normalizado con diuréticos.

En la insuficiencia cardíaca *crónica* moderada es cada vez más frecuente intentar controlar al paciente con un diurético —en particular si está en ritmo sinusal— y añadir solo un digitálico o un vasodilatador si la respuesta no es adecuada (v. cap. 36). Pueden utilizarse de forma indistinta diuréticos de acción moderada, como las tiazidas, o dosis bajas de diuréticos del asa por vía oral; estas dosis se duplican sucesivamente y se dan de modo fraccionado. Los principales problemas que deben tenerse en cuenta son: *a)* el riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia, que facilitan la aparición

de arritmias digitálicas y que se evitan asociando complementos de potasio y de magnesio, en su caso, y *b)* el desarrollo de hiperaldosteronismo secundario, facilitado por la propia insuficiencia cardíaca y por la acción del diurético, que se evita o corrige con espironolactona.

Cuando la insuficiencia cardíaca es más *grave* o *resistente,* es más adecuado utilizar diuréticos del asa que tiazidas; en estos casos puede intentarse: *a)* aumentar las dosis, teniendo en cuenta que dosis únicas de 200 mg de furosemida o más rara vez aumentan la respuesta y agravan la toxicidad; *b)* estudiar si hay hiperaldosteronismo y tratarlo, y *c)* probar la asociación de diuréticos con distintos mecanismos de acción; por ejemplo, tiazida más diurético del asa más espironolactona, teniendo en cuenta que, si hay restricción de sodio, puede producirse hiponatremia.

Si existe fallo renal, se preferirán los diuréticos del asa o la xipamida a las tiazidas, ya que la acción de estas disminuye con la tasa de filtrado glomerular (GFR) y es prácticamente nula por debajo de 30 mL/min. En cualquier caso, en los pacientes renales se extremará la vigilancia de los ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperpotasemia y acidosis.

2. Edemas y ascitis en la cirrosis

La utilización de diuréticos en la cirrosis está condicionada por: *a)* el grave riesgo de su empleo, y *b)* la frecuente presencia de hiperaldosteronismo e insuficiencia renal. La ascitis rara vez representa una amenaza para la vida, mientras que una diuresis agresiva puede originar hipopotasemia (facilitada por el hiperaldosteronismo), empeoramiento de la encefalopatía hepática (por la hipopotasemia y la azoemia), depleción de volumen intravascular, insuficiencia renal progresiva y muerte.

Además de otras medidas terapéuticas previas, no se debe forzar la diuresis, y basta con reducir el peso a razón de 500-1.000 g/día si hay edemas y 125-250 g/día si no los hay. El diurético de elección es la espironolactona, lógicamente, que se inicia con 100 mg/día y se aumenta cada 3-5 días hasta un máximo de 400 mg/día. Si no se tolera, se utiliza amilorida, 5 mg cada 12 h, aumentando progresivamente hasta 10 mg cada 12 h. Si no hay respuesta, se puede añadir furosemida, 20 mg cada 12 h, aumentando, si es preciso, hasta 120 mg/día, u otros diuréticos del asa a dosis equivalentes; se vigilará la posible depleción de volumen y la aparición de encefalopatía o insuficiencia renal. Cuando no hay insuficiencia renal, la asociación de ahorradores y perdedores de potasio consigue una buena acción diurética sin necesidad de recurrir a altas dosis de espironolactona. Cuando hay insuficiencia renal, la respuesta a los diuréticos es muy pobre; es preferible la espironolactona o la eplerenona al triamtereno o a la amilorida, ya que el acceso de estos diuréticos a su lugar de acción está muy comprometido.

3. Edema agudo de pulmón

Los diuréticos del asa son coadyuvantes de otras medidas terapéuticas (morfina, oxígeno y vasodilatadores), y se administran por vía intravenosa. La furosemida es, además, dilatador venoso, por lo que reduce la congestión pulmonar a los pocos minutos de su infusión, antes de que se establezca la acción diurética; se empieza con 40 mg administrados en varios minutos, que pueden aumentarse hasta 200 mg según respuesta; la bumetanida intravenosa se administra a dosis de 1-3 mg. En caso de dudas sobre el origen cardíaco o pulmonar del cuadro, el diurético resulta más inocuo que la morfina. Una vez resuelto el acceso agudo, se continúa con la vía oral para evitar recidivas.

4. Edemas del síndrome nefrótico

Se deben utilizar con precaución, ya que los pacientes pueden tener un volumen plasmático bajo al comienzo del tratamiento, que se agravaría por la administración inadecuada de diuréticos y originaría hipotensión, fracaso renal agudo o trombosis.

Cuando se recurra a un diurético, se empezará con dosis bajas; en los casos moderados pueden utilizarse indistintamente tiazidas o diuréticos del asa. Cuando se prevea la necesidad de dosis altas, son más convenientes estos últimos, porque tienen un techo más elevado. Si no hay buena respuesta a las primeras dosis, puede probarse con una dosis más baja de furosemida por vía i.v., 20-40 mg, ya que la existencia de edemas en la mucosa intestinal reduce la absorción digestiva. Otras causas de resistencia pueden ser la restricción inadecuada de sodio o la de hiperaldosteronismo secundario. En casos particularmente resistentes se pueden asociar tiazidas y furosemida.

5. Insuficiencia renal aguda y crónica

Los diuréticos del asa o el manitol son útiles para prevenir o tratar la necrosis tubular aguda. La furosemida se utiliza a dosis altas, 250 mg en infusión de 1 h; si no se consigue una diuresis de 40-50 mL/h, se aumenta a 500 mg en 2 h y, si no hay respuesta, a 1.000 mg en 4 h. El mayor riesgo es el de la ototoxicidad, especialmente si se administra junto con aminoglucósidos. El manitol se administra en infusión i.v. de 12,5-25 g (50-100 mL de una solución al 25%) en 510 min para conseguir una diuresis mayor de 50 mL/h; si no hay respuesta, debe repetirse 1 h más tarde. El riesgo del manitol es la insuficiencia cardíaca izquierda y el edema pulmonar. A veces se combina furosemida, 40-80 mg, con el manitol.

En la insuficiencia renal crónica, estable, los pacientes pueden permanecer con un equilibrio sódico en condiciones normales de ingesta sódica, pero pueden descompensarse ante cambios bruscos de ingestión o de excreción. Si es necesario controlar los edemas o la hipertensión, se prefieren los diuréticos de asa en lugar de las tiazidas (con excepción de la indapamida y la metolazona), porque las tiazidas son ineficaces con GFR inferiores a 30 mL/min. Se debe evitar una depleción excesiva de sodio, pero las dosis han de ser más bien altas, pudiendo llegar a 100-200 mg de furosemida o torasemida al día o incluso más. La torasemida puede tener la ventaja de su mayor semivida y de que pierde menos calcio.

6. Hipertensión arterial

Su utilización se explica en el capítulo 39. De entrada se utilizan tiazidas solas en casos de hipertensión leve o moderada o se combinan con otros antihipertensores en escalones sucesivos. En pacientes con alteraciones renales (GFR inferior a 25 mL/min) se recurre a diuréticos del asa. En las urgencias hipertensivas se emplea la furosemida por vía parenteral como coadyuvante de otra medicación.

7. Hipertensión intracraneal

La indicación más precisa es el edema cerebral progresivo con peligro de herniación. Se emplean los diuréticos osmóticos; el más utilizado es el manitol. Como todos ellos atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, ejercen su presión osmótica desde la circulación cerebral, reducen el espacio extracelular encefálico y, finalmente, el intracelular. Su eficacia está limitada por la posibilidad de que, al suspender su administración, aparezca un fenómeno de rebote con exacerbación de los síntomas.

El manitol se emplea en concentración del 20%. En los pacientes con traumatismo cerebral y riesgo de rotura de la barrera hematoencefálica, la dosis de manitol ha de reducirse a 0,25-0,5 g/kg en infusión de 30-60 min. También la furosemida a dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa reduce la presión intracraneal, en parte, por su acción diurética y, en parte, por disminuir directamente el transporte de Na^+ en el cerebro.

En los edemas cerebrales por neoplasia y en el seudotumor cerebral son más útiles los glucocorticoides (v. cap. 52). En el infarto y las trombosis cerebrales no están indicados los osmóticos en los primeros 2 días y después solo si hay signos clínicos que indiquen empeoramiento de la evolución por edema.

8. Intoxicaciones

La eliminación de sustancias tóxicas mediante una diuresis forzada solo es útil cuando: *a)* la sustancia tóxica se distribuye por el plasma; *b)* se une poco a proteínas plasmáticas, y *c)* se excreta por la orina en forma activa. Por el contrario, está contraindicada cuando hay insuficiencia renal, cardiopatías, edema cerebral, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto o hipopotasemia. Junto con la diuresis forzada, se alcalinizará o acidificará la orina según si la sustancia activa que deba eliminarse se ioniza como ácido o como base, respectivamente, para así facilitar su expulsión.

9. Otras aplicaciones

La *hipercalciuria idiopática* y los individuos que generan cálculos de calcio con un metabolismo normal responden en general a las tiazidas, en las dosis habituales. En cambio, la furosemida está indicada en el tratamiento agudo de las *hipercalcemias* porque facilita la eliminación renal de calcio; se administra en dosis pequeñas y frecuentes por vía intravenosa, 20-40 mg cada 2 h junto con infusión de suero salino (v. otras medidas en el cap. 56).

En el tratamiento agudo del *glaucoma de ángulo cerrado* se utiliza la acetazolamida como coadyuvante de otras medidas, a dosis de 500 mg por vía intravenosa más 500 mg por vía oral, hasta que la presión se normalice. En el tratamiento crónico del glaucoma simple se puede añadir acetazolamida, 62,5-250 mg, 2-4 veces al día por vía oral. La diclorfenamida se administra en dosis de 200 mg/día en dos tomas por vía oral, hasta reducir la presión intraocular; la dosis de mantenimiento es de 25-50 mg, 1-3 veces al día. Para reducir los efectos sistémicos de la administración oral se recurre a los inhibidores en aplicación tópica, la brinzolamida y la dorzolamida, a razón de una gota dos o tres veces al día. No siempre alcanzan la eficacia de la vía oral.

Las tiazidas son útiles en algunos casos de *diabetes insípida* (v. cap. 50), en la *angina nocturna*, en especial si hay hipertensión, en el tratamiento crónico del vértigo de la *enfermedad de Ménière*, asociadas o no a restricción de sodio (v. cap. 43, IV, C, 2.5), y en el tratamiento inicial de la *obesidad* como apoyo psicológico al facilitar la pérdida de agua.

La espironolactona normaliza la presión arterial y la *alcalosis hipoclorémica* del hiperaldosteronismo. En el *síndrome de Liddle*, en cambio, es inútil, por lo que debe administrarse triamtereno o amilorida.

En el *mal de montaña* agudo se produce alcalosis respiratoria. Es útil la acetazolamida administrada antes de la exposición inicial a una gran altura y durante ella; mejora los síntomas agudos probablemente por producir acidosis metabólica y estimulación respiratoria, pero no reduce el riesgo del edema pulmonar o cerebral o de hemorragias retinianas (v. cap. 42).

10. Resistencia y tolerancia a la acción de los diuréticos. Precauciones

Hay circunstancias que reducen la eficacia de los diuréticos, exigiendo el empleo de dosis más elevadas (v. cap. 36, apartado II, 3). Entre las causas de resistencia se encuentran: *a)* los edemas (cardíacos, cirróticos o nefróticos), que aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal; *b)* la azoemia, que reduce el paso de los diuréticos a su lugar de acción, y *c)* la acción de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina y otros AINE, que reducen la acción de la furosemida (v. cap. 23).

El desarrollo de tolerancia puede tener diversas causas. La más frecuente es la aparición de hiperaldosteronismo secundario a la acción de los diuréticos; otras son la disminución de la GFR en el caso de las tiazidas, triamtereno o la amilorida, y la aparición de estasis en el túbulo proximal, provocado por tiazidas y diuréticos del asa. La acidosis reduce la de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Además de las precauciones ya comentadas, si existe enfermedad hepática, renal, hiperaldosteronismo secundario o tratamiento con digitálicos, hay que tener cuidado con las tiazidas en la embarazada, porque pueden producir trombocitopenia en el recién nacido; en el anciano, porque está aumentado el riesgo de producir hipopotasemia, pueden provocar incontinencia, alterar el descanso nocturno o provocar retención urinaria en prostáticos.

BIBLIOGRAFÍA

Benos DJ, Cunningham S, Baker RR, Beason KB, Oh Y, Smith PR. Molecular characteristics of amiloride sensitive sodium channels. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1992;120:31-113.

Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998;339:387-95.

Cody RJ. Diuretic therapy. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, editors. Heart failure. New York: Churchill Livingstone; 1997.

Diez J, Coca A, De Teresa E, et al. TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release verus furosemide in patients with chronic heart failure. Rev Cardiovasc Ther 2009;7:897-904.

Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995;49:121-42.

Ellison DH. Edema and the clinical use of diuretics. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennete JC, editors. Primer on kidney diseases. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2004.

Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potasium)-chloride cotransporter family expressed in the kidney. J Biol Chem 1994;269:17713-22.

Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure and regulation. Physiol Rev 1997;77:359-96.

Gerber JC, Nies AS. Interaction between furosemide-induced renal vasodilatation and the prostaglandin system. Prostaglandins Med 1981;6:135-45.

Greger R. Principles of renal transport: concentration and dilution of urine. In: Greger R, Windhorst U, editors. Comprehensive human physiology, vol. 2. Berlín: Springer; 1996.

Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. Am J Physiol 1994;267:C869.

Kleyman TR, Sheng S, Kosari F, et al. Mechanisms of action of amiloride: A molecular perspective. Semin Nephrol 1999;19:524-52.

Monroy A, Plata C, Hebert SC, et al. Characterization of the thiazide-sensitive Na^+-Cl^- cotransporter: A new model for ions and diuretics interaction. Am J Physiol, Renal Physiol 2000;279:F161-9.

Mount DB, Baekgaard A, Hall AE, Plata C, Xu J, et al. Isoforms of the Na-K-2Cl cotransporter in murine TAL: I. Molecular characterization and intrarenal localization. Am J Physiol 1999;276:F347-58.

Oghlakian G, Klapholz M. Vasopressin and vasopressin receptor antagonists in heart failure. Cardio Rev 2009;17:10-5.

Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. Barcelona: Elsevier-Little, Brown; 1997.

Saggar-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. A review and guide to appropriate use. Drugs 1993;48:986-1008.

Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanism of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. Expert Opin Dug Saf 2010;9:243-57.

Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol, Renal Phisiol 2003;284:F11-21.

Sica DA, Gehr TWB. Diuretic combinations in refractory oedema states. Clin Pharmacokinet 1996;30:229-49.

Wang W, Hebert SC, Giebisch G. Renal K^+ channels: structure and function. Annu Rev Physiol 1997;59:413-36.

Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weis RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. Am J Hypertens 2002;15:709-16.

Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. Semin Nephrol 1999;19:557-68.

Capítulo 48

Expansores plasmáticos. Nutrición artificial

J.A. Amado y J. Flórez

I. Expansores plasmáticos

1. Definición y objetivos

Son moléculas de elevado peso molecular que ejercen el efecto coloidosmótico necesario para asegurar un volumen plasmático adecuado y así garantizar la perfusión tisular. Su función inicial, pues, es restituir temporalmente la volemia.

Entre sus principales propiedades deben tener una viscosidad y una presión coloidosmótica similares a las del plasma; han de estar constituidas por sustancias que resulten lo menos extrañas posible al organismo; han de ser eliminadas por metabolización o excreción; deben permanecer en el plasma un tiempo suficientemente largo; no deben producir reacciones alérgicas o pirógenas, ni tener propiedades antigénicas; deben resistir la esterilización y ser suficientemente estables para ser conservadas durante períodos de tiempo prolongados.

Estas propiedades son las del expansor ideal, pero no se cumplen de forma completa en la práctica. Los expansores plasmáticos de que se dispone en la actualidad son los siguientes: *a)* de naturaleza polisacárida: hidroxietilalmidón y dextranos, y *b)* de naturaleza proteica: gelatinas.

Todos los preparados carecen de homogeneidad en el tamaño molecular de sus componentes, hecho que hay que tener presente al analizar su acción y su duración en el organismo.

2. Hidroxietilalmidón

2.1. Características químicas

Es un polímero muy ramificado compuesto en el 98% por amilopectina, con una estructura que se asemeja a la del glucógeno (fig. 48-1). Los grupos hidroxietilo se encuentran en los carbonos 2, 3 y 6 de las moléculas de glucosa. La abundancia de estas sustituciones y la extensión de los polímeros varían mucho según el proceso de síntesis, lo que origina grandes modificaciones en el peso molecular (los valores medios son de 200.000 y de 450.000).

2.2. Propiedades farmacológicas

Sus propiedades se resumen en la tabla 48-1. Una solución al 6% tiene aproximadamente la misma capacidad osmótica que la albúmina al 5% en concentraciones fisiológicas. El pH es de 5,5 (intervalo entre 4,5 y 7) y la osmolaridad de 310 mOsm/L. Después de una infusión intravenosa se produce una expansión del volumen plasmático, ligeramente por encima del volumen inyectado.

El hidroxietilalmidón sale de la circulación por dos mecanismos: la excreción renal y la redistribución. La excreción renal consta de dos fases; la primera ocurre casi inmediatamente después de la administración, porque los polímeros con un peso molecular inferior a 59 kD son eliminados rápidamente por filtración glomerular; la segunda fase se prolonga durante más tiempo, mientras el producto es metabolizado. La existencia de grupos hidroxietilo en la amilopectina retrasa la degradación metabólica, pero la amilasa termina por hidrolizar el compuesto. Cuando la hidrólisis reduce el peso molecular del producto por debajo de los 72 kD, comienzan a eliminarse por el riñón. En la redistribución, el hidroxietilalmidón es captado por los tejidos. Pasadas 24 h, el 38% permanece todavía en el espacio intravascular, el 39% se ha eliminado por la orina y el 23% es secuestrado en los tejidos. El 64% de una dosis tarda 8 días en eliminarse y el 90% tarda 40 días, pero la duración real de la expansión de volumen es de unas 24 h, valor similar al de la albúmina.

2.3. Reacciones adversas

Puede producir escalofríos, náuseas, vómitos, reacciones febriles, prurito y urticaria; las reacciones anafilácticas son infrecuentes (al parecer, inferiores al 1%). Las dosis excesivas reducen el hematocrito, diluyen las proteínas plasmáticas e interfieren en la función plaquetaria, por lo que pueden alterar la actividad hemostática. Por su lenta eliminación, puede provocar hipervolemia, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o con insuficiencia renal.

Puede afectar a los procesos de coagulación, a diferencia de la albúmina, quizá por formar complejos con algunos de los factores (factor VIII y fibrinógeno) y acelerar la conversión de fibrinógeno en fibrina con formación de coágulos poco útiles. Deberá tenerse en cuenta en pacientes con coagulopatías o a quienes se practique intervenciones quirúrgicas con especial riesgo hemorrágico.

En personas con muerte cerebral, que son potenciales donantes de órganos, se ha utilizado el hidroxietilalmidón como expansor del volumen plasmático para contrarrestar la acción de la diabetes insípida, la pérdida del tono simpático y la vasoplejía. Se ha descrito que el producto puede provocar lesiones renales del tipo de la nefrosis osmótica, con el consiguiente riesgo sobre la función renal, una vez que el riñón ha sido trasplantado.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea como expansor en cuadros de hipovolemia y shock de diversas causas, y su eficacia es comparable a la del dextrano 70. La dosis más frecuente es de 500-1.000 mL al día, sin exceder los 1.500 mL/día, pero, si la hipovolemia es grave, se llega a los 3-4 L. En el shock hemorrágico agudo, la dosis es de 20 mL/kg/h; en el shock séptico o del quemado, la velocidad de infusión es más lenta.

3. Dextranos

3.1. Características químicas

Son polisacáridos compuestos por residuos ramificados de α-D-glucosa; las unidades están unidas predominantemente (90%)

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

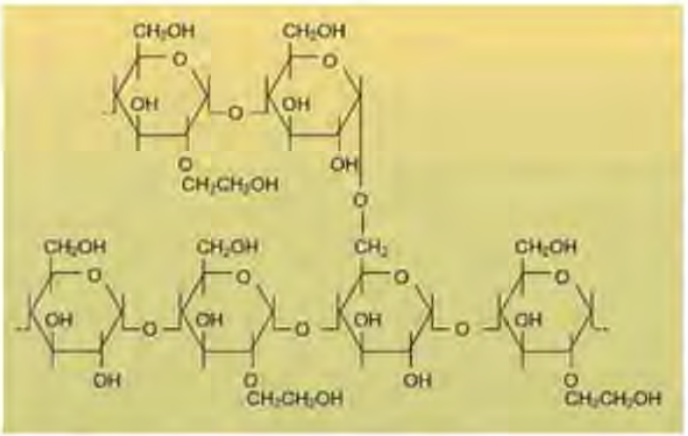


Figura 48-1 Fórmula del hidroxietilalmidón (fracción). Los grupos hidroxietilo (CH_2CH_2OH) pueden ir unidos a cualquier grupo hidroxilo libre.

Tabla 48-1 Propiedades de los expansores plasmáticos

	Dextrano		Hidroxietil-almidón	
	40	**70**	**450/0,7**	**200/0,5**
Peso molecular medio	40.000	70.000	450.000	200.000
Concentración eficaz (g/L)	10	6	6	10
Máxima fijación de agua (mL de H_2O/g de coloide)	37	29	20	30

por enlaces glucosídicos α-1,6 en la rama principal y en las laterales, aunque algunas ramificaciones presentan enlace α-1,3. Se obtienen por hidrólisis ácida producida por el *Leuconostoc mesenteroides* (cepa B512) sobre una macromolécula original en ambiente de sacarosa. Variando las condiciones de la hidrólisis se obtienen moléculas de longitud diversa; en la práctica, y aunque la distribución de pesos moleculares es amplia, se considera el peso molecular medio. Los dextranos más utilizados en la clínica son: *a)* **dextrano 40**: su peso molecular medio es de 40.000, con distribución de los pesos moleculares entre 10.000 y 80.000 en más del 90%; *b)* **dextrano 70**: su peso molecular medio es de 70.000, con distribución de los pesos moleculares entre 15.000 y 160.000 en más del 90%.

3.2. Acciones farmacológicas

Fundamentalmente aumentan el volumen plasmático como consecuencia de su actividad coloidosmótica. La presión osmótica de una solución es directamente proporcional a la concentración de la sustancia e inversamente proporcional al peso molecular del soluto. En la tabla 48-1 se indican las principales propiedades; como se puede comprobar, la acción coloidosmótica y, por lo tanto, el aumento temporal del volumen plasmático es más intenso en el caso del dextrano 40 que en el del dextrano 70. Sin embargo, y en virtud de las características farmacocinéticas, es mayor la duración de acción del dextrano 70.

El dextrano 40 mejora, además, el flujo capilar cuando está disminuido. Esta acción, al parecer, es el resultado de un conjunto de efectos: reducción de la aglomeración eritrocítica por interacción con moléculas de la membrana del hematíe, reducción del hematocrito como consecuencia de la entrada de agua y reducción de la viscosidad sanguínea aun cuando no se altere el hematocrito. Además, posee cierta actividad antitrombótica por interferir en la adhesividad plaquetaria, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de trombosis venosas profundas y de embolia pulmonar, así como en la circulación extracorpórea.

Los dextranos pueden liberar histamina y provocar reacciones de tipo anafiláctico.

3.3. Características farmacocinéticas

Puesto que no son un conjunto homogéneo de polímeros, no habrá uniformidad completa en la disponibilidad y el movimiento de las moléculas dentro del organismo. Los elementos de dextrano con un peso molecular inferior a 15.000 se filtran completamente por el riñón; conforme aumenta el tamaño, la eliminación renal es más difícil y lenta, y entran en juego procesos de metabolización por dextranasas y acumulación en tejidos. Se metaboliza en glucosa, a razón de 70-90 mg/kg al día. La eliminación se lleva a cabo en dos fases; en la primera, la $t_{1/2\alpha}$ es de 1,5 h para el dextrano 40 y 24 h para el dextrano 70; en la segunda, la $t_{1/2\alpha}$ es de 10 h para el dextrano 40 y de varios días para el dextrano 70. Si la velocidad de filtración glomerular desciende por debajo de 10 mL/min, la $t_{1/2}$ del dextrano 40 se eleva a más de 40 h, por lo que convendrá reducir la dosis en pacientes con función renal alterada para evitar complicaciones: sobrecarga de líquido, nefrosis osmótica, alteraciones en la hemostasia. Las cifras expuestas son valores medios, pero las fracciones de alto peso molecular aún permanecerán más tiempo en el organismo.

No atraviesan las barreras placentaria ni hematoencefálica, ni la membrana dializadora de la hemodiálisis.

3.4. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad (erupciones, prurito, congestión nasal, disnea, opresión respiratoria e hipotensión); su incidencia es, sin embargo, pequeña y de grado moderado, siendo menos antigénico el dextrano 40 que el 70. En ocasiones producen reacciones anafilácticas más graves. Por su interferencia con las plaquetas pueden producir hemorragias, sobre todo con las moléculas grandes y con dosis mayores de 1-1,5 L; esto puede ocurrir a las 6-9 h de la infusión. El exceso de dosis puede producir también retención líquida y síntomas congestivos, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca o renal. Pueden interferir en las reacciones de laboratorio que requieren agrupación eritrocítica, como la determinación de grupos sanguíneos.

3.5. Aplicaciones terapéuticas

En España, como expansor plasmático solo se emplea el dextrano 40; el 70 se usa en aplicación tópica como lágrima artificial. El 40 se administra para ayudar a mantener la circulación en estados hipovolémicos, en el shock, para corregir la oligohemia en el *shock* del quemado y para mantener temporalmente la presión coloidosmótica durante ciertos tipos de cirugía cardiovascular. Solo o como aditivo, para primar las bombas oxigenadoras de la circulación extracorpórea, para prevenir las trombosis venosas y la tromboembolia.

En el shock, la dosis de dextrano 40 es de 10 mg/kg de una solución al 10%, infundida primero con rapidez hasta conseguir el efecto y después en infusión más lenta; es conveniente controlar la presión venosa central. En las primeras 24 h no conviene pasar de los 20 mL/kg; si se ha de continuar más de 24 h, la dosis diaria total no debe exceder los 10 mL/kg ni prolongarse más de 5 días.

4. Gelatinas

Se obtienen de la hidrólisis de colágeno. Existen diversas modificaciones cuyas presiones coloidosmóticas oscilan de 350-390 mmH_2O a 28,5 mmHg. Su capacidad expansora, pues, es pequeña y en ese sentido entrañan menos riesgo de provocar sobrecarga circulatoria. Se eliminan por el riñón con rapidez y sus $t_{1/2}$ oscilan entre 1,1 y 16,2 h en personas sanas. En caso de insuficiencia renal, la $t_{1/2}$ aumenta. Carecen de efecto antitrombótico, por lo que no presentan riesgo de hemorragias; afectan a la agregabilidad de los hematíes y elevan la velocidad de sedimentación. Pueden provocar reacciones de hipersensibilidad, incluido el shock anafiláctico.

II. Nutrición artificial

A. Características generales

1. Definición y objetivos

Cuando el paciente es incapaz de alimentarse de forma normal por sí mismo, es obligatorio que se le administren los nutrientes necesarios con el fin de prevenir, disminuir o corregir la desnutrición. Esta técnica se denomina nutrición artificial y comprende diversas posibilidades:

a) Administración de suplementos dietéticos por vía oral que garanticen y completen una correcta nutrición de los pacientes que mantienen cierto grado de ingestión de alimentos.
b) Administración de glucosa por vía intravenosa (150 g/día son suficientes para frenar el catabolismo) en pacientes bien nutridos que van a estar sometidos a un ayuno no superior a 1 semana.
c) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una sonda colocada en el tracto gastrointestinal en pacientes con capacidad para digerir y absorber los preparados: *nutrición enteral.*
d) Administración de todos los nutrientes exclusivamente a través de una vía venosa: *nutrición parenteral.*

Cuando se habla de nutrición artificial, habitualmente se refiere a la nutrición enteral o parenteral total. Solo se deben emplear en enfermedades no terminales y cuando los beneficios que se esperen sean superiores a los riesgos que derivan de la utilización de la técnica.

El objetivo de la nutrición artificial es suministrar al paciente los nutrientes necesarios, cuyo tipo y cantidad dependerán, en primer lugar, de la situación nutricional previa del paciente, ya que las necesidades serán mayores en el paciente previamente desnutrido; en segundo lugar, de la enfermedad de base, puesto que las necesidades de todos los nutrientes serán altas en un paciente en situación hipercatabólica, o relativamente bajas en nutrientes energéticos en pacientes obesos; y, por último, de la duración previsible del período durante el cual el paciente será incapaz de alimentarse con normalidad. En general, es mejor prevenir la desnutrición que tratarla: si se prevé la necesidad de nutrición artificial, ha de usarse lo antes posible. En algunas enfermedades, la nutrición artificial total puede mantener un estado nutricional correcto del paciente indefinidamente, mientras que en situaciones hipercatabólicas, como sepsis, politraumatismo, etc., solo aminora el deterioro del estado nutricional.

La desnutrición es un problema frecuente en los enfermos hospitalarios (hasta el 50% en algunos estudios) que debe evitarse, ya que aumenta el riesgo de infecciones, retrasa la cicatrización de las heridas y la consolidación de las fracturas, favorece la dehiscencia de las suturas y las úlceras de decúbito y, por la atrofia muscular, facilita las caídas y las neumonías de aspiración y dificulta la retirada del respirador del paciente.

2. Necesidades de nutrientes

Es preciso garantizar que el paciente reciba los mismos nutrientes que integran una dieta normal, con las modificaciones lógicas que sean pertinentes en su estado. Para ello es necesario hacer una valoración del estado nutricional, de las exigencias basales de nutrientes del paciente y del grado de estrés metabólico al que se encuentra sometido (tabla 48-2).

La valoración del estado nutricional se lleva a cabo mediante: *a)* la historia clínica y dietética (porcentaje de pérdida de peso, tipo de alimentación habitual, etc.); *b)* la exploración física (talla, peso, índice de masa corporal, pliegues cutáneos de grasa y perímetro muscular mediobraquial); *c)* los parámetros bioquímicos (índice de creatinina urinaria/talla, concentraciones plasmáticas de albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína fijadora de retinol y somatomedina C); *d)* los parámetros inmunológicos (recuento total de linfocitos y pruebas de sensibilidad cutánea), y *e)* las determinaciones instrumentales (bioimpedancia eléctrica, densitometría, etc.).

Necesidades de agua. Las necesidades habituales son de 30-35 mL/kg de peso/día o 1 mL/kcal administrada en los adultos o 120 mL/kg de peso en los lactantes, pero estas cifras deberán modificarse teniendo en cuenta el equilibrio de líquidos del paciente (hipovolemia previa, pérdidas por sudoración, fístulas, etc.) y la enfermedad de base (insuficiencia cardíaca, ascitis, etc.). En estos casos deben considerarse también las pérdidas de electrólitos.

Necesidades basales de energía. Dependen de la edad, el sexo, el peso y la talla. Se pueden calcular aproximadamente mediante las fórmulas de Harris y Benedict (v. tabla 48-2) o medir mediante calorimetría indirecta donde se disponga del aparato. Otra fórmula fácil para estimar el gasto energético basal es considerar 25 kcal/kg/día. El gasto energético real se evalúa multiplicando los requerimientos basales por un factor estimado empíricamente que oscila entre 1,2 (cirugía programada) y 2 (grandes quemados), mientras que en los politraumatizados o sépticos este factor oscila alrededor de cifras intermedias.

Necesidades basales de proteínas. Oscilan entre 0,8 y 1 g de proteínas de alto valor biológico por kilo y día. En situaciones de estrés pueden elevarse a 1,5-2,5 g de proteínas/kg/día. El nitrógeno de la dieta, que es otra forma de expresar el contenido proteico de la dieta, se calcula dividiendo los gramos de proteínas entre 6,25. Para que las proteínas se utilicen exclusivamente con fines anabólicos, es necesaria la administración simultánea de calorías que provengan de otras fuentes energéticas, como los hidratos de carbono o las grasas. El aprovechamiento óptimo de las proteínas se obtiene cuando la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno se sitúa entre 120 y 150. En general, cuanto más desnutrido esté el paciente previamente, mejor es el aprovechamiento de las proteínas. En un paciente estable puede evaluarse cómo evoluciona la situación mediante la medición del equilibrio nitrogenado (proteínas ingeridas menos proteínas perdidas) y la respuesta de las proteínas plasmáticas antes referidas.

Necesidades de hidratos de carbono y lípidos. La glucosa es el principal combustible celular. Se debe administrar una dosis mínima de 100 g/día para evitar el catabolismo proteico. Los hidratos de carbono, en general, representan el 50-60% de la energía no proteica (aproximadamente, 3-4 g/kg/día), mientras que los lípidos representan el resto (1,2-2 g/kg/día). Los lípidos deben cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales (el 1-2% de las calorías deben ser en forma de ácidos linoleico y linolénico).

Necesidades de nutrientes no energéticos. Deben suministrarse en cantidades adecuadas para el mantenimiento de las necesidades diarias y para reponer las pérdidas previas o las que se vayan produciendo. Un punto clave que debe tenerse en cuenta en la nutrición artificial es que la deficiencia de cualquier nutriente esencial produce un equilibrio negativo de nitrógeno o de otros nutrientes; por ejem-

Tabla 48-2 Cálculo de los requerimientos basal y real de energía

Fórmulas de Harris y Benedict

Gasto energético basal (GEB) en kcal/día:
- Hombres = 66,47 + (13,75 × P) + (5 × A) – (6,76 × E)
- Mujeres = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) – (4,67 × E)
- P: peso en kilos; A: altura en centímetros, y E: edad en años

Gasto energético real (GER) = GEB × factor de corrección

Factores de corrección:
- Fiebre: 1 + 0,13 por grados centígrados de exceso
- Cirugía programada: 1-1,2
- Peritonitis: 1,2-1,5
- Traumatismo de partes blandas: 1,14-1,37
- Politraumatismo: 1,2-1,35
- Sepsis: 1,4-1,8
- Traumatismo craneoencefálico sin esteroides: 1,2
- Quemaduras:
  0-20%: 1-1,5
  20-40%: 1,5-1,85
  más del 40%: 2

Si en un paciente se asocian varias situaciones, el GEB se multiplica solamente por el factor de corrección de la más alta.

plo, la deficiencia de cinc causa un equilibrio nitrogenado negativo, aunque se suministren proteínas y otros nutrientes energéticos en cantidades adecuadas.

B. Nutrición enteral

Cuando es necesario suministrar la nutrición artificial a un paciente, debe considerarse, en primer lugar, la nutrición enteral, ya que es una técnica más fácil de aplicar, más fisiológica, más barata y con menos complicaciones que la nutrición parenteral. Tiene, además, un efecto trófico positivo sobre la mucosa intestinal, porque estimula la función del tubo digestivo y evita la translocación bacteriana, y ejerce efectos beneficiosos sobre la función pancreática y hepatobiliar.

1. Indicaciones y contraindicaciones

Está indicada en pacientes que no quieren, no pueden o no deben comer alimentos en las cantidades adecuadas, pero conservan una función gastrointestinal suficiente (al menos, 100 cm de yeyuno o 150 cm de íleon sanos, con válvula ileocecal competente) para permitir la digestión y absorción de los preparados que se administran al tubo digestivo mediante sondas. En algunos casos, la nutrición enteral es necesaria aunque el paciente pueda comer, porque la dieta oral es insuficiente para cubrir las necesidades de nutrientes (p. ej., en estados hipercatabólicos). En la tabla 48-3 se exponen las indicaciones y contraindicaciones de esta nutrición.

Tabla 48-3 Indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral

Indicaciones

Anorexia grave y persistente: enfermedades psiquiátricas, enfermedades graves, sida, drogas, etc.
Disfagia grave por obstrucción o disfunción de la orofaringe o el esófago
Náuseas o vómitos debidos a anomalías gástricas
Obstrucción parcial del estómago o del intestino
Fístulas del intestino delgado distal o del colon
Malabsorción secundaria a disminución de la capacidad absortiva del tracto gastrointestinal (intestino acortado, enfermedad inflamatoria intestinal o enteritis tras radiación)
Delirio o trastorno grave de la conciencia
Aspiración recidivante
Aumento de las necesidades nutricionales que no pueden alcanzarse mediante alimentación oral (pacientes con grandes quemaduras, politraumatismo, sepsis, etc.)

Contraindicaciones

Hemorragia digestiva aguda
Pancreatitis aguda grave (fase inicial)
Obstrucción intestinal completa
Íleo paralítico
Obstrucción seudointestinal grave
Malabsorción extrema
Peritonitis difusa

Tabla 48-4 Soluciones para la nutrición enteral

Alimentos naturales triturados
- En casa o en el hospital
- Preparados comerciales

Fórmulas poliméricas
- Normoproteicas
- Normoproteicas concentradas
- Normoproteicas enriquecidas en fibra
- Hiperproteicas

Fórmulas hidrolizadas
- Oligoméricas (normo- o hiperproteicas)
- Monoméricas (dietas elementales)
- Mezclas de oligoméricas y monoméricas

Fórmulas especiales
- Para defectos enzimáticos hereditarios (p. ej., fenilcetonuria)
- Enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada
- Para insuficiencia renal
- Enriquecidas en grasas
- Con efectos inmunomoduladores

Módulos nutricionales

2. Soluciones para la nutrición enteral

La composición de las diferentes soluciones varía enormemente, como se aprecia en la tabla 48-4.

2.1. Alimentos naturales triturados

Se elaboran en casa del paciente, en el hospital o pueden ser de producción industrial. Se hacen a base de leche, carne, frutas y otros productos vegetales, por lo que su contenido en nutrientes puede ser variable y no se conoce con exactitud. Puesto que los alimentos no están predigeridos, se requiere un buen funcionamiento del aparato digestivo. Si son de elaboración artesanal, se corre el riesgo de contaminación bacteriana. Su elevada viscosidad requiere la utilización de sondas de calibre grueso para evitar su obstrucción.

Los productos comerciales ofrecen ventajas, ya que se garantiza su composición al estar enriquecidas en nutrientes no energéticos, por lo que son completos desde el punto de vista nutricional, así como su osmolaridad, con lo que mejora su tolerancia. Proporcionan mayor seguridad bacteriológica y son más fáciles de preparar y almacenar.

2.2. Fórmulas poliméricas

Contienen los macronutrientes en forma de proteína intacta (el 10-30% de las calorías totales), triglicéridos (el 30-40% de las calorías totales) e hidratos de carbono complejos (el 40-60% de las calorías). El contenido en lactosa es bajo o nulo y carecen de gluten.

a) En las *fórmulas poliméricas normoproteicas* o estándar, la relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno es superior a 120 (en general, alrededor de 150), de manera que la contribución calórica de las proteínas representa el 11-18% de la energía total del preparado. La osmolaridad suele ser inferior a 300-350 mOsm/L.
   i) Las fuentes proteicas más frecuentes (caseína, lactoalbúmina, suero lácteo, clara de huevo, proteína aislada de la soja) son proteínas de alto valor biológico que aportan todos los aminoácidos esenciales. Los hidratos de carbono suelen ser derivados del almidón y los lípidos son triglicéridos de cadena larga, aunque en algunos preparados existen triglicéridos de cadena media (aceites vegetales). El resto de los nutrientes están presentes en cantidad suficiente para garantizar las raciones dietéticas recomendadas diarias.
   ii) La sobrecarga osmolar de cualquier solución para el riñón depende básicamente de las proteínas que contenga (1 g de proteína = 5,7 mOsm) y de los electrólitos (1 mEq = 1 mOsm). La sobrecarga osmolar debe tenerse en cuenta al calcular las necesidades de agua.
   iii) Las soluciones para nutrición enteral se presentan en forma líquida, son de sabor agradable, por lo que pueden administrarse por vía oral, y su densidad calórica es de 1 kcal/mL, de manera que se administran en volúmenes de 1.500-2.500 mL/día. Se utilizan con más frecuencia y garantizan un aporte equilibrado de nutrientes.
b) Las *fórmulas poliméricas normoproteicas concentradas o energéticas* son iguales a las anteriores, pero diluidas en un volumen de agua menor; tienen una densidad calórica de 1,25-2 kcal/mL y su osmolaridad se eleva de forma importante. Los problemas de tolerancia se evitan enlenteciendo el ritmo de la perfusión. Se utilizan en situaciones en las que, existiendo mala tolerancia a volúmenes grandes de líquido, se precisan requerimientos altos de energía.
c) Las *fórmulas normoproteicas con fibra* contienen fibra dietética añadida (5-20 g/L). Se utilizan para prevenir el estreñimiento, frecuente en estos pacientes, y también son útiles en la diarrea colónica. La fibra soluble es atacada por las bacterias del colon, produciéndose ácidos grasos de cadena corta y otras sustancias que poseen un efecto trófico beneficioso sobre el epitelio del colon. Este tipo de fibra, además, enlentece la absorción de los hidratos de carbono.
d) Las *fórmulas poliméricas hiperproteicas* tienen una relación entre kilocalorías no proteicas y gramos de nitrógeno entre 75 y 120, de manera que las proteínas representan entre el 18 y el 30% del aporte energético total. Están indicadas en pacientes con un catabolismo exagerado o cuando hay malnutrición proteica grave. Se suelen presentar en forma de polvo, que se diluye hasta alcanzar la concentración deseada. La osmolaridad suele superar los 300 mOsm/L.

2.3. Fórmulas hidrolizadas

Pueden ser oligoméricas o monoméricas. Las oligoméricas se caracterizan porque las proteínas han sido hidrolizadas hasta obtener oligopéptidos de 2-6 aminoácidos, y pueden ser normo- o hiperproteicas. Las fórmulas monoméricas o dietas elementales se caracterizan porque la hidrólisis se ha continuado hasta obtener aminoácidos libres; también existen fórmulas que contienen una mezcla de oligopéptidos y aminoácidos. Están más indicadas, en teoría, para pacientes con trastornos graves de la digestión (pancreatitis aguda, intestino corto, etc.), pero no hay estudios que demuestren su superioridad sobre las fórmulas poliméricas.

Las fórmulas hidrolizadas requieren menos digestión que los alimentos triturados o las fórmulas poliméricas. La absorción neta de las fórmulas oligoméricas de 2-3 aminoácidos suele ser mejor que la de las monoméricas y, además, tienen menos osmolaridad; la osmolaridad de las fórmulas oligoméricas oscila entre 320 y 570 mOsm/L, mientras que la de las monoméricas varía entre 440 y 700 mOsm/L, dependiendo del contenido. Los hidratos de carbono presentes suelen ser almidón parcialmente hidrolizado (oligosacáridos). Las grasas suelen ser una mezcla de ácidos grasos de cadena larga y media de origen vegetal. La mayoría de las calorías se encuentran en los hidratos de carbono (80%), mientras que las grasas representan solo el 1-5% (pobres en grasas), pero el contenido en grasa es necesario para garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. La densidad calórica varía de 1 a 1,5 kcal/mL. Carecen de lactosa y de fibra.

2.4. Fórmulas especiales

Están diseñadas para pacientes con defectos enzimáticos específicos hereditarios, como es el caso de las fórmulas sin fenilalanina y enriquecidas en tirosina para fenilcetonúricos o para pacientes con situaciones clínicas crónicas específicas, aunque su utilidad definitiva no está probada.

Las fórmulas enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada (constituidas por el 40-50% de leucina, isoleucina y valina, y una concentración baja de aminoácidos aromáticos, como triptófano, tirosina y fenilalanina) son, asimismo, ricas en hidratos de carbono y pobres en electrólitos. Se diseñaron para ser usadas en la encefalopatía hepática y en las situaciones de gran estrés metabólico, como la sepsis o el politraumatismo, pero no han mostrado claras ventajas.

Existen fórmulas para pacientes con insuficiencia renal que tienen un contenido elevado de hidratos de carbono, pobre de proteínas (los productos nitrogenados son fundamentalmente aminoácidos esenciales y histidina), y con pequeñas cantidades de grasa y electrólitos, de manera que se intenta mejorar el perfil de aminoácidos en sangre, sin generar una sobrecarga de electrólitos o productos nitrogenados que produzcan urea. Es necesario suplementar aparte vitaminas, minerales y oligoelementos. Su ventaja sobre las fórmulas habituales no está probada.

Para los pacientes con insuficiencia respiratoria existen fórmulas enriquecidas en grasas (el 50-55% del total de calorías) y bajas en hidratos de carbono, que originan menor consumo de O_2 y menor producción de CO_2, lo que sobrecarga menos el aparato respiratorio.

2.5. Módulos nutricionales

Están constituidos por nutrientes aislados, en las diversas formas químicas (proteína entera, péptidos, aminoácidos, etc.), diseñados para permitir un tratamiento nutricional individualizado, dependiendo de las necesidades específicas de cada paciente. Así, hay módulos proteicos, hidrocarbonados, lipídicos, minerales, vitamínicos, espesantes, etc. Pueden asociarse a otros preparados enterales, pero deben considerarse las posibles incompatibilidades (p. ej., si se añade fosfato, puede precipitar con el calcio y obstruir la sonda o reducirse la absorción).

3. Vías y técnicas de administración

Las soluciones para uso enteral se suelen administrar mediante sondas, porque el paciente no puede o no debe tragar, o porque el sabor o el volumen de las soluciones dificulta su administración directa por vía oral. Las sondas actuales son plegables, de pequeño calibre y se mantienen blandas en contacto con los jugos digestivos, lo que evita lesiones por decúbito; suelen ser de poliuretano o silicona.

La vía de administración depende de la duración previsible de la nutrición artificial, del estado del tracto gastrointestinal y del riesgo de broncoaspiración. Si la duración se prevé inferior a 1 mes, se prefiere sonda nasogástrica o nasoentérica, mientras que si la duración va a ser mayor o si existe una obstrucción alta, es preferible colocar la sonda mediante una gastrostomía o enterostomía bajo control radiológico o endoscópico, o mediante abordaje quirúrgico abierto. La colocación del extremo distal de la sonda en el estómago es la más frecuente, pero, si hay riesgo de broncoaspiración, es preferible colocarla a nivel pospilórico. En las pancreatitis o fístulas digestivas proximales se debe colocar el extremo de la sonda en el yeyuno.

La nutrición enteral a través de la sonda puede realizarse en bolos, de forma intermitente o de forma continua. La forma de bolos cada vez se usa menos, ya que es la que provoca más complicaciones. La administración de forma intermitente (4-6 dosis de 350-500 mL infundidas en un período de 30-60 min) es la más parecida al patrón normal de alimentación, pero exige una función gástrica adecuada y se reserva para pacientes ambulatorios. La administración continua durante las 12 h de la noche suele usarse también en pacientes ambulatorios, ya que les permite realizar sus actividades normales durante el día. La administración continua durante 24 h se utiliza en pacientes ingresados y al inicio de la nutrición enteral, ya que es la forma mejor tolerada, aunque es la que más limita los movimientos al paciente. Para la administración continua puede utilizarse un sistema de gravedad o bombas de perfusión programables. Al iniciar la administración de la nutrición enteral, el flujo debe ir aumentándose de forma progresiva. Se puede empezar con 500 mL en las primeras 12 h y comprobar la capacidad de vaciado gástrico antes de aumentar el ritmo de perfusión.

4. Complicaciones

La complicación más grave es la aspiración. Ocurre más frecuentemente en pacientes con trastornos en el vaciado gástrico, cuando la punta de la sonda está colocada demasiado alta o cuando el paciente recibe la alimentación en posición supina; en estos casos, la sonda debe colocarse en el yeyuno. La contaminación bacteriana de las soluciones enterales puede ocurrir fácilmente, pero no suele provocar problemas clínicos. También pueden producirse náuseas, vómitos y molestias abdominales inespecíficas, que pueden mejorar si se reduce la velocidad de infusión.

Si se han de administrar fármacos junto con las fórmulas enterales, habrá de valorarse cuidadosamente cuáles pueden ocasionar interacciones indeseables. En algunos pacientes aparece diarrea, que depende de la capacidad funcional del intestino, de la velocidad de infusión, del tipo de fórmula y de los fármacos que recibe el paciente (en particular, antibióticos). Este problema puede mejorarse reduciendo la velocidad de infusión o mediante la utilización de fórmulas isoosmolares, o retirando los antibióticos de amplio espectro cuando es posible. Algunos pacientes, por el contrario, presentan estreñimiento; no se ha demostrado que las fórmulas enriquecidas en fibra alivien este problema. Las lesiones por decúbito debido a sondas gruesas no suelen ocurrir en la actualidad, ya que se dispone de sondas de calibre fino y material inerte. La obstrucción de la sonda se evita lavándola de forma periódica.

C. Nutrición parenteral

Consiste en la administración de los nutrientes por vía parenteral con el fin de mantener una situación nutricional adecuada en los pacientes que no pueden o no deben alimentarse por vía digestiva. En general, está indicada para mejorar una desnutrición previa o para evitar el riesgo de desnutrición cuando se considera que la utilización de los sueros habituales (salino y glucosado) con suplementos minerales ha de ser insuficiente. En la tabla 48-5 se exponen las indicaciones de este tipo de nutrición.

Tabla 48-5 Indicaciones de la nutrición parenteral

Pacientes con incapacidad de absorber nutrientes (tracto gastrointestinal no funcional):
– Resección masiva del intestino delgado (más del 70%)
– Enfermedades graves del intestino delgado (colagenosis con atrofia intestinal, esprúe, isquemia intestinal inoperable, enterocolitis necrosante, enteritis posradiación grave, etc.)
– Diarrea grave
– Vómitos persistentes intratables
Pacientes con quimioterapia o radioterapia, con incapacidad para utilizar nutrición enteral
Pancreatitis grave que no mejora en 5 días
Desnutrición grave con incapacidad para usar la nutrición enteral
Situación hipercatabólica (quemaduras graves, politraumatismo, sepsis, etc.), con o sin desnutrición, en la que no se pueda utilizar la nutrición enteral en un plazo de 5 días
Pacientes sin hipercatabolismo en los que no se puede usar la nutrición enteral en un plazo de 7 días
Fístulas intestinales en las que no se pueda colocar una sonda entérica más allá de la fístula
Enfermedad inflamatoria intestinal en la que es necesario reposo intestinal
Obstrucción intestinal mecánica total
Íleo postoperatorio prolongado

1. Soluciones para la nutrición parenteral

1.1. Preparados para infusión en una vena periférica

Cuando las soluciones para uso parenteral tienen un pH neutro y no superan los límites máximos de osmolaridad recomendables (800 mOsm/L), se utiliza la infusión por una vía venosa periférica; si superan esta osmolaridad, es obligatorio recurrir a una vía central de alto flujo, que permita una rápida dilución de las soluciones de elevada osmolaridad. Existen preparados comerciales que contienen una mezcla de aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos y otros nutrientes no energéticos que son capaces de proporcionar hasta 10 g de nitrógeno proteico (62,5 g de proteínas) y 2.000 kcal/día a través de una vía periférica, aunque, en estos casos, los lípidos son el 75% de la energía suministrada. Otros preparados son hipocalóricos, por lo que es necesario infundir grandes volúmenes, lo que puede ser problemático para algunos pacientes (ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca o anuria). La nutrición parenteral periférica puede utilizarse como suplemento a la alimentación oral o a la nutrición enteral. Su uso suele estar limitado a poco más de 1 semana, debido a la aparición de flebitis.

1.2. Preparados para infusión a través de una vía central

Soluciones nitrogenadas. Aportan una mezcla de distintos aminoácidos puros cristalizados cuya composición es variable (modelo de Rose, modelo plasmático, modelo huevo-patata, etc.) y pueden contener, además, electrólitos. Todas las fórmulas para adultos contienen los aminoácidos esenciales (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), mientras que las de los niños contienen, además, histidina y arginina, esenciales en esta edad. Los aminoácidos esenciales representan aproximadamente el 50% de los aminoácidos totales y debe evitarse el déficit de alguno de ellos, ya que impediría el anabolismo proteico aunque exista exceso de todos los demás. La mayoría de los preparados contienen glicina, alanina y prolina como fuentes de nitrógeno no esencial. Algunos fabricantes añaden serina, tirosina, ácido glutámico y ácido aspártico en cantidades variables, y algunos también incluyen taurina o carnitina en cantidades pequeñas. Hay fórmulas modificadas para pacientes con insuficiencia hepática, renal, estrés metabólico, etc., de modo similar a lo expuesto en los preparados para nutrición enteral. Su osmolaridad es muy variable.

Conviene recordar que los aminoácidos en nutrición parenteral se administran a través de una vía sistémica, no a través de la porta, como ocurre en condiciones fisiológicas, lo que produce modificaciones en el metabolismo de los aminoácidos, especialmente de los que contienen azufre. Debido a ello, la metionina tiende a metabolizarse más mediante aminación, por lo que alguno de sus derivados se produce en pequeñas cantidades. Estos hechos quizás explican los bajos niveles de taurina, carnitina y glutatión circulante en los pacientes con nutrición parenteral. Sin embargo, todavía está por demostrar que el enriquecimiento en estas sustancias o en S-adenosil metionina sea realmente útil.

Las fórmulas habituales de aminoácidos libres no contienen glutamina debido a su mala solubilidad e inestabilidad; aunque este aminoácido no es esencial, se ha sugerido que podría mejorar las situaciones hipercatabólicas, ya que desempeña un papel central en el metabolismo del enterocito, del hepatocito y del músculo.

Soluciones lipídicas. Aportan energía y ácidos grasos esenciales. Son productos de alto valor calórico, ya que una solución de lípidos al 20% equivale a una solución de glucosa al 59% y de baja osmolaridad (menos de 300 mOsm/L). Si se perfunden más de 4 g de lípidos/kg/día (que corresponden aproximadamente a 35 kcal/kg/día), se satura la lipoproteína lipasa.

Están compuestas por una emulsión de aceite de soja, cártamo, girasol o coco, en la que diversos fosfolípidos o lecitina de yema de huevo actúan como agentes emulsificantes y el glicerol como agente isotonificante. Los triglicéridos pueden ser de cadena larga, media o una mezcla de ambos. Los de cadena media se metabolizan más rápidamente que los de cadena larga. Durante su circulación en la sangre se recubren de lipoproteínas y se metabolizan como las lipoproteínas normales a través de la lipoproteína lipasa endotelial, que es activada por la apolipoproteína C adherida a estas partículas.

Soluciones de hidratos de carbono. Contienen glucosa, fructosa o polialcoholes, como el xilitol o el sorbitol, o mezclas de ellos. Su osmolaridad puede llegar a ser muy alta. El hígado oxida la glucosa, con lo que consume O_2 y produce CO_2, pero tiene una capacidad oxidativa limitada (no más de 7 mg/kg/min en los pacientes con estrés metabólico mínimo), de modo que, si se infunde en más cantidad, se transforma en triglicéridos, que, en parte, permanecen en el propio hígado, produciendo esteatosis hepática. La metabolización de la glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo es dependiente de la insulina, cuya sensibilidad está disminuida en las situaciones de estrés metabólico, lo que facilita la aparición de hiperglucemia. La fructosa se convierte en glucosa en el hígado y entonces requiere insulina para ser metabolizada. Cuando se administra en cantidades superiores a 2,5 mg/kg/min, produce acumulación de fructosa-1-fosfato en el hígado, de manera que baja el trifosfato de adenosina (ATP) intrahepático y aparece hiperlactacidemia, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia, por lo que debe restringirse su uso. El sorbitol se transforma en fructosa.

Fórmula estándar de nutrición parenteral. Contiene una solución de aminoácidos al 3,5% (35 g de proteína/L) y glucosa al 25% (250 g/L), de la que, si se administran 2 L/día, representa 1 g de proteína/kg de peso y 1.700 kcal (24 kcal no proteicas/g de proteína) a una persona de 70 kg de peso. Al añadir 500 mL/día de una solución lipídica al 10% se aumentan las kilocalorías no proteicas a 2.250 (32 kcal no proteicas/g de proteína). Los preparados de alta densidad calórica contienen aminoácidos al 5% y glucosa al 35%.

Existen preparados comerciales que contienen mezclas de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos (mezcla triple), cuya estabilidad está garantizada. Se dispone de preparados comerciales que aportan diversos tipos de electrólitos, vitaminas y oligoelementos en cantidades variables. Las vitaminas K y B_{12} suelen administrarse aparte, por vía intramuscular.

2. Vías y técnicas de administración

La vía central más frecuentemente utilizada es la vena subclavia, porque en esta zona se puede preparar mejor la asepsia, la vena tiene un flujo importante y es una zona fácil para fijar el catéter. La punta del catéter se sitúa en la vena cava superior. También puede utilizarse una yugular interna y se aconseja menos la vena femoral. Como venas periféricas se pueden usar la cefálica o la basílica. Existen, finalmente, catéteres especiales para el acceso prolongado al sistema venoso (tipo Hickman o Broviac), o reservorios subcutáneos. Las soluciones se administran a un ritmo constante mediante bombas de perfusión. Cuando el paciente mejore, se debe pasar paulatinamente a la vía oral o enteral, antes de suspender la nutrición parenteral, ya que, si esta se ha mantenido durante mucho tiempo, el epitelio intestinal estará atrofiado y necesitará cierto tiempo para normalizar su función.

3. Complicaciones

a) Relacionadas con la inserción o el mantenimiento del catéter: neumotórax, lesión del plexo nervioso o de la arteria subclavia, obstrucción del catéter, trombosis, sepsis, etc.

b) Reacciones anafilactoides, al iniciar la infusión de soluciones lipídicas.

c) Complicaciones metabólicas: hiperglucemia, que se evita mediante administración de insulina o reducción del ritmo de infusión de la glucosa; hipoglucemia, que aparece cuando se interrumpe de forma brusca la infusión de una solución rica en glucosa; trastornos electrolíticos, especialmente el déficit de K y P en las fases anabólicas, ya que se trata de iones intracelulares; hiperlipemia, si se inyectan lípidos a excesiva velocidad; trastornos de las pruebas de función hepática, de etiopatogenia oscura, y el hígado graso, cuando se infunden hidratos de carbono en exceso de los requerimientos calóricos; empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, cuando la fuente calórica es, sobre todo, glucosa; acidosis metabólica, si las soluciones de aminoácidos no contienen soluciones electrolíticas con poder tampón; pérdida de masa ósea; formación de barro biliar, que puede evolucionar hacia la litiasis. Es necesario realizar un control periódico de todos estos parámetros.

III. Rehidratación oral

El éxito de la rehidratación oral se basa en el principio de que, en la mayoría de las diarreas de causa infecciosa, tanto bacteriana (*Vibrio cholerae, Salmonella* spp., *Escherichia coli, Shigella* spp. o *Campylobacter*) como protozoaria *(Entamoeba histolytica)* o vírica (rotavirus), el sistema de cotransporte de glucosa y sodio situado en la membrana apical de la mucosa del intestino delgado se encuentra completa o parcialmente indemne y funcionante, a pesar de la enorme secreción provocada por las toxinas de los distintos gérmenes. Este sistema de transporte acoplado arrastra también consigo aminoácidos y, por supuesto, agua, que sigue el gradiente osmótico generado por el transporte transcelular de nutrientes y electrólitos (v. cap. 43). Hay dudas sobre si es posible que exista una fórmula general de rehidratación oral válida para todo el mundo. En la tabla 48-6 se expone la fórmula avalada por la Organización Mundial de la Salud.

Tabla 48-6 Fórmula de rehidratación oral de la Organización Mundial de la Salud

	mmol/L		g/L
Bicarbonato[a]	—		
Citrato	10		
Cloro	80	Cloruro potásico	1,5
Glucosa	111	Glucosa anhidra	20
Potasio	20	Citrato trisódico	2,9
Sodio	90	Cloruro sódico	3,5

[a]Existente en otras fórmulas de rehidratación.

En países con mayor índice de desarrollo y menos problemas nutricionales, donde existen numerosas modificaciones que tienden a reducir la concentración de Na^+ (35-60 mmol/L) y aumentar la de glucosa (hasta 200-300 mmol/L), hay que incorporar lactato o bicarbonato, de acuerdo con la especificidad de la alteración metabólica que se desee corregir. En ocasiones se emplea sacarosa en lugar de glucosa, lo que permite la elaboración casera del preparado; puede utilizarse también polvo de arroz como fuente de almidón (80-90%) y proteína (10%).

Además de emplear la rehidratación oral en las diarreas de origen infeccioso, tiene interés la utilización oral de soluciones de glucosa y electrólitos diseñadas específicamente para su rápida absorción en el intestino delgado en pacientes con traumatismos o incluso tras cirugía abdominal (colecistectomía, gastrectomía o colectomía). Esto tiene la ventaja de reducir la infusión parenteral. Lo mismo se está intentando en la rehidratación del anciano y los quemados, y en las unidades de cuidados intensivos.

BIBLIOGRAFÍA

ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002;17(Suppl):1SA-138SA.

Bank S, Farthing MJG. Advances in oral rehydration. Drugs 1988;36(Suppl 4):1-108.

ESPEN guidelines on adult enteral nutrition. Clin Nutr 2006;25:177-360.

Gil Hernández A, editor. Tratado de nutrición. Madrid: Acción Médica; 2005.

Korttila K, Groehn P, Gordin A, Sundberg S, Salo H. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. J Clin Pharmacol 1984;24:273-82.

Mataix Verdú J, editor. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergon; 2002.

Mishler JM. Synthetic plasma expanders: their pharmacology, safety and clinical efficacy. Clin Haematol 1984;13:75-92.

Sack DA. Use of oral rehydration therapy in acute watery diarrhoea. Drugs 1991;41:566-73.

Salas Salvadó J, Bonada I, Sanjaume A, editors. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Elsevier Masson; 2000.

Shils M, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006.

Task force for the revision of safe practice for parenteral nutrition. JPEN 2004;28S:S39-70.

Toquero de la Torre F, coordinador. Evidencia científica en soporte nutricional especializado. Madrid: IM&C; 2006.

Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? Anesth Analg 1996;84:206-12.

Sección IX

Hormonas, metabolismo, vitaminas

49 Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas *779*

50 Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina *795*

51 Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales *803*

52 Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos *824*

53 Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos *837*

54 Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón *846*

55 Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad *864*

56 Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación *879*

57 Fármacos hipouricemiantes y antigotosos *889*

58 Vitaminas liposolubles e hidrosolubles *894*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo **49**

Hormonas adenohipofisarias e hipotalámicas

J.A. Amado y J. Flórez

I. Consideraciones generales

La adenohipófisis humana secreta seis hormonas que regulan la función de órganos muy diversos; dos gonadotropinas, la **gonadotropina estimulante del folículo** (FSH) y la **hormona luteinizante** (LH); la **somatotropina** u hormona del crecimiento (GH); la estimulante del tiroides o **tirotropina** (TSH); la adrenocorticotropa o **corticotropina** (ACTH), y la **prolactina** (PRL). Todas son sintetizadas y liberadas en cinco tipos de células independientes: las células gonadotrofas para las dos gonadotropinas, y las células somatotrofas, tirotrofas, corticotrofas y lactotrofas para las correspondientes hormonas. Además, las células corticotrofas pueden sintetizar, a partir de la misma molécula precursora proopiomelanocortina o POMC (v. caps. 25 y 26), dos **melanotropinas** (MSH) y dos **lipotropinas** (LPH) (tabla 49-1).

Todas estas hormonas son de carácter proteico, inicialmente sintetizadas como preprohormonas. Se suelen agrupar del siguiente modo:

a) *Glucoproteínas:* son las gonadotropinas y la tirotropina. Están compuestas por dos cadenas independientes de aminoácidos, la α y la β, cuya síntesis depende de genes también independientes. Existe una gran homología en todas las cadenas α, pero la especificidad biológica reside en la cadena β, si bien muestran también notable homología. A este grupo se puede asociar también por su naturaleza la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), secretada por la placenta.
b) *Proteínas de una cadena y elevado peso molecular:* son la GH, la prolactina, y puede asociarse la hormona lactogénica placentaria. Muestran gran homología estructural la somatotropina y la prolactina. No contienen glúcidos.
c) *Hormonas polipeptídicas derivadas de la POMC:* son la corticotropina, las melanotropinas y las β-lipotropinas. Poseen un número pequeño de aminoácidos.

Como indica su nombre, la función primordial de muchas de estas hormonas es regular el crecimiento y la función de ciertos órganos, que, a su vez, segregan otras hormonas; es el caso de las gonadotropinas, que contribuyen a regular la secreción de hormonas gonadales, de la ACTH, que regula la secreción de los corticoides, y de la tirotropina, que estimula la secreción de tiroxina. En todos estos casos, las hormonas segregadas en las glándulas diana tienen la capacidad de controlar la secreción de su correspondiente hormona adenohipofisaria, mediante un sistema de *retroalimentación*.

La síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias son controladas por elementos hormonales del hipotálamo: las *hormonas hipotalámicas* señaladas en la tabla 49-1. En su mayoría, son péptidos de bajo peso molecular sintetizados en neuronas localizadas en varios grupos hipotalámicos que emiten su neurosecreción a lo largo de prolongaciones que proyectan a la eminencia media, donde vierten el contenido al sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario (fig. 49-1). Pero, como se ha explicado en el capítulo 25, las neuronas sintetizantes de estos péptidos no solo proyectan a la eminencia media, sino a otras muchas estructuras del sistema nervioso central (SNC) sobre las que ejercen su papel neurorregulador.

Cuando la secreción de hormona adenohipofisaria está autorregulada por la hormona de su glándula diana, la autorregulación se debe, al menos en parte, a la influencia de esta hormona sobre las células hipotalámicas. Además, las neuronas hipotalámicas productoras de esta neurosecreción están sometidas a diversas influencias neurales y humorales que controlan su actividad. Así se comprende cómo las cambiantes situaciones de una persona (cambios fisiológicos y patológicos, estados afectivos diversos, estrés, etc.) y las variaciones ambientales que la rodean modulan la secreción hipotálamo-hipofisaria en una forma específica para cada especie y, dentro de ella, para cada individuo.

Por considerarlo más didáctico y funcionalmente más correcto, en lugar de agrupar primero la descripción de hormonas hipofisarias y luego las hipotalámicas se presentarán agrupadas cada hormona adenohipofisaria con su correspondiente hormona u hormonas hipotalámicas. Se expondrán las que tienen valor terapéutico: por sustituir a la hormona endógena con el producto natural o un análogo, por antagonizar la acción de la hormona endógena, o por interferir positiva o negativamente en el control de la secreción.

II. Secreción con influencia gonadal

A. Gonadotropinas: FSH, LH y HCG

1. Origen y características químicas

La FSH y la LH son secretadas en las mismas células gonadotropas de la hipófisis; su composición se señala en la tabla 49-1. En la actualidad se dispone de varias formas de FSH humana sintetizadas mediante ingeniería genética (ADN recombinante): **folitropina α, folitropina β** y **corifolitropina α.** La **urofolitropina** posee también actividad FSH pura y se extrae de la orina de la mujer posmenopáusica. Se dispone, igualmente, de la hormona luteinizante humana recombinante, **lutropina α,** sola o asociada a folitropina α. Se utiliza también la **gonadotropina menopáusica humana** (hMG) o menotropina, con actividad conjunta FSH y LH, que se obtiene de la orina de mujer menopáusica. Se incluye en este grupo la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), segregada en la placenta, cuya estructura y función son muy parecidas a las de la LH; está formada por cadenas α y β de 92 a 145 aminoácidos, respectivamente, con un resto de glúcidos que representa el 31% de la molécula. En la actualidad se obtiene por ingeniería genética.

2. Funciones fisiológicas y mecanismos de acción

a) *En la mujer.* Durante la infancia y la prepubertad, las concentraciones plasmáticas de FSH y LH son bajas

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 49-1 Hormonas hipofisarias y sus correspondientes hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona hipofisaria	Naturaleza y número de aminoácidos	Hormona hipotalámica reguladora	Número de aminoácidos
Gonadotropinas		Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (LHRH)	10
Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 117)		
Hormona luteinizante (LH, ICSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 121)		
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Glucoproteína (α = 92, β = 145)		
Tirotropina (TSH)	Glucoproteína (α = 89, β = 112)	Hormona liberadora de tirotropina (TRH) (α = 89, β = 112)	3
Hormona del crecimiento o somatotropina (GH)	Proteína (191)	Hormona liberadora de GH (sermorrelina) (GHRH)	44
		Grelina (de secreción gástrica)	28
		Hormona inhibidora de GH (somatostatina) (GH-RIH)	14
Prolactina	Proteína (198)	Factor liberador de prolactina (PRF)	
		Factor inhibidor de prolactina (PIF)	
Hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH)	Polipéptido (39)	Hormona liberadora de la ACTH (corticoliberina) (CRH, CRF)	41
Melanotropinas (MSH)	Polipéptido		
Lipotropinas (LPH)	Polipéptido		

y relativamente constantes. En la pubertad, aumentan notablemente y se establecen las variaciones características a lo largo del mes (fig. 49-2). La FSH controla el crecimiento y desarrollo de los folículos del ovario durante la primera parte del ciclo (fase folicular). Estimula la secreción de estrógenos y de inhibina en el ovario, aunque para ello requiere el concurso de pequeñas cantidades de LH. Las concentraciones plasmáticas de FSH están aumentadas durante la fase folicular, aunque descienden algo en el transcurso de dicha fase, probablemente como consecuencia del aumento en la secreción de estrógenos, pero poco antes de la ovulación se inicia un pico de FSH, junto con el gran pico de LH, decisivos para el desarrollo de los procesos ováricos que culminan en la ovulación. Durante la segunda parte del ciclo (fase lútea), la secreción de FSH y sus concentraciones plasmáticas alcanzan el mínimo valor. La LH, en concentraciones mínimas durante la fase folicular, es secretada en gran cantidad un par de días antes de la ovulación. La LH ejerce un papel fundamental en la ovulación, en la secreción de progesterona por parte del folículo y, posteriormente, del cuerpo lúteo, y en el mantenimiento del cuerpo lúteo hasta que la secreción de estrógenos y progesterona decae y aparece la menstruación. Si hay embarazo, la gonadotropina coriónica, cuya secreción se inicia en los sincitiotrofoblastos de la placenta fetal a los 7 días de la ovulación, se encarga de mantener la función del cuerpo lúteo, su secreción de estrógenos y progesterona, y de evitar una nueva ovulación. La secreción de gonadotropina coriónica alcanza su máximo a las 6 semanas de la ovulación, después disminuye y se estabiliza; entonces, la placenta segrega suficiente estrógeno y progesterona, y ya no es necesaria la secreción lútea.

b) *En el varón.* En la pubertad aumenta la secreción de gonadotropinas. La FSH mantiene la actividad de los conductos seminíferos y la gametogénesis para producir espermatozoides. La LH estimula las células intersticiales de Leydig y su secreción de testosterona, la cual, a su vez, se comporta como un factor trófico de los propios túbulos seminíferos, de ahí que, directa o indirectamente, la LH influye sobre ambas funciones del testículo: la secreción de testosterona y la producción de espermatozoides.

Tanto la FSH como la LH actúan sobre sus respectivos receptores específicos localizados en los órganos diana. La estimulación de los receptores está asociada a la activación de la adenilil ciclasa y la producción de AMPc. El AMPc estimula, entre otras acciones, la luteogénesis y la esteroidogénesis mediante la conversión de colesterol en pregnenolona (v. cap. 51, fig. 51-1) y las siguientes reacciones hasta que se forman las hormonas sexuales específicas de la célula estimulada.

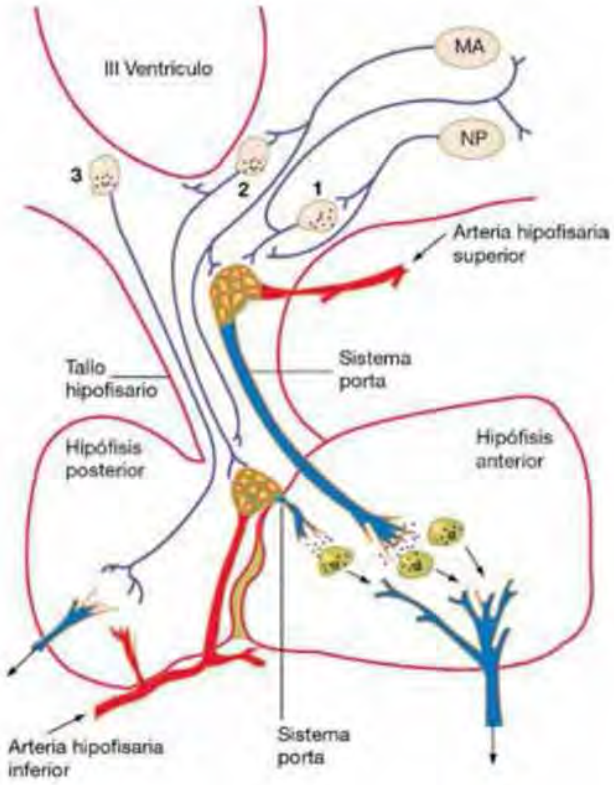


Figura 49-1 Control neuroendocrino de la secreción hipofisaria. Las neuronas hipotalámicas 1 y 2 segregan sus hormonas hipofisoliberadoras en la eminencia media, en estrecha relación con los sistemas porta, que las vehiculan hacia las células secretoras de la adenohipófisis. Algunas de estas neuronas (p. ej., la 1) proyectan también hacia otras áreas nerviosas. Las neuronas 1 y 2 reciben influencias reguladoras de otros núcleos encefálicos, de carácter monoamínico (MA) o neuropeptídico (NP), mediante contactos axosomáticos o axoaxónicos. Alguna neurona monoaminérgica puede liberar su transmisor (p. ej., dopamina) directamente en el sistema porta. La neurona 3 está en el núcleo supraóptico y paraventricular, y proyecta directamente a la neurohipófisis.

3. Control de la secreción de las gonadotropinas: FSH y LH

El hecho de que la FSH y la LH sean secretadas en cantidades distintas y con una secuencia diferente, a pesar de que son producidas en una misma célula y de que su liberación está regulada por la misma hormona hipotalámica GnRH, exige la presencia de varios mecanismos complementarios de regulación.

Las gonadotropinas son liberadas en la hipófisis de forma pulsátil, no continua; de hecho, cada pulso de LH hipofisaria es el resultado de un pulso de GnRH hipotalámica. El sistema de secreción pulsátil de GnRH es esencial para el mantenimiento de la secreción de gonadotropinas, hasta el punto de que la infusión continua y constante de GnRH provoca la desensibilización en el sistema hipofisario de liberación de gonadotropinas. La frecuencia de los pulsos de secreción de GnRH y la cantidad secretada en cada pulso son factores condicionantes de la liberación de cada gonadotropina; así, por ejemplo, una frecuencia baja puede favorecer más la secreción de FSH que la de LH. De hecho, los esteroides gonadales, que ejercen una notable influencia sobre la secreción de gonadotropinas, lo hacen en parte modificando la frecuencia de pulsos de la GnRH.

Pero la influencia de los esteroides gonadales sobre la secreción de gonadotropinas es muy compleja, ya que depende de varios factores: *a)* es ejercida directamente sobre las células hipofisarias e, indirectamente, a través de las neuronas hipotalámicas; *b)* la influencia no es lineal, es decir, el resultado puede ser de signo distinto según la concentración de esteroide, y *c)* la actuación simultánea del estrógeno y el gestágeno puede provocar una acción sinérgica o antagónica.

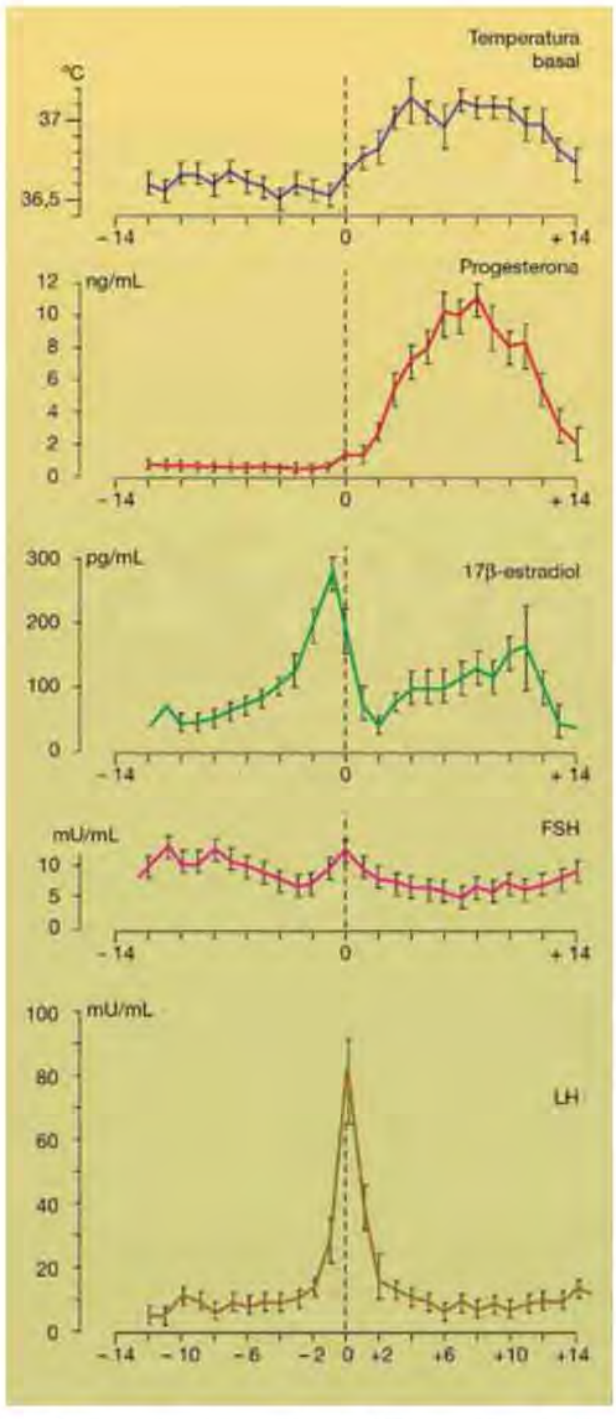


Figura 49-2 Variaciones hormonales y de la temperatura a lo largo del ciclo femenino. FSH: gonadotropina estimulante del folículo; LH: hormona luteinizante.

Puesto que la ovariectomía aumenta la frecuencia de pulsos de LH, cabría deducir que el estradiol inhibe la frecuencia de secreción de GnRH, pero esto no es siempre así. En la fase tardía del período folicular del ciclo (preovulatorio) hay un aumento progresivo en la secreción de estradiol y, al mismo tiempo, aumenta la frecuencia de pulsos de LH. El estradiol, por una parte, inhibe la secreción de FSH (*feed-back* negativo), mientras que, por la otra, ejerce un efecto bifásico sobre la secreción de LH: en las primeras horas inhibe la liberación de LH, pero después no solo puede facilitar la producción de GnRH, sino que, además, sensibiliza a las células hipofisarias frente a la acción de GnRH, haciendo que produzcan más LH (*feed-back* positivo); esto es lo que ocurre, por ejemplo, en el período inmediatamente anterior a la ovulación. Concentraciones suprafisiológicas

de estrógenos modifican el patrón de respuesta, como se verá en el capítulo 51.

La progesterona y los andrógenos, en cambio, inhiben la frecuencia de pulsos de LH, lo cual se ve muy claramente en la fase lútea del ciclo, pero también la progesterona puede aumentar la respuesta gonadotropa a la GnRH, si bien es indispensable que haya habido una exposición previa de las células al estradiol. Así, ambos esteroides llegan a actuar en forma sinérgica para producir FSH y LH a mitad del ciclo.

Las *inhibinas* son glucoproteínas producida por las células de Sertoli del testículo y por las células de la granulosa del ovario, que inhiben selectivamente la secreción de FSH. Están constituidas por una subunidad α y dos posibles subunidades β (A y B). La molécula α-βA se denomina inhibina A, y la molécula α-βB, inhibina B. Ambas moléculas circulan en sangre e inhiben la secreción de FSH. La molécula βA-βA se denomina activina A y la βA-βB activina AB. Las activinas, que se han aislado en el líquido folicular ovárico, producen el efecto contrario de la inhibina, es decir, activan la síntesis y secreción de FSH, pero no se ha comprobado que circulen en sangre. Las activinas actúan como factores paracrinos en el ovario y en la hipófisis anterior, donde ejercen un efecto estimulante sobre los gonadotropos.

4. Características farmacocinéticas

Las gonadotropinas no se absorben por vía oral. Administradas por vía parenteral, muestran una $t_{1/2}$ de 10-12 h para la α-lutropina, de 17-40 h para la α-folitropina, de unas 40 h para la β-folitropina y de 8 h para la hCG. La eliminación urinaria es del 5-10% de la dosis. La corifolitropina α, con efecto FSH, posee una acción que se prolonga 1 semana.

5. Reacciones adversas

En la clínica humana se emplean la hCG, que posee función preferente LH, la hMG, que presenta una ligera mayor actividad FSH que LH, y la FSH humana pura; por ello, sus reacciones adversas, debidas casi siempre a un exceso de actividad, serán diferentes. Es preciso hacer un seguimiento muy cuidadoso de la respuesta hormonal y ovárica mediante medición de niveles y ecografía. En el caso de la hMG, la hiperestimulación ovárica puede ocasionar agrandamiento excesivo del ovario en el 20% de las pacientes, que, por lo general, se resuelve de forma espontánea. El cuadro más grave originado por las gonadotropinas es el *síndrome de hiperestimulación ovárica*, con agrandamiento ovárico y aumento de secreción de sustancias que promueven la permeabilidad vascular, y se caracteriza por una rápida formación de ascitis, hidrotórax e incluso líquido en el pericardio. Cursa con distensión y dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, disnea y oliguria. Puede llegar a la hipovolemia y shock. Puede producirse hemoperitoneo por rotura de un quiste ovárico, fiebre y tromboembolia arterial. La frecuencia de embarazo múltiple es del 20%. En el caso de la hCG, puede aparecer cefalea, depresión, edema, seudopubertad y ginecomastia.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) *Infertilidad femenina y masculina:* se expone más adelante en este capítulo (v. apartado II, D).

b) *Criptorquidia:* si no hay obstrucción mecánica, la hCG estimula el descenso de los testículos al escroto; se emplea en dosis de 150 U/kg, dos veces por semana durante 3-6 semanas. Puede provocar signos de virilización o ginecomastia, debido a la estimulación de la secreción de andrógenos y estrógenos en el testículo. Si después de completar el ciclo terapéutico no hay descenso testicular, se debe indicar cirugía. La terapia con hCG ocasiona el descenso de ambos testículos, que descenderían de forma espontánea al llegar la maduración sexual.

B. Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

1. Origen y control de la secreción

La GnRH es un decapéptido del que existen dos formas, I y II, que se diferencian en tres aminoácidos (fig. 49-3). La GnRH tipo I es la responsable de los efectos neuroendocrinos reproductivos al activar los receptores tipo I de la GnRH. La GnRH tipo II parece desempeñar una función paracrina/autocrina en múltiples tejidos y activa los receptores tipo II, cuya vía de señalización es diferente.

La GnRH tipo I se produce en el hipotálamo, en una región que se extiende desde el área preóptica, a través de la supraquiasmática, hasta la eminencia media y el núcleo arqueado. Su secreción es de carácter pulsátil y está influida principalmente por dos sistemas neuroquímicos: el α-adrenérgico, de carácter estimulador, y el opioide, de carácter inhibidor. Posiblemente, la acción inhibidora de los esteroides ováricos sobre la frecuencia de la secreción pulsátil se apoya en la acción reguladora de los opioides endógenos.

2. Acciones fisiológicas y farmacológicas

La GnRH activa receptores específicos tipo I de la clase GPCR ($G_{q/11}$), situados tanto en células hipofisarias como en células extrahipofisarias (p. ej., gonadales), y estimula la vía PLC-IP_3-Ca^{2+} (v. cap. 3). El Ca^{2+} activa la calmodulina y esta facilita la liberación de las gonadotropinas; el diacilglicerol provoca la activación de la proteincinasa C, elemento necesario para estimular la síntesis y liberación de FSH y LH.

a) *A nivel hipofisario.* La secreción pulsátil de GnRH provoca la liberación pulsátil de ambas gonadotropinas, pero, conforme la respuesta de FSH es rápida, existe un marcado período de latencia en el caso de la LH, ya que tiene que promover la síntesis previa de LH a partir de su correspondiente ARN. En cambio, la administración continuada de GnRH produce el fenómeno de desensibilización de sus receptores, con supresión de la liberación de gonadotropinas, no porque se haya agotado su depósito, sino por un bloqueo en los mecanismos desencadenados tras la ocupación del receptor. La acción de la GnRH sobre las células gonadotrofas hipofisarias es regulada por la existencia y la actuación de las

GnRH

p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2
p-Glu-His-Trp-Ser-His-Gly-Trp-Tyr-Pro-Gly-NH_2

Agonistas hiperactivos

Buserelina: p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser-Leu-Arg-Pro-Etilamida
But

Goserelina: p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser-Leu-Arg-Pro-Aza-Gly
But

Leuprorelina: 5 Oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-Etilamida
Triptorelina: p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly

Antagonistas

Abarelix: D-Ala-D-Phe-D-Ala-Ser-Tyr-D-Asp-Leu-Lys(Ipr)-Pro-D-Ala
Cetrorelix: D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala
Ganirelix: D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-hArg-Leu-hArg-Pro-D-Ala

Figura 49-3 GnRH y análogos agonistas y antagonistas.

hormonas gonadales, estrógenos, progesterona, andrógenos e inhibinas ovárica y testicular. El estradiol tiene una acción sensibilizadora, facilitando así la liberación de LH, mientras que el resto de las hormonas tiende a reducir la acción de la GnRH. La insulina aumenta también la sensibilidad de las células gonadotropas a la GnRH.

b) *A nivel gonadal.* La GnRH tiene capacidad de actuar directamente sobre receptores específicos situados en las células de la granulosa en el ovario y las células de Leydig en el testículo. El hecho de que se hayan identificado en las gónadas péptidos del tipo de la GnRH puede explicar la existencia de estos receptores. En concentraciones fisiológicas, es posible que la GnRH no actúe directamente sobre las gónadas, pero, en concentraciones elevadas o mediante agonistas potentes, inhibe la acción de la FSH sobre la esteroidogénesis de estrógenos (fig. 49-4 *A*) y la acción de la LH sobre la de testosterona. En los ovarios, la FSH tiene también capacidad de estimular la formación de receptores LH y de prolactina, pero la acción mantenida de la GnRH o de sus agonistas bloquea también esta acción.

3. Agonistas y antagonistas de la GnRH

3.1. Agonistas

Estos compuestos se caracterizan por el hecho de que el sexto aminoácido de la hormona natural (glicina) se sustituye por otro aminoácido en forma D (fenilalanina, leucina y triptófano) u otra asociación molecular más compleja, y la glicinamida terminal por etilamida u otra asociación molecular. Son compuestos más hidrofóbicos que la molécula natural y presentan mayor afinidad por el receptor, mayor resistencia a la degradación enzimática y mayor fijación a las proteínas plasmáticas, lo que aumenta marcadamente su actividad. Se han sintetizado numerosos análogos: **buserelina, histrelina, nafarelina** y varios más (v. fig. 49-3).

A dosis muy bajas, muestran la acción estimuladora propia de la GnRH, mientras que a dosis mayores, y tras una acción hipersecretora de LH, generan *hiposensibilización* de los receptores GnRH y, por lo tanto, inhiben la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario e hiposensibilizan los receptores LH y FSH en las gónadas, impidiendo así la expresión de sus acciones en las gónadas. En consecuencia, pueden presentar actividad proconceptiva o anticonceptiva (incluso tras fertilización e implantación del cigoto) según la dosis. Además, la inhibición de la esteroidogénesis gonadal reduce la secreción de estrógenos y de andrógenos (fig. 49-4), que se utiliza en el tratamiento de tumores dependientes de hormonas (mama, próstata; v. cap. 59) y en diversos síndromes que cursan con hipersecreción gonadal.

3.2. Antagonistas

Son también análogos de la GnRH, pero ejercen un efecto antagonista selectivo del receptor tipo I. Son decapéptidos, en los que los aminoácidos 1, 2, 3, 6 y 10 son D; para evitar los efectos liberadores de histamina, la posición 6 ha de ser ocupada por aminoácidos D-ureidoalquilos neutros. Entre estos análogos se encuentran **cetrorelix, ganirelix, abarelix** y otros (v. fig. 49-3). Compiten con la hormona natural en la ocupación de receptores en las células gonadotropas de la hipófisis y, de este modo, impiden la producción de LH y FSH en respuesta a la acción de GnRH. También actúan sobre receptores situados en las gónadas, donde se comprueba que antagonizan la acción inhibidora de altas concentraciones de GnRH y sus superagonistas sobre la esteroidogénesis (v. fig. 49-4 *A*). A diferencia de los agonistas de acción prolongada, la acción inhibidora sobre la liberación de gonadotropinas es inmediata (horas en lugar de días); no provocan estimulación inicial de la liberación; y el antagonismo es vencible, por lo que la hipófisis puede continuar respondiendo en caso de necesidad a la administración exógena de GnRH.

4. Características farmacocinéticas

La GnRH natural (gonadorrelina) tiene una $t_{1/2}$ de 2-4 min tras administración parenteral y se administra de forma pulsátil mediante bombas de infusión programadas. Ha dejado de utilizarse en varios países, incluidos España y Estados Unidos.

Los análogos agonistas sufren degradación en el tubo digestivo, por lo que se administran por vías muy diversas (subcutánea, implante, intravenosa, nasal e inhalatoria) con grados diversos de biodisponibilidad, comienzo y duración del efecto. En España, la nafarelina se administra por vía nasal con una biodisponibilidad de un 3-5% respecto a la obtenida por vía s.c., pero suficiente para producir los efectos requeridos; la histrelina se administra en forma de implante. La eliminación del plasma suele ser rápida; en parte se fijan a los tejidos y en parte son metabolizadas por peptidasas de diverso tipo. En cualquier caso, la duración de la acción biológica es muy superior a la de la GnRH. La $t_{1/2}$ de la nafarelina es de 2,7 a 4 h, y la de la histrelina, de 4 h. En caso de insuficiencia renal aumentan los niveles de histrelina.

La $t_{1/2}$ plasmática del cetrorelix es de 12 h (i.v.) y 30 h (s.c.), y la del ganirelix de unas 13 h (s.c.), de manera que la duración de

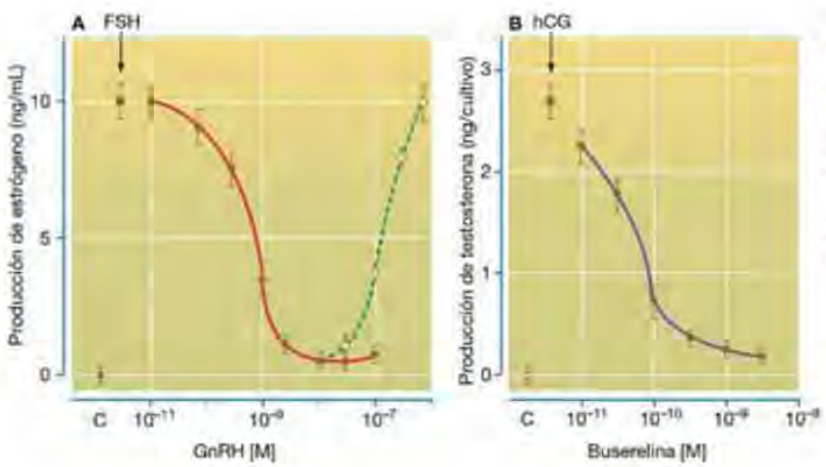


Figura 49-4 Acción inhibidora directa de la GnRH y sus agonistas sobre la secreción *in vitro* de hormonas gonadales. **A.** Producción de estrógenos en células de la granulosa de rata en condiciones control (C), tras estimulación con gonadotropina estimulante del folículo (FSH) y tras estimulación con FSH seguida de dosis crecientes de GnRH; la aplicación de un antagonista de la GnRH revierte la acción de esta (curva de línea discontinua). **B.** Producción de testosterona en un cultivo de células testiculares en condiciones control (C), tras estimulación con hCG, y tras estimulación con hCG seguida de dosis crecientes de buserelina.

la acción es de 24 h. Con todos los análogos se alcanza un descenso del 70% de la LH y del 30% de la FSH a las 6 h de su administración.

5. Reacciones adversas

La GnRH puede provocar hiperestimulación ovárica, pero ocasiona embarazos múltiples con menor frecuencia que las gonadotropinas.

Los agonistas utilizados con fines supresores de la función gonadal provocan efectos propios de la carencia de estrógenos en la mujer o de andrógenos en el hombre. En el hombre (cáncer de próstata), aparecerán sofocos, pérdida de la libido, impotencia sexual e inhibición de la espermatogénesis, efectos que son reversibles; en la mujer, sequedad vaginal, reducción de mamas, aumento de peso y reducción de la densidad ósea. Pueden producir cefalea.

Los actuales antagonistas ya no liberan histamina. Pueden provocar molestias locales en el lugar de la inyección y las consecuencias de la falta de estrógenos en la mujer y de andrógenos en el hombre. La existencia de receptores extrahipofisarios de la GnRH, en particular en las células del ovario, obliga a vigilar el efecto de estos fármacos sobre el desarrollo embrionario.

6. Aplicaciones terapéuticas

La gonadorrelina ha dejado de estar disponible en varios países, incluidos España y Estados Unidos. Los análogos de la GnRH, por su capacidad de suprimir la secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales, se pueden utilizar en la *endometriosis*, los *leiomiomas uterinos*, las *hemorragias uterinas funcionales*, el *hirsutismo de origen ovárico*, el *cáncer de mama* en la mujer, el *carcinoma de próstata* en el hombre, los cuadros de actividad inapropiada del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, como la *pubertad precoz verdadera*, y el *síndrome de ovarios poliquísticos; sirven* para diagnosticar la dependencia o no de la GnRH de la pubertad precoz, analizando la posible elevación de LH; en caso de dependencia se utiliza un análogo en forma depot. En el *síndrome de ovarios poliquísticos*, se aconseja administrar durante 4-6 semanas buserelina, 0,3 mg/12 h por vía subcutánea (o su equivalente de otro análogo) con el fin de facilitar la ovulación, ya que disminuye los altos niveles intrafoliculares de andrógenos que interfieren en la foliculogénesis.

Cuando la enfermedad motivo del tratamiento es potencialmente letal (neoplasia), se pueden aceptar las consecuencias del tratamiento; no obstante, se está investigando la posibilidad de asociar estrógenos a dosis bajas en enfermedades como la endometriosis o los miomas, ya que se piensa que pequeñas cantidades de estrógenos previenen los sofocos y la pérdida de hueso, pero son insuficientes para facilitar el crecimiento del endometrio ectópico o de los miomas. En otros casos, como el síndrome de ovarios poliquísticos, se aconseja asociar una pauta sustitutiva de estrógenos-progesterona. En casos de intervención quirúrgica por mioma uterino o por hemorragia funcional uterina, se recomienda utilizar análogos de GnRH, 3-4 meses antes de la intervención, ya que facilitan el terreno al reducir el tamaño del mioma o el grosor del endometrio.

En el tratamiento del cáncer de próstata, la estimulación inicial de la secreción de LH, FSH y testosterona puede producir una exacerbación de la enfermedad, por lo que conviene asociar desde 3 días antes de iniciar el tratamiento y durante las primeras 2-3 semanas un fármaco que inhiba la síntesis de testosterona (ketoconazol) o un antiandrógeno (ciproterona o flutamida). No se aconseja su uso en pacientes con riesgo de obstrucción uretral o de compresión de la médula espinal. Se recurre ya a la utilización de auténticos antagonistas de la GnRH, como es el degarelix, inyectado s.c. en forma de gel una vez al mes; su eficacia es similar a la de la leuprorrelina.

El cetrorelix y el ganirelix se usan para producir un bloqueo inmediato, dependiente de la dosis, de la secreción de gonadotropinas en las técnicas de fertilización *in vitro*, de manera que retrasen la ovulación. Otras indicaciones potenciales de los antagonistas de GnRH son el síndrome de hiperestimulación ovárica y todos los procesos en los que conviene suprimir las hormonas sexuales, tanto en el hombre como en la mujer, evitando el inconveniente de la elevación inicial que producen los agonistas.

El cetrorelix bloquea la síntesis de LH y evita la ovulación prematura de óvulos inmaduros y por ello no aptos para fertilización in vitro. Se administra en dosis de 0,25 mg s.c. una vez al día a partir del 5.°-6.° día de la estimulación ovárica, hasta la noche antes o la mañana del día en que se ha previsto la inducción de la ovulación. También puede administrase como dosis única el día 7.° de la estimulación ovárica (su efecto a esta dosis dura 4 días). Las primeras inyecciones deben realizarse bajo supervisión por el riesgo de reacciones alérgicas graves.

El abarelix parece ser especialmente útil en el tratamiento del priapismo de bajo flujo.

C. Prolactina

Aunque la prolactina no es una hormona gonadotropa ni su estructura pertenece al grupo de las glucoproteínas, parece conveniente estudiarla en este lugar, porque su papel resulta importante, entre otros, dentro del marco de la terapia relacionada con la fertilidad.

1. Secreción y su regulación

La prolactina es sintetizada y secretada por las células lactotrofas de la adenohipófisis, en forma de una proproteína de elevado peso molecular; la hormona activa consta de 198 aminoácidos. Su homología con la GH alcanza el 16% de aminoácidos en posiciones comparables.

Es secretada de forma pulsátil y con un ritmo circadiano, alcanzando la máxima secreción durante el sueño y la mínima durante la vigilia. También es secretada por la placenta, y en el líquido amniótico se detectan altas concentraciones.

Durante la infancia, las concentraciones plasmáticas de prolactina son bajas; en la pubertad aumentan, sobre todo en las mujeres, y la concentración que se considera normal en el adulto es de 1-10 ng/mL. En el embarazo aumenta la prolactina, alcanzando el máximo de unos 200 ng/mL al final del embarazo. Si existe lactancia materna, el nivel se mantiene bajo el estímulo poderoso de la estimulación del pezón y del chupeteo del bebé durante varios meses, hasta que disminuye de forma paulatina.

El hipotálamo *inhibe* de manera tónica la liberación de prolactina. Los compuestos responsables de esta acción inhibidora pueden ser varios: *a)* un posible polipéptido o *factor inhibidor de prolactina* (PIF), cuya naturaleza no ha sido aún caracterizada; *b)* la *dopamina*, que para muchos autores es el auténtico factor inhibidor, que es liberada por las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (v. cap. 25), que vierten su neurosecreción en el sistema porta adenohipofisario (v. fig. 49-1); en las células lactotrofas existen receptores D_2, cuya activación directa (p. ej., en cultivos *in vitro*) provoca inhibición de la secreción, mientras que su bloqueo con antagonistas (p. ej., neurolépticos) o deplecionadores de dopamina (reserpina) promueven su secreción, y *c)* otros compuestos como la *acetilcolina*, el *GABA* (aunque su acción es dual) o la *histamina*, al actuar sobre receptores H_2.

2. Acciones fisiológicas

La prolactina actúa directamente sobre la célula mamaria; aunque no influye sobre la mamogénesis, es responsable de la iniciación y el mantenimiento de la lactación, una vez que el tejido esté preparado previamente por los estrógenos y gestágenos, los cuales actúan durante el embarazo para estimular el componente secretor; pero son los mismos estrógenos y gestágenos los que inhiben la lactogénesis, de forma que, cuando estos descienden después del parto, se manifiesta plenamente la actividad lactogénica de la prolactina. Durante la

lactancia, el estímulo y el chupeteo del pezón son los mejores estímulos para provocar la secreción de prolactina; la oxitocina en la especie humana coadyuva a la expulsión de la leche por el pezón.

El exceso de prolactina actúa sobre el hipotálamo, probablemente mediante mecanismos dopaminérgicos y opioides, para inhibir la liberación de GnRH, produciendo así hipogonadismo. Además, se han demostrado receptores prolactínicos tanto en las células de la granulosa del ovario como en los testículos y en la próstata. Todo ello puede contribuir a la disfunción gonadal (p. ej., amenorrea) que se aprecia en los estados hiperprolactinémicos, y explica la acción beneficiosa que ejercen los fármacos dopaminérgicos en algunos estados de infertilidad, al reducir la secreción de prolactina (v. más adelante).

3. Agonistas dopaminérgicos

Todos los agonistas dopaminérgicos reducen la secreción de prolactina por activación directa de los receptores dopaminérgicos D_2 de las células lactotrofas; la actividad de estos fármacos persiste, por lo tanto, en hipófisis separadas del hipotálamo tras sección del tallo. La farmacología de los fármacos utilizados en clínica se explica en el capítulo 30.

Con fines hipoprolactinémicos se utilizan los derivados ergóticos **bromocriptina,** el primer agonista utilizado, **lisurida** y **cabergolina,** y el no ergótico **quinagolida** (tabla 49-2). Su intensa capacidad de inhibir la secreción de prolactina se inicia ya en 2 h y disminuye de inmediato la producción de leche en las mujeres puérperas. Igualmente interrumpen la galactorrea patológica en hombres y mujeres con hiperprolactinemia secundaria a *prolactinomas,* o en mujeres con *galactorrea idiopática.* La bromocriptina es metabolizada por CYP3A4, tiene una $t_{1/2}$ de 7 h y su efecto dura 12 h. La cabergolina tiene una $t_{1/2}$ de unas 70 h y su efecto dura varios días.

Prevención de la lactancia. La pauta más cómoda para *prevenir* la lactancia y con menos incidencia de rebote de lactancia en la tercera semana es de 1 mg de cabergolina en dosis única. Otras alternativas son: 5 mg de bromocriptina/día o 0,6 mg/día de lisurida divididos en dos dosis durante 14 días. Si se pretende *suprimir* la lactancia ya establecida, la cabergolina se debe administrar en dosis de 0,25 mg cada 12 h durante 2 días, ya que produce menos efectos secundarios que la dosis única de 1 mg.

Hiperprolactinemia. La bromocriptina se usa en dosis muy variadas, de 1,25 a 50 mg/día, por vía oral dividida en dos dosis, aunque también se ha comprobado que puede ser eficaz una única dosis nocturna. Se debe utilizar la dosis más baja que normalice los niveles de prolactina. Al principio del tratamiento pueden aparecer náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, que pueden mejorar con el tiempo, pero que impiden su uso en el 10-20% de los casos. Para minimizar estos efectos, se comienza con una dosis baja administrada con la cena. Tras un período de adaptación, la dosis se aumenta de forma gradual hasta que se alcanza la eficacia terapéutica deseada. Otros efectos secundarios menos frecuentes son cefalea, fatiga, cólicos abdominales, congestión nasal y estreñimiento; y cuadros neuropsiquiátricos, como alteraciones del sueño, pesadillas y rara vez alucinaciones. En tratamientos prolongados preocupa la aparición de cuadros fibróticos, por ejemplo, en el pericardio. Aunque no se ha demostrado que la bromocriptina tenga efectos desfavorables para el feto o la madre, no se aconseja su utilización durante el embarazo, salvo si hay evidencia de crecimiento del tumor. La lisurida es similar a la bromocriptina en cuanto a eficacia y efectos colaterales. La cabergolina se utiliza en dosis de 0,25-2 mg administrados una o dos veces a la semana y normaliza la prolactina con menos efectos colaterales que la bromocriptina, lo que la convierte en el fármaco más usado en la actualidad.

Las *hiperprolactinemias funcionales* y los *microprolactinomas* responden a las dosis más bajas (no más de 10 mg), mientras que los *macroprolactinomas* suelen necesitar las dosis más altas. De todas maneras, algunos prolactinomas son resistentes al efecto de la bromocriptina, por carecer de receptores D_2. Los agentes dopaminérgicos no solo normalizan las concentraciones de prolactina y hacen desaparecer la galactorrea, sino que normalizan el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con lo que las mujeres vuelven a menstruar y a ser fértiles, y en los hombres se restaura la libido, la potencia y la fertilidad. Además, se reduce el tamaño del tumor, con lo que mejoran los campos visuales, probablemente debido a una reducción del tamaño de las células lactotrofas y de sus mitosis. En algunos macroprolactinomas, la bromocriptina causa fibrosis perivascular, que puede dificultar la extirpación total del tumor. Su acción es reversible, por lo que su eficacia depende de la administración diaria y permanente, aunque en los casos tratados durante años se puede suspender la medicación y vigilar la evolución de la prolactina sérica y del tamaño del tumor. En cuanto a la tolerancia a los diversos agonistas en tratamientos prolongados, véase lo comentado anteriormente.

Para tratamientos prolongados se dispone de una preparación inyectable de bromocriptina encapsulada en microesferas de un copolímero poliláctido-glicólido (bromocriptina LAR), que tiene una duración de hasta 2 meses. Esta preparación se administra por vía intramuscular en dosis de 50-250 mg al mes (prolactinomas). Pueden aparecer efectos secundarios durante los 3 primeros días, pero, en general, se tolera mejor que por vía oral.

Tabla 49-2 Agentes dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia

	Dosis inicial (mg)	Duración del efecto	Vía de administración
Ergóticos			
Amidas del ácido lisérgico			
Bromocriptina	2,5	8-12 h	Oral
Bromocriptina LAR	50	28-42 días	i.m.
Aminoergolinas			
Lisurida	0,2	8-12 h	Oral
Cabergolina	0,3	4-7 días	Oral
No ergóticos			
Quinagolida	0,075	24 h	Oral

i.m.: vía intramuscular.

Hay cuadros patológicos que no cursan con hiperprolactinemia y que, sin embargo, mejoran al reducir los niveles normales de prolactina con agonistas dopaminérgicos. Entre ellos se encuentran algunas *amenorreas* que cursan con ciclos anovulatorios e insuficiencia lútea, así como ciertos cuadros clínicos benignos que afectan a la mama, en particular la enfermedad fibroquística. Con frecuencia existe en estos casos un desequilibrio funcional caracterizado por hiperestrogenismo relativo y deficiencia de progesterona; el papel que pueda desempeñar la prolactina en estos casos es dudoso, pero, a menudo, mejoran tras la administración de bromocriptina. En la *enfermedad fibroquística,* la dosis de bromocriptina es de 1,5-2,5 mg, tres veces al día. Para los casos de infertilidad, véase el apartado II, D. Para el tratamiento de la *acromegalia,* véase el apartado III, C, 4.

D. Terapia hormonal de la infertilidad

1. Infertilidad femenina

Descartada la infertilidad masculina y antes de plantearse el tratamiento de la infertilidad femenina, debe efectuarse una valoración clínica detallada de la mujer, ya que la terapia farmacológica solo está indicada en la anovulación debida a disfunción hipotálamo-hipofisaria o en la insuficiencia lútea. No se benefician de este tratamiento las mujeres con atrofia ovárica o aquellas que presentan problemas anatómicos en sus órganos genitales que impiden la formación o la nidación del huevo. La infertilidad debida a otras anomalías endocrinas demostrables (hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, prolactinoma) debe tratarse con su terapia específica. Este tipo de tratamiento solo puede plantearse si se puede valorar la existencia de ovulación (ecografía y laparoscopia) y de un cuerpo lúteo funcionante (biopsia endometrial y niveles de LH y progesterona). La terapia hormonal se basa en utilizar productos que, directa o indirectamente, estimulen o imiten la actividad gonadotropa y la actividad de las hormonas gonadales.

1.1. Incapacidad ovulatoria (anovulación)

a) Clomifeno. El clomifeno es el fármaco de elección para provocar la ovulación en pacientes anovulatorias con función hipofisaria intacta y buena secreción de estrógenos. Es ineficaz en pacientes con hipopituitarismo. El clomifeno es un antiestrógeno no esteroideo cuyo mecanismo de acción se explica en el capítulo 51, apartado III, 2. Al antagonizar receptores estrogénicos en el área hipotálamo-hipofisaria, provoca un aumento en las concentraciones de gonadotropinas de alrededor del 50%, que pone en marcha el normal funcionamiento del eje hipotálamo-ovárico.

La terapia se inicia con 50 mg al día por vía oral durante 5 días, comenzando entre el tercer y el quinto días después del inicio de la menstruación (si esta ocurre de forma espontánea), o después de una hemorragia ocasionada por la retirada de un progestágeno. Se valora si ha habido ovulación midiendo la temperatura basal y las concentraciones de progesterona. Si no hay datos que indiquen ovulación o si la fase lútea es inadecuada, la dosis se aumenta a 100 mg durante 5 días en el ciclo siguiente. Las dosis sucesivas pueden aumentarse hasta 200-250 mg/día. Se puede añadir hCG (10.000 UI por vía intramuscular alrededor de los días 14 o 15 del ciclo) para aumentar las tasas de ovulación. Esta pauta es útil en pacientes que desarrollan una foliculogénesis adecuada, pero son incapaces de producir un pico suficiente de LH. La ecografía ovárica permite saber cuál es el día adecuado para esta inyección (cuando el folículo principal tiene un diámetro de 18-20 mm). Una segunda inyección de 5.000 UI de hCG, 1 semana más tarde, puede estimular el mantenimiento del cuerpo lúteo. Con el clomifeno se pueden obtener tasas de ovulación del 80-90%, seguidas de embarazo en el 40-45% de los casos. No se recomienda dar más de seis ciclos ni debe administrarse a mujeres embarazadas (categoría X de la FDA). En cuanto a las reacciones adversas, véase el capítulo 51, apartado III, 2.

b) Gonadotropinas. Están indicadas para provocar la ovulación en mujeres que no ovulan por disfunción hipotálamo-hipofisaria, en pacientes con síndrome poliquístico que no responden al clomifeno y en aquellas que no son fértiles y no han respondido al clomifeno pese a que su ovulación es normal. El tratamiento con gonadotropinas debe hacerse bajo control de laboratorio y ecografía, ya que es necesario ajustarlo muy estrictamente en el tiempo a la respuesta hormonal y ovárica que se vaya ocasionando.

Se utiliza, en primer lugar, la FSH en dosis de 75 U/día a partir del segundo-quinto días después de una menstruación durante 10-15 días. Tras varios días de estimulación se miden los niveles de estradiol, que han de llegar a los 800-1.200 ng/L; si no lo hacen, se aumenta la dosis de FSH en incrementos de 37,5 a 75 IU/día; conviene analizar los ovarios cada 2 días por ecografía para evaluar la maduración del folículo. Para completar la maduración del folículo y provocar la ovulación, se administran 10.000 U de hCG que actúe como LH, pero, si la concentración de estradiol excede los 2.000 ng/L, no se debe administrar hCG y se repite el siguiente ciclo con una dosis menor de FSH, ya que hay riesgo de hiperestimulación ovárica con sus complicaciones antes descritas. A las 36 h de la administración de hCG se intenta la fertilización del huevo mediante el coito o la inseminación intrauterina.

Si la fase lútea resulta inferior a 14 días, se debe repetir 5.000 U de hCG, 5 días después de la primera dosis. La respuesta a las gonadotropinas es insatisfactoria en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. El empleo previo de agonistas de la GnRH puede ayudar en estas pacientes.

La inducción con gonadotropinas también se utiliza para estimular el ovario en combinación con la fertilización *in vitro;* en tales casos se emplean dosis mayores de FSH (225-300 IU/día) para conseguir varios ovocitos. Para impedir la elevación de LH y una luteinización prematura de los folículos ováricos, se administran las gonadotropinas con un agonista GnRH. También se puede recurrir a los antagonistas GnRH de acción inmediata, administrados a los 8-9 días de la última fase folicular.

El uso de **corifolitropina α** reduce a una el número de inyecciones de FSH necesarias durante los primeros días para promover la ovulación.

c) Inhibidores de la producción de prolactina. Algunos cuadros anovulatorios cursan con hiperprolactinemia, que, a su vez, inhibe la secreción de gonadotropinas; si está muy elevada (>100 μg/L), debe hacerse una exploración completa radiológica y endocrinológica de hipotálamo e hipófisis, para diagnosticar la causa; si el nivel está entre 20 y 100 μg/L, suele tratarse de una hiperprolactinemia funcional, sin causa orgánica demostrable, o de un microprolactinoma

En los pacientes con hiperprolactinemia se debe utilizar bromocriptina, 2,5 mg/día durante la primera semana, seguida de 5 mg/día (en dos dosis) durante la segunda; se reajusta la dosis hasta que los niveles de prolactina se normalicen. Si, a pesar de ello, no se normalizan la secreción hipofisaria de gonadotropinas y los ciclos, debe pasarse a tratamiento con clomifeno o con hMG sin interrumpir la bromocriptina. En caso de embarazo debe vigilarse cuidadosamente la evolución de los campos visuales y, si hay datos de expansión del tumor, se puede administrar bromocriptina, sin riesgos para el feto.

1.2. Insuficiencia lútea

En algunas mujeres, la correcta ovulación va seguida de una formación y un mantenimiento defectuosos del cuerpo lúteo, lo que hace insostenible el embarazo. En ocasiones cursa con hiperprolactinemia, en cuyo caso se debe utilizar bromocriptina, pero, si el nivel de prolactina es normal, la bromocriptina no suele ser eficaz y se debe tratar con clomifeno, administrado en la fase folicular del ciclo, ya que, cuanto mejor sea el desarrollo del folículo, mejor será el funcionamiento del cuerpo lúteo; suele bastar una dosis de clomifeno de 50 mg/día durante los días quinto a noveno del ciclo.

Puede ser eficaz la administración de gestágenos: 12,5 mg diarios de progesterona a partir del segundo día después de la ovulación, y que se mantienen hasta que se demuestra el embarazo o aparece la menstruación. Si fracasan estos tratamientos, se debe recurrir a la administración de hMG, en la forma antes señalada.

2. Infertilidad masculina

Las pautas farmacológicas que se indican a continuación están dirigidas exclusivamente a conseguir la actividad fértil del eyaculado; objetivo distinto, aunque no menos importante, es obtener un buen desarrollo de los caracteres sexuales y de la conducta sexual masculina, pero se puede conseguir lo segundo sin alcanzar lo primero. La base del tratamiento reside en un buen diagnóstico, y este requiere una evaluación endocrinológica correcta.

La **GnRH** es utilizable en hombres con fallo hipotalámico terciario e hipófisis normal. Deben administrarse dosis bajas y en régimen pulsátil; por ejemplo, 1-50 μg cada 90 min. Normaliza la secreción de testosterona, mejora la libido y la potencia, y normaliza la espermatogénesis y la eyaculación. Los agonistas hiperactivos de la GnRH no se deben emplear, porque ejercen también capacidad anticonceptiva en el varón y reducen la secreción de testosterona.

Las **gonadotropinas humanas** son útiles en el *hipogonadismo hipogonadotropo*. Aunque no hay un régimen de utilización normalizado, la administración conjunta de hMG y hCG proporciona el mejor sistema de maduración testicular. Se administra primero hCG, 5.000 U/semana para madurar las células de Leydig; después de 4-6 semanas, se añade hMG, 75 U dos o tres veces por semana por vía intramuscular. Una vez conseguida la espermatogénesis, se sigue con hCG sola. La duración del tratamiento puede ser de hasta 2 años o más; dependiendo del tipo de hipogonadotropismo, la frecuencia de éxitos varía entre el 100 y el 50%.

En las *oligozoospermias* no debidas a falta de gonadotropinas, la eficacia de estos fármacos es discutible.

III. Secreción con influencia sobre el crecimiento

A. Hormona del crecimiento (somatotropina, hGH)

1. Secreción y acciones fisiofarmacológicas

La GH es una proteína simple formada por 191 aminoácidos en una sola cadena que posee dos puentes disulfuro. Su estructura es parecida a la de la prolactina y, sobre todo, a la de la somatotropina coriónica de la placenta. La somatotropina humana (hGH) es diferente de la de otras especies, y su gen reside en el cromosoma 17. Los seres humanos no responden a la GH de otras especies, ya que sus receptores son específicos. En la actualidad solo se utiliza GH obtenida por métodos de recombinación genética.

Es importante conocer la interacción de la GH con su receptor, porque ayuda a comprender la actividad de los modernos antagonistas. Para ejercer sus efectos a nivel celular, una molécula de GH ha de unirse a dos receptores específicos idénticos localizados en la membrana celular (fig. 49-5 *A*). Cada molécula de GH tiene dos sitios de unión específicos a su receptor.

La GH inicialmente se une a un receptor de 620 aminoácidos a través del sitio 1 y luego se recluta el segundo receptor idéntico, con lo que se produce la dimerización receptorial y la formación del complejo trimolecular conformado por la GH y los dos receptores; así se realiza la subsiguiente activación celular (fig. 49-5). Los receptores pertenecen a la superfamilia de receptores de citocinas (v. cap. 3, apartado II, B, 2), que contienen un dominio extracelular al que se fija la hormona, una región transmembrana y un dominio intracelular que media la transducción de señales. Es así como se asocian dos moléculas JAK2, una tirosincinasa citoplásmica, y se inicia la cadena de reacciones que darán lugar a la síntesis de diversos mediadores intracelulares, incluida la IGF-1. El mismo receptor de GH puede ser translocado al núcleo y participar en la transcripción.

Sus acciones son de carácter anabólico y metabólico. La acción anabólica fundamental es estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos en la vida

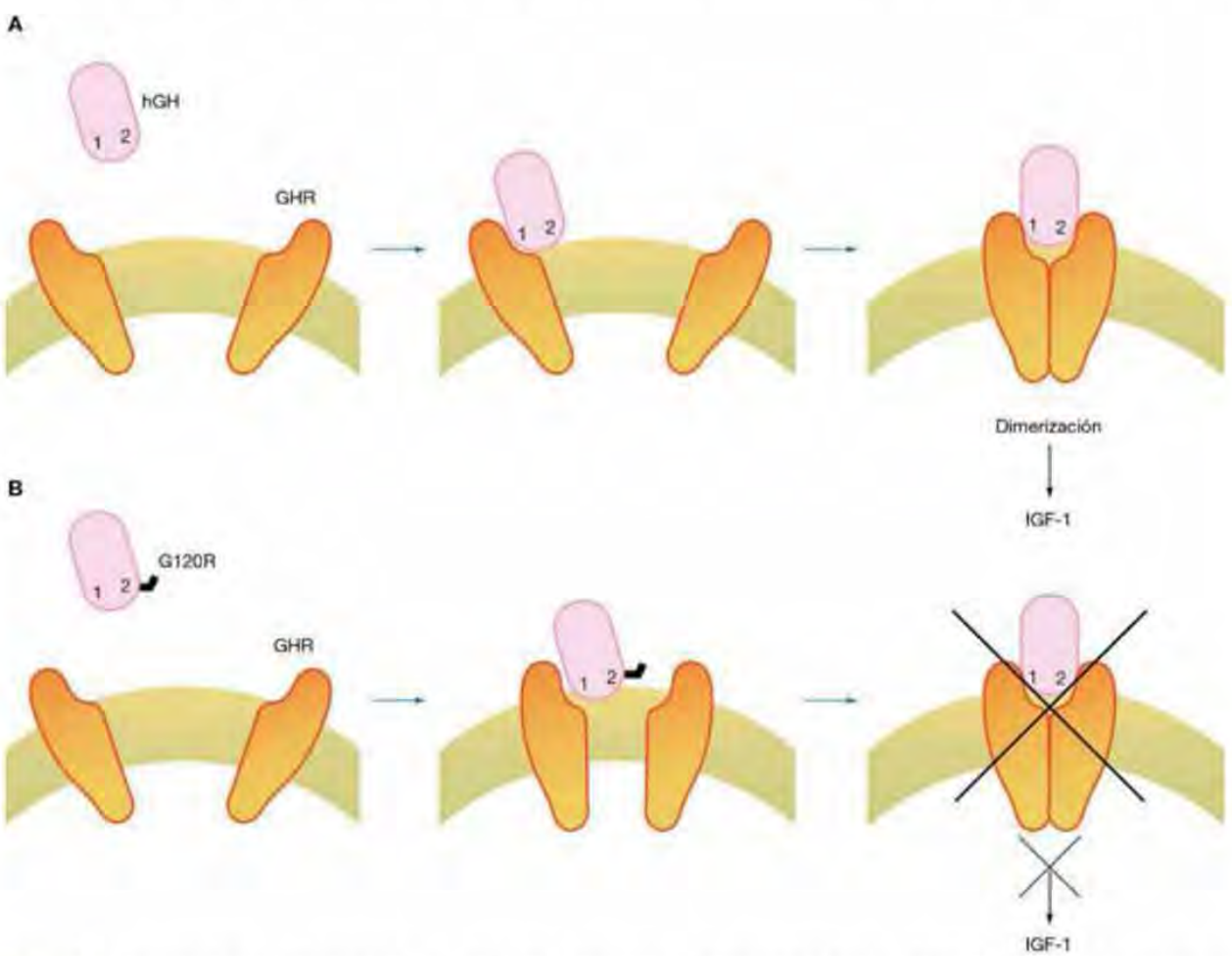


Figura 49-5 **A.** Esquema de la interacción de la GH con la pareja de sus receptores, a los que se fija mediante los sitios 1 y 2 de la molécula hormonal, provocando así la dimerización. **B.** La sustitución de un aminoácido en el sitio 2 de la GH impide su unión al segundo receptor y la consiguiente dimerización, con lo que se impide la acción de la hormona. IGF-1: *insulin-like growth factors-1*.

posnatal, no intrafetal. Para ello estimula la división celular y, por lo tanto, la síntesis de ADN y de proteínas en los diversos tejidos: óseo, adiposo, muscular, hígado, riñón, corazón, etc. Una vez cerradas las epífisis óseas, sigue promoviendo la mineralización del hueso. Se ha demostrado la acción estimulante de la GH sobre el crecimiento y la división celular de los tejidos, con capacidad para provocar la *diferenciación* celular del precondrocito en condrocito, de células preadiposas en adipocitos y de mioblastos en células musculares. Por otra parte, posee acción antiinsulínica en el hígado, tejido adiposo y músculo, en donde reduce la utilización de glucosa, aumenta la gluconeogénesis y la lipólisis. No modifica, sin embargo, el contenido ni la síntesis de ADN cerebral.

Buena parte de la acción por la que la GH estimula el crecimiento y el anabolismo en los tejidos es por vía indirecta, a través de la inducción del *factor de crecimiento tipo insulina (insulin-like growth factors, IGF-1)*. El IGF-I está relacionado estructuralmente con la insulina: contiene una región A y otra B, cuya homología con las correspondientes cadenas de insulina alcanza el 45%. A diferencia de la insulina, mantienen la cadena C y una zona D de extensión de la cadena A. (v. cap. 54). En el hígado se forma el 90% del IGF-1 circulante, y el resto en otros tejidos donde ejercen un efecto paracrino. La secreción es estable y lenta; su síntesis depende de varios factores, entre otros la concentración de GH, la cual es absolutamente indispensable para su formación. En el plasma, el IGF-1 está unido extensamente a proteínas que la protegen de pasar a los tejidos y ejercer allí sus acciones.

Algunas de sus acciones son similares a las de la insulina. Favorecen la entrada de glucosa en células grasas y musculares y estimulan la glucólisis, la síntesis de glucógeno y de proteínas, promueven la síntesis de lípidos e inhiben la lipólisis; pero su potencia es inferior a la de la insulina: 50-100 veces menor en el adipocito, 10-20 veces en el músculo sóleo, y entre tres y cinco veces en el músculo cardíaco. Tanto el IGF-I como el IGF-II pueden producir hipoglucemia, aunque es preciso administrar grandes cantidades para vencer la afinidad que muestran por las proteínas transportadoras. Su síntesis y liberación, sin embargo, no varían en relación con la glucemia, como es el caso de la insulina.

Pero, además de la acción insulínica, el IGF-1 estimula el crecimiento de muchas células, aumentando la producción de ADN y favoreciendo la duplicación celular, tanto *in vitro* como *in vivo*. Favorece también la diferenciación de células de origen mesodérmico: mioblastos, células eritroides y condroblastos. Personas de baja talla, como los pigmeos, se caracterizan por tener niveles normales de GH, pero niveles muy bajos de IGF-I; otras muestran mutaciones en la GH que impiden elaborar el IGF-1 necesario.

Los IGF actúan sobre receptores específicos situados en la membrana de diversas células (tetrámeros con actividad tirosincinasa); de esta interacción derivan sus efectos fundamentales, pero muestran también débil afinidad por los receptores insulínicos. La disponibilidad de IGF-I biosintético ha permitido utilizarlo en condiciones clínicas en las que la GH no puede ejercer su acción por diversos motivos (v. más adelante).

Los efectos metabólicos de la GH son variados. Son evidentes los balances positivos de nitrógeno, fósforo, calcio, potasio y magnesio, necesarios para los nuevos protoplasmas. Administrada a un paciente hipopituitario, provoca inicialmente una acción insulínica con hipoglucemia pasajera, favoreciendo así la penetración de glucosa y aminoácidos en las células; pero, posteriormente, la administración continuada de GH genera resistencia a la insulina.

La GH deriva la vía oxidativa de los aminoácidos hacia vías anabólicas y promueve la glucogénesis hepática y muscular; esta pérdida de energía oxidativa queda compensada por un aumento en la lipólisis y en la oxidación de ácidos grasos, lo que hace descender el cociente respiratorio y promover la cetogénesis. En los adipocitos, la GH activa la triglicérido lipasa. En el hepatocito, la activación de receptores GH promueve la integración de todos los procesos capaces de incrementar la síntesis de proteínas: transporte de aminoácidos, síntesis del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico y mensajero, y activación de enzimas que regulan la síntesis proteica.

2. Regulación de la secreción

La secreción de GH está regulada fisiológicamente mediante tres factores: uno inhibidor, ubicado en el hipotálamo, la **somatostatina**, y dos estimuladores, la **somatocrinina** o GHRH hipotalámica y la **grelina**, originada en el estómago (fig. 49-6). La secreción de GH es máxima durante la pubertad, para ir descendiendo lentamente con la edad; asimismo, la sensibilidad de la respuesta de GH a la somatocrinina es máxima en los hombres entre los 20 y los 30 años de edad.

La secreción de GH se ve modificada por estímulos externos, por ritmos endógenos de naturaleza neurógena y por la acción retroalimentadora de la propia GH. El ejercicio, el estrés físico y psicológico, la ingesta rica en proteínas, el descenso de glucosa después de una comida rica en hidratos de carbono, la hipoglucemia, el ayuno, las fases profundas del sueño (fases III y IV; v. cap. 27) son factores que estimulan la secreción de GH, probablemente mediante mecanismos que actúan sobre el hipotálamo. Los sistemas neuronales de somatostatina y somatocrinina reciben diversas aferencias encefálicas que pueden estar implicadas en respuestas emocionales que acompañan al estrés. La asociación del núcleo ventromedial con la GHRH y la liberación de GH tiene importancia en la regulación del metabolismo de la grasa y los hidratos de carbono, ya que el núcleo ventromedial contiene glucorreceptores capaces de influir sobre la secreción de insulina y la liberación de GH y de generar señales de saciedad del apetito. Esta región contiene, además, receptores insulínicos y de somatostatina y vías nerviosas

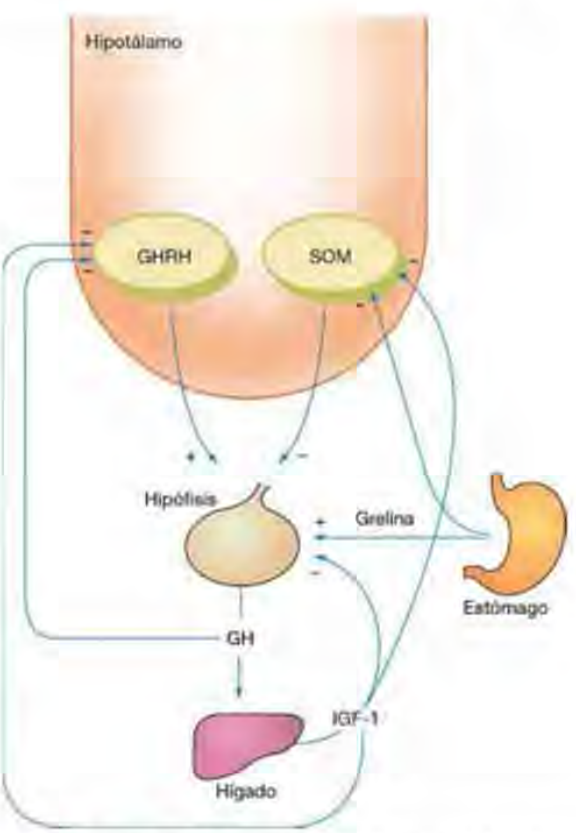


Figura 49-6 Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento. AC: acetilcolina; DA: dopamina; GH: hormona del crecimiento; GHRH: somatocrinina; NA: noradrenalina; SOM: somatostatina.

sensibles a la insulina, por lo que puede tener gran importancia para integrar la secreción de hormonas glucorreguladoras en relación con la ingesta.

Diversos sistemas neuroquímicos influyen sobre la secreción de GH mediante su acción hipotalámica. Se han propuesto varios modelos para explicar el resultado final de la acción de estos sistemas. Los sistemas colinérgico, noradrenérgico (α_2), dopaminérgico (D_2) y serotonérgico son excitadores. Desde un punto de vista práctico, es bien conocida la acción facilitadora de los fármacos noradrenérgicos (prueba de la clonidina) y dopaminérgicos sobre la secreción de GH, en condiciones normales, pero, en caso de tumores hipofisarios que provocan acromegalia, los agonistas dopaminérgicos inhiben la secreción de GH en el 50% de los pacientes. Esta aparente paradoja se explica porque las propias células tumorales poseen receptores dopaminérgicos cuya activación provoca inhibición de la liberación de GH.

La secreción de GH está, además, autorregulada por mecanismos de retroalimentación (v. fig. 49-6). La GH ejerce una acción inhibidora sobre la secreción de GH en el hipotálamo, por facilitar la acción de la somatostatina, y en la hipófisis; el IGF-1 inhibe preferentemente a nivel hipofisario y, secundariamente, hipotalámico. La acción de la somatostatina y la grelina se explicarán más adelante.

3. Características farmacocinéticas

Por vía i.m., la GH, en dosis habitualmente empleadas en clínica humana (2-4 U), produce una $C_{máx}$ en el intervalo acromegálico, a las 2-3 h de la inyección, con un retorno a los valores basales a las 20 h. Por vía s.c. produce un pico algo menor, más tardío y más prolongado, pero el área bajo la curva es similar por ambas vías; se prefiere la subcutánea, porque es más fácil de administrar y menos dolorosa. La $t_{1/2}$ de eliminación por vía i.v. es de 20 min, y por vía s.c. o i.m. de 2-4 h, pero la biológica se prolonga en 24 h.

4. Reacciones adversas

La GH puede producir resistencia a la insulina con hiperinsulinismo. No se ha demostrado que produzca diabetes mellitus en niños, ya que esta forma de diabetes es de origen autoinmunológico, pero aumenta las necesidades de insulina en niños diabéticos y rara vez puede desenmascarar una diabetes genéticamente condicionada en adultos, porque las dosis utilizadas son mucho menores. En una proporción muy pequeña aparecen anticuerpos, que pueden limitar la eficacia del fármaco. Durante el tratamiento puede producirse un hipotiroidismo, debido en parte a la elevación secundaria de somatostatina hipotalámica que inhibe la secreción endógena de TSH; es preciso corregir este hipotiroidismo, porque la reducción de los niveles de tiroxina limita la respuesta a la GH.

En ocasiones se han apreciado desplazamientos de la cabeza del fémur en niños con rápida aceleración de crecimiento. En niños con escoliosis se debe vigilar su evolución al administrar GH. El riesgo de aumento de incidencia de leucemia, si existe, es muy pequeño. Como medida preventiva, no se aconseja su uso en niños con déficit de GH secundario a tumores cerebrales. En niños, la GH rara vez produce ginecomastia, retención salina, con edema, síndrome del túnel carpiano o hipertensión intracraneal. Sin embargo, este efecto se ve sobre todo en adultos con dosis inapropiadamente altas para su edad, y se corrige al bajar la dosis. En el sitio de inyección se puede producir lipoatrofia y molestias locales. Además, la necesidad de una inyección diaria puede provocar problemas psicológicos, sobre todo en niños. En el síndrome de Prader-Willi puede incrementar el riesgo de muerte en determinadas circunstancias, especialmente en niños muy obesos o con problemas de obstrucción respiratoria.

5. Aplicaciones terapéuticas

La disponibilidad de GH por ingeniería genética ha ampliado las indicaciones de su uso. Existen unas indicaciones claramente establecidas, como la *talla corta por déficit de GH*, genética o adquirida, o por secreción de una GH biológicamente inactiva; trastornos en niñas asociados al síndrome de Turner; niños de talla actual corta que hayan nacido pequeños para su edad gestacional y que no hayan recuperado su velocidad de crecimiento; síndrome de Noonan y síndrome de Prader-Willi; insuficiencia renal en niños; y en adultos con déficit grave de GH. Está aprobado también su uso en pacientes con sida en fase de intenso desgaste. Su eficacia en el síndrome de Down es discutible.

Se emplea también en el tratamiento de grandes quemados para reactivar el metabolismo proteico y la cicatrización.

La GH se administra por vía subcutánea; se dispone de plumas inyectoras similares a las de la insulina, cuyo uso es muy cómodo. Se considera que 1 mg de GH pura equivale a 3 UI. En el *déficit de GH*, la dosis recomendada en niños es de 25-35 μg/kg/día o 0,7-1 mg/m²/día. Algunos autores sugieren aumentar la dosis al llegar la pubertad, pero este es un tema controvertido. En los primeros 6 meses, la aceleración de la velocidad de crecimiento es muy importante *(catch-up)* y luego se estabiliza a velocidades más altas que antes de iniciar el tratamiento, sin que se acelere en exceso la edad ósea. Los más jóvenes y con menor velocidad de crecimiento inicial responden mejor. La talla final que alcanzan los niños es mayor que la que predecían los parámetros auxológicos antes de comenzar el tratamiento y que la que alcanzan los no tratados. Para lograr un efecto adecuado de la GH es necesario asegurar una nutrición adecuada y una corrección de todas las posibles anomalías hormonales asociadas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, etc.). El tratamiento debe continuarse hasta que se hayan cerrado los cartílagos de crecimiento, aunque algunos aconsejan continuar más tiempo para asegurar el desarrollo de masa ósea.

En el *síndrome de Turner* y en la *insuficiencia renal crónica*, la dosis es de 45-50 μg/kg/día. En estos procesos, aunque hay aceleración del crecimiento a corto plazo, no está definitivamente demostrado que mejore la talla final. En el síndrome de Prader-Willi, la dosis es de 35 μg/kg/día, máxima de 2,7 mg/24 h.

En los *adultos con síndrome de deficiencia grave* de GH, las dosis recomendadas son considerablemente menores que en niños (0,15-0,3 mg/día), por el mayor riesgo de efectos secundarios. La dosis que se utilizará será la mínima con que se alcancen cifras adecuadas de IGF-1 y de IGFBP-3 (proteína transportadora de la IGF-1, cuyos niveles están regulados por la GH).

6. IGF-1: mecasermina

Es la preparación de IGF-1 obtenida por ADN recombinante. Se utiliza en situaciones en las que el déficit de crecimiento cursa con niveles normales de GH, pero hay deficiencia en la producción de IGF-1 secundaria a mutaciones en su gen productor, o en el de su receptor específico, o en los de los elementos que forman parte de las vías de señalización; también se utiliza en los casos en que se han desarrollado anticuerpos a la GH. Sus acciones son prácticamente equiparables a las de la GH: activa sus receptores específicos y, en menor grado, los insulínicos.

Se absorbe muy bien por vía s.c. En el plasma circula fuertemente unido a proteínas plasmáticas, en especial a sus proteínas transportadoras, entre las que destaca la IFGBP-3. Se metaboliza en el hígado y riñón y tiene una $t_{1/2}$ de unas 6 h. Puede ocasionar hipoglucemia por activación del receptor insulínico, por lo que debe administrarse un poco antes o después de la comida. Puede provocar hipertrofia del tejido linfoide. Otros efectos secundarios son similares a los de la GH. Se administra en niños en dosis inicial de 40-80 μg/kg/12 h, pudiendo llegar hasta los 120 μg/kg/12 h.

7. Antagonista de la GH: pegvisomant

Se ha comprobado que, si se sustituye la glicina de la posición 120 de la molécula de GH, localizada en el sitio de unión 2 de la GH (v. apartado III), por cualquier otro aminoácido, excepto la alanina, se inhibe la unión de la GH a su receptor. Si, además de esta modificación, se producen sustituciones en los aminoácidos del sitio de unión 1 que inducen aumento de la afinidad de la GH por el receptor de la GH,

se generan análogos de la GH que se comportan como antagonistas del receptor. Uno de estos antagonistas es la molécula B2036. Esta proteína recombinante difiere de la GH natural en ocho aminoácidos del sitio 1 que aumentan su afinidad por el receptor de la GH, pero la sustitución de la glicina 120 por arginina en el sitio 2 impide la dimerización del receptor, por lo que se impide la transducción de la señal (v. fig. 49-5 *B*). Si a la molécula B2036 se le une polietilenglicol, se prolonga su $t_{1/2}$ desde 11 min hasta más de 72 h y se reduce su capacidad antigénica. La molécula resultante de unir la B2036 con 4-5 moléculas de polietilenglicol se denomina **pegvisomant** y se utiliza por vía parenteral. El pegvisomant es, por tanto, un análogo de la GH que actúa como antagonista del receptor de la GH.

A dosis de 20 mg/día por vía subcutánea es capaz de reducir los niveles de IGF-1 y otros péptidos dependientes de la GH (IGFBP-3) a cifras normales en más del 90% de los pacientes con acromegalia. De hecho, en algunos de ellos los niveles incluso llegan a ser inferiores a lo normal, por lo que ha de reducirse la dosis. Con dosis de 40 mg/día, la respuesta se acerca al 100% de los pacientes. El bloqueo de los efectos del exceso de GH produce un beneficioso descenso en la glucemia e insulinemia, y una normalización del perfil lipídico. Se produce una mejoría clínica evidente en los síntomas derivados del exceso de efecto de la GH. Lógicamente, la GH en sangre se eleva probablemente en respuesta al descenso de la IGF-1, de manera que se estabiliza en cifras más altas, pero no aumenta progresivamente. Aparecen anticuerpos en el 20% de los casos, pero no se produce taquifilaxia. En estudios de 2 años se ha visto que el tamaño del adenoma secretor de GH no aumenta, pero se desconocen los efectos a largo plazo. Por todo ello deben hacerse estudios de imagen periódicos, para valorar la situación de la hipófisis. La tolerancia es buena en general, aunque en algunos pacientes se ha detectado elevación de las transaminasas hepáticas.

B. Factores liberadores de la GH

1. Somatocrinina (sermorrelina)

La somatocrinina u hormona liberadora de somatotropina (GHRH) es un polipéptido de 44 aminoácidos (v. fig. 49-1) cuya secuencia presenta marcada homología con los péptidos de la familia secretina-glucagón de péptidos intestinales. Se encuentra, sobre todo, en neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, las cuales proyectan a la eminencia media, donde terminan sobre los plexos capilares del sistema porta, pero la existencia de neuronas con GHRH se extiende también hacia otras áreas más laterales, anteriores y posteriores del hipotálamo, en particular al núcleo ventromedial. En las células somatotropas actúa sobre receptores tipo GPCR asociados a G_s y activa la adenilil ciclasa, que promueve la síntesis y secreción de GH. La secreción de somatocrinina es estimulada por los péptidos y fármacos opioides, y por el sistema α-adrenérgico. La somatostatina modula la respuesta de GH a la somatocrinina, de forma que, para que la secreción de GH sea máxima, es preciso que la de somatostatina esté en el nivel más bajo. Aunque su síntesis se llevó a cabo por ADN recombinante, en la actualidad no se utiliza con fines terapéuticos, solo diagnósticos.

2. Grelina

La grelina (de la unión de la raíz protoindoeuropea *«Ghre-»*, que significa crecimiento, y *«-relin»*, liberador) es un péptido de 28 aminoácidos cuyo residuo 3, la serina, está n-octanoilado. Esta modificación postranslacional del péptido es esencial para su actividad biológica y es el primer péptido natural que tiene estas características. Esta hormona se produce en su mayor parte en las células endocrinas X (también llamadas células similares a las A) del estómago, aunque también se produce en el páncreas, el riñón, el hígado, el hipotálamo, la placenta y células inmunes. En el hipotálamo activa un GPCR, pero solo genera liberación de GH si existe GHRH endógeno, es decir, un sistema hipotálamo-hipofisario intacto. La grelina, además de aumentar la secreción de GH, tiene potentes efectos estimulantes del apetito (orexígenos); de hecho, sus niveles aumentan con el ayuno e inducen sensación de hambre, y descienden tras la ingestión de alimentos, por lo que parece tener un importante papel en la regulación del equilibrio energético. Actúa sobre las neuronas hipotalámicas que liberan NPY (v. cap. 55, fig. 55-4).

La utilización terapéutica de la grelina se encuentra todavía en fase de investigación.

C. Somatostatina

La somatostatina o SST-14 es un tetradecapéptido procesado a partir de un precursor de 92 aminoácidos, de los que derivan dos péptidos activos: SST-28 y SST-14. La somatostatina tiene conformación cíclica debido a que posee puentes disulfuro (fig. 49-7), y se encuentra ampliamente distribuida dentro y fuera del SNC. Dentro de este, se halla preferentemente en el hipotálamo y el área preóptica: núcleos periventriculares, arqueado, premamilar ventral, ventromedial y eminencia media. En la médula espinal se encuentra en terminaciones sensoriales primarias, proveniente de células localizadas en los ganglios sensoriales. Fuera del sistema nervioso central (SNC) se halla en diversos ganglios y nervios vegetativos, en neuronas de la pared gastrointestinal y en las células D del páncreas.

1. Acciones fisiofarmacológicas

Es segregada en el hipotálamo de forma pulsátil y actúa sobre las células somatotrofas de manera inhibidora. Se han identificado cinco subtipos de receptores de la somatostatina (sst_1 a sst_5), que son GPCR asociados a proteínas $G_{i/o}$, con efecto inhibidor sobre la adenilil ciclasa. Además de disminuir los niveles de AMPc intracelular, activan canales de K^+ y fosfatasas que actúan sobre proteínas con tirosina fosforilada, lo que sugiere que pueden tener distintas funciones. Los sst_2 y sst_5 son los más importantes para la regulación de la secreción de GH.

En condiciones basales, prevalece la acción tónica frenadora de la somatostatina sobre la secreción de GH en la hipófisis, frente a la liberadora de la somatocrinina, pero, además, presenta otras acciones inhibidoras mediadas por sus diversos receptores; en la hipófisis inhibe la liberación de TSH por reducción de su respuesta a la TRH hipotalámica, y el adenoma de corticotrofina (ACTH), responsable de la enfermedad de Cushing, expresa receptores sst_5 cuya activación reduce la actividad de las células adenomatosas (v. más adelante). Fuera de la hipófisis, inhibe la liberación de insulina y de glucagón en el páncreas, tanto la basal como la estimulada por diversos factores, e inhibe la secreción de gastrina y de jugo gástrico, secretina, pepsina y péptido intestinal vasoactivo.

2. Análogos de la somatostatina

Administrada en forma exógena, la somatostatina tiene una duración de acción breve, con una $t_{1/2}$ de 1-3 min, lo que promovió la síntesis de análogos con $t_{1/2}$ más prolongada: los octapéptidos octreótido, lanreótido, vapreótido, y los hexapéptidos pasireótido, seglitida, etc. Todos ellos mantienen cuatro aminoácidos básicos que les confieren su especial actividad sobre los receptores sst.

2.1. Propiedades farmacológicas

El **octreótido** (v. fig. 49-7) es un derivado octapéptido cíclico de la somatostatina que contiene la parte de la hormona capaz de ejercer sus efectos sobre los receptores; sin embargo, la existencia de dos aminoácidos D, así como la modificación de los extremos amino y carboxiterminal, protegen al péptido de la destrucción por endo- y exopeptidasas. La afinidad de la octreótida es alta por los receptores de los tipos 2 y 5 (los más abundantes en la hipófisis), moderada



Figura 49-7 Estructura de corticotropina (ACTH), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), grelina, tirotropina (TRH), CRH, somatocrinina (GHRH), somatostatina y sus análogos sintéticos.

por el tipo 3 y nula por los tipos 1 y 4. Por esta razón es más eficaz para inhibir la secreción de GH que la de insulina, ya que en los islotes el receptor más abundante es el de tipo 3. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 80-100 min, con una duración de sus efectos de 6-8 h, lo que obliga a la administración al menos de tres dosis o al empleo de bombas de infusión continua. De modo similar a la bromocriptina, también se ha desarrollado un octreótido *LAR* incorporado a microesferas del polímero biodegradable poli-DL-láctido-coglicólido, cuyos efectos inhibidores de la GH duran 4 semanas.

El **lanreótido** es otro octapéptido cíclico análogo de la somatostatina (v. fig. 49-7). Su afinidad por los receptores de la somatostatina es similar a la del octreótido en todos los subtipos, excepto que es algo mayor para el subtipo 4 (pero claramente mucho menos que la somatostatina natural), de ahí que su potencia de inhibición de GH e insulina sea similar a la del octreótido, aunque es menos potente en la inhibición de glucagón. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 63-100 min. Al igual que con octreótido, existe una forma *LAR* de lanreótido incorporado al mismo tipo de microesferas, de administración quincenal. También se dispone de un preparado galénico de lanreótido, *autogel*, cuyo efecto inhibidor dura 4 semanas. El coste de estos tratamientos es muy elevado.

El **pasireótido** es un ciclohexapéptido que muestra afinidad por los receptores sst_5 presentes en las células del adenoma corticotropo, que es 40 veces superior a la del octreótido, por lo que su eficacia está siendo comprobada en la enfermedad de Cushing y en otros tumores neuroendocrinos.

2.2. Reacciones adversas

Los análogos de la somatostatina producen frecuentes efectos secundarios gastrointestinales: cólicos intestinales, enlentecimiento de la absorción y esteatorrea por malabsorción de grasas; aumentan la incidencia de colelitiasis al suprimir la secreción de colecistocinina y disminuir el flujo biliar, lo que favorece la producción de cálculos de colesterol. Rara vez ocasionan hepatitis tóxica. La inhibición de la secreción de insulina puede provocar hiperglucemia, pero en el caso de la acromegalia, el descenso de GH y glucagón compensa la reducción de la insulina, y el control de la glucemia tiende a mejorar. No se ha demostrado hipotiroidismo secundario a inhibición de la secreción de TSH por estos fármacos. Pueden provocar dolor local en el sitio de la inyección.

3. Aplicaciones terapéuticas

La somatostatina ya no se usa para reducir la acción irritante del jugo gástrico en las hemorragias del tubo digestivo alto (v. cap. 44).

Los análogos son capaces de inhibir la secreción de diferentes *tumores endocrinos* que contienen receptores sst. Así, inhiben la secreción y pueden disminuir el tamaño de diversos tumores hipofisarios (adenomas secretores de GH, de TSH, de gonadotropinas o con secreción mixta GH/PRL), tumores de estirpe neuroendocrina (vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas, PPomas, carcinoides, GHRHomas, carcinoma medular de tiroides, tumores con secreción ectópica de ACTH, etc.).

Los análogos están indicados en el tratamiento de la *acromegalia* si ha fracasado antes la cirugía, mientras se espera el efecto de la radioterapia, o si han fallado o no se pueden emplear ambas. Se investiga su utilidad como agente preoperatorio para facilitar la intervención.

El 70-90% de los adenomas secretores de GH tienen receptores sst y responden a los análogos. La dosis inicial de octreótido es de 100 μg por vía s.c. cada 8 h, que se puede aumentar hasta que se alcance una supresión adecuada de los niveles de GH y de IGF-I (la dosis máxima no suele superar los 600 μg/día). La dosis equivalente de octreótida LAR es de 20-30 mg por vía i.m. cada 4 semanas, y en el caso de lanreótida LAR, 30 mg por vía intramuscular cada 15 días, aunque el ritmo de administración debe variarse en función de los resultados hormonales. Los análogos no producen taquifilaxia. Aproximadamente, la mitad de los adenomas disminuyen de tamaño, aunque el descenso no es tan espectacular como el que consigue la bromocriptina con los prolactinomas. El efecto no es citolítico, sino que disminuye el tamaño celular, y el tumor vuelve a crecer a las pocas semanas de suspender el fármaco. Los análogos provocan una importante mejoría clínica de los síntomas derivados del exceso de GH (sudoración, hinchazón, rasgos faciales, etc.). La mejoría puede deberse, además, a la inhibición de la secreción de IGF-I en el hígado. Un efecto adicional, inexplicable por sus efectos sobre la GH, es el alivio inmediato

(en 1-2 min) de la cefalea que experimentan estos enfermos, sobre todo los que presentan tumores con expansión supraselar. Contra lo inicialmente propuesto, esta analgesia es independiente de los mecanismos opioides endógenos; puede deberse a la inhibición de la liberación de péptidos algógenos (p. ej., sustancia P). En algunos pacientes se puede desarrollar un cuadro de dependencia similar al de los opioides. Este efecto no solo ocurre en acromegálicos, ya que también se ha descrito alivio del dolor en pacientes con cáncer generalizado.

Los análogos mejoran clínicamente a los pacientes con *tumores gastrointestinales* al corregir las diversas hipersecreciones hormonales o por mecanismos directos en los órganos diana (inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, de jugos pancreáticos, de la contractilidad intestinal, etc.). En muchos de estos tumores, el crecimiento de clonas celulares sin receptores para somatostatina hace que el efecto de estos fármacos sea cada vez menor.

Tienen muchas otras aplicaciones con eficacia variada. Inhiben la secreción de insulina en niños con hipoglucemia por nesidioblastosis, pueden ser útiles para estabilizar las necesidades de insulina en diabéticos de tipo I con control inestable, disminuyen la hemorragia por varices esofágicas y pueden ser útiles en el tratamiento prolongado de la hipertensión portal, ya que reducen el flujo sanguíneo esplácnico y la presión venosa portal. Pueden desempeñar un papel en la prevención de pancreatitis tras manipulación pancreática, acelerar el cierre de las fístulas pancreáticas y enterocutáneas al disminuir las secreciones exocrinas, mejorar la diarrea secretora en pacientes con sida, ileostomías, síndrome del intestino corto, colitis por irradiación, y, al parecer, tienen un efecto inhibidor del crecimiento de determinados tumores. Finalmente, se ha utilizado el octreótido acoplado a DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) marcado con ^{111}In para obtener imágenes gammagráficas de diversos tumores que contienen receptores sst (tumores neuroendrocrinos, linfomas, carcinoma de mama, etc.).

4. Agonistas dopaminérgicos

En algunos casos de acromegalia se pueden emplear como tratamiento coadyuvante. Se requieren dosis elevadas de bromocriptina (de hasta 20 mg/día), pero no conviene aumentarlas más porque se toleran mal. La respuesta en la reducción de GH y del tamaño del tumor es moderada, pero se aprecia cierta mejoría clínica en casi el 70% de los pacientes. Algunos pacientes responden mejor a la asociación de bromocriptina y análogos de somatostatina que a cualquiera de ellos de forma aislada.

IV. Secreción con actividad tiroidea

1. Tirotropina (TSH) y hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La tirotropina (TSH) es sintetizada por las células tirotrofas de la hipófisis, localizadas preferentemente en el borde mucoide central de la glándula, en una cantidad total de 100-150 μg. La velocidad normal de secreción varía de 50 a 200 μg/día, pero puede aumentar a 1.000 μg/día en caso de hipotiroidismo. Pertenece a la familia de glucoproteínas: posee dos cadenas, α y β, de 89 y 112 aminoácidos, respectivamente, con el 16% de glúcidos (v. tabla 49-1). En la actualidad se utiliza la tirotropina α recombinante con fines diagnósticos.

La TRH fue la primera hormona hipotalámica químicamente identificada. Es un tripéptido (v. fig. 49-7) producido por neuronas hipotalámicas situadas principalmente en el núcleo paraventricular, pero la TRH es producida por neuronas localizadas en otras muchas áreas nerviosas: región preóptica del hipotálamo, glándula pineal, amígdala, corteza cerebral, sustancia gris periacueductal y médula espinal, pudiéndose detectar su presencia en las terminaciones nerviosas. Se localiza también en células de islotes pancreáticos, en diversas partes del tracto gastrointestinal. Puede comportarse, incluso, como cotransmisor con la sustancia P o con la serotonina. Solo se utiliza con fines diagnósticos.

V. Influencia sobre la secreción corticosuprarrenal

A. Corticotropina (ACTH)

En el capítulo 25 (v. fig. 25-11) se muestra la naturaleza de la proteína precursora de la ACTH, la preproopiomelanocortina (POMC), y la de los productos resultantes: la ACTH (39 aminoácidos), la β-lipotropina (β-LPH, 91 aminoácidos), y un glucopéptido aminoterminal de 78 aminoácidos. En las propias células adrenocorticotropas, la β-LPH origina β-endorfina (31 aminoácidos) y γ-LPH. Dentro de la molécula ACTH está la secuencia de α-MSH (13 aminoácidos), y dentro de la β-LPH está la secuencia de β-MSH (18 aminoácidos); ambas forman parte del grupo de melanocortinas descrito en el capítulo 25. La actividad biológica de la ACTH reside en los aminoácidos 1-24 de la porción N-terminal, el resto le confiere especificidad de especie (v. fig. 49-7); en la práctica se utiliza el preparado sintético 1-24, **tetracosáctido**. La hipófisis humana contiene unos 250 μg de ACTH; habitualmente, la glándula secreta unos 25 μg/día, si bien lo hace con un ritmo circadiano: máximo por la mañana y mínimo por la tarde.

Tanto la ACTH como las melanocortinas formadas a partir de la POMC interactúan con el grupo de receptores melanocortina (MC1-5R), que pertenecen a los GPCR. La ACTH y la α-MSH se fijan a MCR2; es ahí donde la ACTH actúa sobre las células de la corteza suprarrenal con una afinidad muy alta (constante de afinidad de 10^{12} M). En presencia de Ca^{2+}, el complejo formado activa el ciclo de fosfoinositoles y la adenilil ciclasa; la consiguiente fosforilación de proteínas origina: *a)* aumento de la esteroidogénesis, y *b)* estimulación de la síntesis de ARN y proteínas celulares, lo que representa un incremento en el tamaño y la actividad de la célula suprarrenal en su conjunto.

En la esteroidogénesis de la corteza suprarrenal, la ACTH es capaz de activar la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Pero son la angiotensina II y el K^+ extracelular los factores que estimulan más específicamente la síntesis de aldosterona en la zona glomerulosa mediante activación de CYP11B2 (aldosterona sintasa); en cambio, en la zona fasciculada, la ACTH activa CYP17 y CYP11B1 para formar glucocorticoides (v. fig. 52-1). Esta estimulación puede deberse al hecho de que la ACTH favorece la presencia del sustrato, el colesterol, por varios mecanismos; por ejemplo, facilitando la acción de la colesterol esterasa que origina colesterol libre (reacción cuya enzima es activada al fosforilarse) y estimulando la disponibilidad de colesterol mediante su captación a partir de las lipoproteínas plasmáticas.

La ACTH puede actuar sobre otros tejidos, aunque a concentraciones superiores que no son fisiológicas. Puede producir lipólisis en los adipocitos, estimular la captación de aminoácidos y glucosa en la célula muscular y aumentar la pigmentación de la piel en función de la secuencia de α-MSH que contiene su molécula, capaz de activar receptores MCR1 implicados en la melanogénesis.

La secreción de ACTH está regulada, en primer lugar, por el nivel de cortisol plasmático que actúa principalmente sobre la hipófisis, inhibiendo la actividad de la célula corticotropa, si bien puede inhibir también en el hipotálamo; en segundo lugar, por la acción de la hormona hipotalámica CRH, que, segregada en respuesta a diversos estímulos de carácter neurógeno (respuesta a hipoglucemia, dolor, ansiedad, estrés, etc.), estimula la liberación de la ACTH (fig. 49-8), y por la arginina-vasopresina que potencia la acción de la CRH mediante su acción sobre receptores V_{1b}.

Las ACTH natural (1-39) y sintética (1-24) no se pueden administrar por vía oral, porque son inactivadas en el tubo digestivo. Sus $t_{1/2}$ biológicas son de unos 20 min, y son captadas por los tejidos; una pequeña parte actúa en las suprarrenales y el resto es inactivado en el hígado y el riñón.

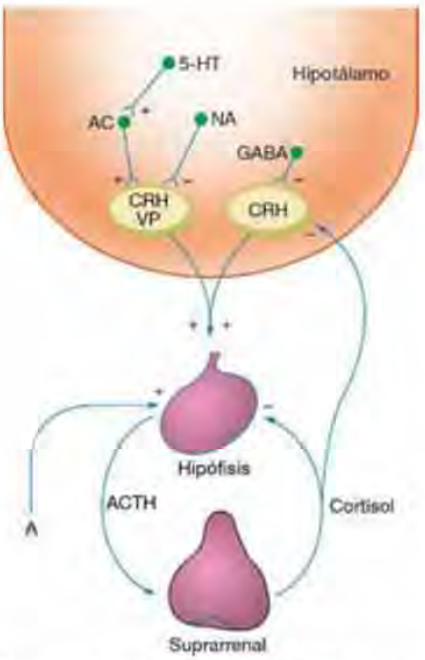


Figura 49-8 Regulación de la secreción de ACTH y corticoides. A: angiotensina; AC: acetilcolina; ACTH: corticotropina; CRH: corticoliberina; GABA: ácido γ-aminobutírico; 5-HT: serotonina; NA: noradrenalina; VP: vasopresina.

Las reacciones adversas se deben, en su mayor parte, a las acciones glucocorticoides y mineralocorticoides que pueden ocasionar cuando se administra en exceso (v. cap. 52). Por sí mismas pueden provocar reacciones alérgicas; el preparado sintético tetracosáctido las produce con menor frecuencia, pero a veces también se observan.

La ACTH se puede utilizar en muchas de las enfermedades en las que son útiles los glucocorticoides, si bien en conjunto estos presentan mayores ventajas (v. cap. 52). Existen formas de absorción lenta, tanto para la ACTH como para la sintética.

Se utiliza también como método diagnóstico para analizar el estado y la capacidad funcional de la corteza suprarrenal. La respuesta normal a la ACTH excluye la necesidad de una terapia diaria de mantenimiento con glucocorticoides, pero ello no predice la capacidad de respuesta al estrés, por lo que, en caso de duda, se deberán realizar otras pruebas funcionales al paciente, como la de la hipoglucemia, la de la metirapona o la del CRH. El aumento de 17-hidroxiprogesterona en respuesta a ACTH facilita el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.

B. Hormona liberadora de ACTH (CRH o CRF)

Es un polipéptido de 41 aminoácidos cuya secuencia es idéntica en la rata y en la especie humana (v. fig. 49-7). Pertenece a una familia de neuropéptidos descrita en el capítulo 25. La CRH se forma en neuronas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el núcleo periventricular de la región preóptica-hipotálamo anterior. Estas células proyectan y vierten su neurosecreción en la región de la eminencia media, desde donde, por el sistema porta, la CRH llega a la hipófisis anterior. Algunas neuronas proyectan también a la neurohipófisis. Tiene interés el hecho de que algunas neuronas del núcleo paraventricular al parecer sintetizan simultáneamente vasopresina, la cual actúa sinérgicamente con la CRH y potencia su capacidad de segregar ACTH (v. fig. 49-8). Pero, además, la CRH se encuentra en otros núcleos del SNC que no tienen función hipofisotropa: núcleo basal de la estría terminal, núcleo central de la amígdala, núcleo parabraquial, núcleo tegmental laterodorsal, células que rodean ciertos núcleos catecolaminérgicos del tronco, núcleos dorsomediales del tálamo e, incluso, neuronas de áreas corticales con apariencia de interneuronas. Las proyecciones desde todos estos núcleos son abundantes, tanto en dirección rostral como caudal, y aún no están definidas del todo, pero algunas terminan claramente en núcleos del tronco cerebral. En la médula espinal se han aislado neuronas con CRH en diversas láminas: I y II, V-VII y X. Existe también CRH en tejidos periféricos: en el páncreas, en células secretoras de glucagón y, dentro del epitelio del tracto gastrointestinal, en células de carácter secretor.

La liberación de CRH tiene carácter multifactorial en respuesta a diversos estímulos, pero destacan lógicamente los de carácter estresante, cuya finalidad es de incrementar la secreción de ACTH y glucocorticoides. A su vez, y como expresión de la autorregulación, los glucocorticoides inhiben, por una parte, la síntesis y liberación de CRH en el hipotálamo y, por la otra, inhiben la respuesta a la CRH en la hipófisis. La acetilcolina y la 5-HT estimulan la liberación de CRH, mientras que la noradrenalina y el GABA la inhiben (v. fig. 49-8).

La CRH activa intensamente la secreción de ACTH y otros productos derivados de la POMC presente en las células hipofisarias (melanotropinas y β-lipotropina, v. cap. 25), mediante activación de sus receptores MRF_1, que son GPCRs. Los receptores CRF se encuentran también en otras regiones del cerebro, del sistema simpático e, incluso, de la médula suprarrenal. Esto significa que la CRH no solo regula la secreción de ACTH, sino que también modifica directamente otras funciones en modo análogo a lo que se observa en la *respuesta al estrés;* de ahí que se considere la CRH elemento crítico en la expresión de dicha respuesta.

En efecto, la CRH estimula la actividad simpática, provocando hiperglucemia, aumento del consumo de O_2 y aumento del gasto cardíaco, reduce o suprime la secreción de LH, produciendo una disminución de la función reproductora y de la actividad sexual, deprime la función gastrointestinal, tanto en lo que se refiere a la reducción de la secreción gástrica como del apetito, estimula la actividad respiratoria y provoca cambios en la conducta, estimulando la actividad de vigilia y alerta, y facilitando el aprendizaje de tareas motivadas por estímulos de carácter positivo.

La ACTH se utiliza para valorar la capacidad de respuesta de las células corticotrofas (p. ej., en pacientes que han recibido corticoides o para diferenciar la etiología de un síndrome de Cushing).

Generalmente se prefiere utilizar los corticoides correspondientes en lugar de ACTH o tetracosáctido. Hay situaciones, sin embargo, en que la práctica ha reforzado el uso directo de ACTH (p. ej., algunas epilepsias).

BIBLIOGRAFÍA

Blethen S. Monitoring growth hormone treatment: safety considerations. Endocrinologist 1996;6:369-74.

Blithe DL. Applications for GnRH antagonists. Trends Endocrinol Metab 2001;12:238-40.

Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12: CD008990.

Bocon-Gibod L, Van der Meulen E, Persson BE. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. Ther Adv Urol 2011;3:127-40.

Carel JC, Léger J. Precocious puberty. N Eng J Med 2008;358:2366-77.

Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:18-22.

Colao A, Petersen S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 2012;366:914-24.

Collet-Solberg PF. Misra: The role of recombinant human insulin-like growth factor-1 in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metb 2008;93:10-8.

Drake WM, Parkinson C, Besser GM, Trainer PJ. Clinical use of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. Trends Endocr Metab 2001;12:408-13.

Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone agonist. A guide to use and selection. Drugs 1994;48:41-58.

Filicori M. Gonadotropin-releasing hormone analogs in ovulation induction: current status and perspectives. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2413-6.

Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11: CD008528.

Giustina A, Maziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev 2008;29:535-59.

Howard AD, Feighner SD. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science 1996;273:974-7.

Huet F, Bensignor C, Polak M, Carel JC. Results of early growth hormone treatment in children with hypopituitarism. Bull Acad Natl Med 2012;196:117-23.

Huirne JAF, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. Lancet 2000;1358:1793-803.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acetylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-61.

Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246-53.

Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors. Endocr Rev 2004;25:235-75.

Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. Annu Rev Med 1994;45:407-20.

Okada S, Kopchnick JJ. Biological effects of growth hormone and its antagonist. Trends Endocrinol Metab 2001;7:126-32.

Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13; 6: CD009577.

Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. Eur J Endocrinol 2007;156:75-82.

Shalet SM, Rahim A, Toogood AA. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. Trends Endocrinol Metab 1996;7:287-90.

Tan O, Carr BR, Beshay VE, Bukulmez O. The extrapituitary effects of GnRH antagonists and their potential clinical implications: a narrated review. Reprod Sci 2013;20:16-25.

Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. Int J Urol 2012;19:594-601.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904-9.

Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. Gastrointest Cancer Res 2012;5:161-8.

Capítulo 50

Hormonas neurohipofisarias. Fármacos antidiuréticos y acuaréticos. Farmacología uterina

J. Flórez y J.A. Amado

I. Estructuras neurohipofisarias

1. Estructura y biosíntesis de las hormonas neurohipofisarias

Las dos hormonas neurohipofisarias, **vasopresina** u **hormona antidiurética** (ADH) y **oxitocina**, son nonapéptidos con un peso molecular de cerca de 1.100. En ambas moléculas existe un puente disulfuro entre los residuos de cisteína de las posiciones 1 y 6, formando así una molécula de cistina que constituye un anillo de unos 20 átomos (fig. 50-1). En la especie humana, el aminoácido 8 de la vasopresina es la arginina, por lo que se denomina **arginina-vasopresina** o **argipresina** (AVP); en otras especies, el aminoácido 8 es la lisina: **lisina-vasopresina** o **lipresina** (LVP). La oxitocina mantiene la misma estructura general, pero el aminoácido 3 es la isoleucina, y el 8, la leucina.

Pese a su analogía, ambas hormonas se sintetizan de manera independiente, en células neurosecretoras diferentes y a partir de precursores distintos. Los precursores o preprohormonas son sintetizados en el retículo endoplásmico y posteriormente son procesados y vehiculados en gránulos; contienen un glucopéptido asociado al grupo $-NH_2$ inicial; está seguido por la secuencia de los nueve aminoácidos de la hormona activa, la secuencia de otro péptido de 92 a 95 aminoácidos denominado **neurofisina** y la secuencia peptídica terminal que concluye con el grupo –COOH. En los gránulos de los procesos terminales de las células neurosecretoras se produce la separación de la hormona y su neurofisina, siendo ambas liberadas por los estímulos específicos que provocan exocitosis dependiente de Ca^{2+}.

2. Localización y proyecciones de las células neurosecretoras

Las vías hipotálamo-hipofisarias nacen en los núcleos magnocelulares supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV), y terminan en su mayor parte en la hipófisis posterior (v. fig. 49-1) y una pequeña parte en el infundíbulo, y especialmente en la eminencia media. El tracto hipotálamo-neurohipofisario surte de hormonas a la hipófisis posterior, donde las vierte en la circulación, produciendo la acción propiamente hormonal. El tracto hipotálamo-infundibular puede ser la base estructural de la función liberadora sobre hormonas adenohipofisarias, como puede ser el caso de la vasopresina que facilita la liberación de la corticotropina (ACTH).

Pero, además de las proyecciones hipofisarias, tanto el NSO como el NPV proyectan abundantemente a otras estructuras nerviosas, distinguiéndose las proyecciones vasopresínicas y oxitocínicas. Existen aferencias oxitocínicas al hipocampo y, en concreto, a la amígdala, y a la médula espinal hasta los segmentos sacros más distales; en su recorrido, las vías conectan con numerosos núcleos de la sustancia gris mesencefálica, núcleos reticulares del tronco, núcleos del rafe, núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal del vago, etc. Dentro de la médula espinal, las terminaciones oxitocínicas se encuentran alrededor del epéndimo, en la sustancia gelatinosa (lámina II) y en los núcleos intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior. Las fibras vasopresínicas presentan una distribución más rica en las regiones rostrales del encéfalo: núcleo olfatorio, circunvoluciones cingular y recta, núcleo septal, hipocampo ventral, lámina medular externa, estría terminal y núcleos central y medial del complejo amigdalino; pueden llegar también a núcleos talámicos. En el tronco, conectan con el núcleo interpeduncular y otros núcleos, y en la médula se distribuyen principalmente en los núcleos intermediolaterales.

Existen otros grupos neuronales hipotalámicos que originan fibras vasopresínicas u oxitocínicas: el núcleo supraquiasmático (NSQ) y el área hipotalámica lateral (AHL). Desde el NSQ se aprecian proyecciones al *septum*, tálamo medio dorsal, núcleo lateral de la habénula, sustancia gris mesencefálica, hipocampo y amígdala. El AHL da origen a numerosas proyecciones mesencefálicas y espinales; dentro de la médula terminan en la lámina I, núcleos intermediolaterales donde se encuentran situadas neuronas preganglionares de naturaleza vegetativa simpática (segmentos toracolumbares) o parasimpática (región sacra).

A la vista de esta descripción, se comprende que la actividad biológica de la vasopresina y la oxitocina rebase con creces la función hormonal asociada a su denominación, ampliándose a otras funciones en el SNC.

II. Vasopresina y fármacos antidiuréticos

A. Vasopresina

1. Liberación y metabolismo de la vasopresina

La vasopresina es liberada a un ritmo de 150 mU por min/m^2 bajo estímulos osmóticos moderados. La concentración plasmática varía según el grado de hidratación: en individuos sanos hidratados, la concentración es de 1,8 pg/mL, pero puede aumentar en alto grado en caso de deshidratación. Los principales estímulos fisiológicos que favorecen la liberación de vasopresina son el aumento de la osmolaridad del plasma y la reducción del volumen extracelular. Por encima de los 200 mOsm/kg en el plasma, aumenta la secreción de la vasopresina en respuesta a la estimulación de osmorreceptores centrales (quizás el *organum vasculosum* de la lámina terminal y el órgano subfornical, estructuras paraventriculares que carecen de barrera hematoencefálica). La depleción de líquido extracelular estimula barorreceptores auriculares, aórticos y carotídeos. La respuesta es más sensible a los cambios osmóticos (1-2%) que a los volumétricos (5-10%), pero su intensidad es mucho mayor frente a los volumétricos que a los osmóticos.

Existen otros estímulos que modifican la secreción de la vasopresina, por acción directa o indirecta (previa modificación de la osmolaridad o el volumen): la hipoxia, el dolor, las náuseas y los vómitos. Algunos fármacos modifican

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

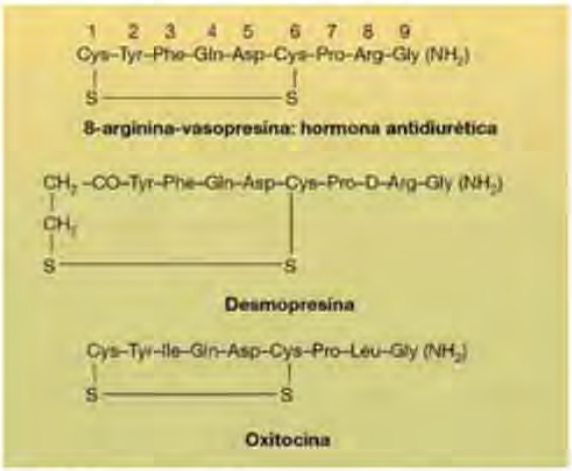


Figura 50-1 Estructura de las hormonas neurohipofisarias.

también la liberación de vasopresina; la incrementan la nicotina, los β-adrenérgicos, los anestésicos, la ciclofosfamida, el clofibrato, la carbamazepina y los barbitúricos; la disminuyen el alcohol, la fenitoína y los α-adrenérgicos; potencia la acción de la hormona la clorpropamida, mientras que el litio reduce la actividad renal de la hormona.

En el plasma, la vasopresina está en forma libre, lo que le permite un fácil acceso a los tejidos. Sufre hidrólisis en varios órganos: en el riñón, en el hígado y en el cerebro; la mitad se excreta por el riñón. Por todo ello, el aclaramiento es rápido y la semivida, de unos 30-40 min. Ciertas modificaciones en la molécula, que a continuación se citan, reducen la susceptibilidad metabólica y prolongan considerablemente la duración de la acción.

2. Receptores y análogos de la vasopresina

Tanto la vasopresina como la oxitocina ejercen acciones comunes, pero sus potencias son tan diferentes que demuestran la existencia de receptores distintos por los que muestran su propia y específica afinidad (tabla 50-1). La vasopresina activa receptores específicos V_1 y V_2. Hay dos subtipos de receptores V_1. El V_{1A} está localizado en los vasos, útero, miocardio, hepatocitos y plaquetas; su activación provoca vasoconstricción, contracciones uterinas, proliferación e hipertrofia celular, actividad glucogenolítica y agregación plaquetaria. El receptor V_{1B} está localizado en la hipófisis y es responsable de la liberación de ACTH. El receptor V_2 se localiza en las células del tubo colector del riñón y es responsable de la acción antidiurética al promover la reabsorción de agua libre. Todos ellos son GPCR con longitudes de 418 y 424 aminoácidos (V_{1A} y V_{1B}) y 371 aminoácidos (V_2) en la especie humana (v. cap. 3).

Los V_1 están asociados a $G_{\alpha q}$ y los receptores V_2 están asociados a $G_{\alpha s}$, cuya activación estimula la adenilil ciclasa con posterior activación de la PKA y fosforilación de proteínas, algunas de las cuales están relacionadas con la movilización y ubicación de la *acuoporina 2* en la membrana apical de las células principales del tubo colector del riñón (fig. 50-2). La acuoporina 2 es miembro de la familia de acuoporinas (antiguamente denominadas *channel forming integral protein* [CHIP]). De las nueve acuoporinas de mamífero que han sido clonadas, seis se encuentran en el riñón. Son moléculas tetraméricas organizadas para formar canales que facilitan el paso del agua a favor del gradiente osmótico. Por ello se encuentran localizadas en las membranas de células epiteliales que muestran grandes flujos de agua.

La **desmopresina** es un análogo de la vasopresina con desaminación de la cisteína en posición 1 y sustitución de la L-arginina por la forma D (v. fig. 50-1). Estas modificaciones incrementan la actividad antidiurética V_2 y reducen la actividad vasoconstrictora V_1 (v. tabla 50-1), y prolongan la duración de la acción por resistir mejor la hidrólisis. La **lipresina** tiene una potencia parecida a la de la vasopresina en los diversos receptores (v. tabla 50-1); un análogo suyo, la triglicil lipresina o **terlipresina**, es hidrolizado en el organismo y se convierte en lipresina. En España se ha dejado de comercializar la vasopresina (argipresina).

3. Acciones farmacológicas

3.1. Acción renal

La vasopresina actúa sobre los receptores V_2 situados en la superficie basolateral de las células principales del tubo colector de la nefrona (v. fig. 50-2). En razón del mecanismo contracorriente que establece un gradiente osmótico corticomedular (v. cap. 47), la orina que enfila el tubo colector es hipotónica o isotónica con respecto al plasma; si el epitelio del tubo colector es permeable, el agua pasará desde la luz al intersticio, en razón del gradiente osmótico (v. fig. 47-1). La hormona antidiurética es la que permeabiliza el epitelio tubular, porque, al activar la formación de AMPc y PKA, se modifican las acuoporinas 2 que abren los canales de agua, de forma que esta fluye con rapidez a través de la membrana celular a favor del gradiente luz-intersticio. La existencia de vasopresina es, pues, indispensable para la reabsorción tubular de agua; mediante esta acción asegura la tonicidad del medio extracelular.

Además de aumentar la permeabilidad del tubo colector al agua, la activación del receptor V_2 aumenta el transporte de ClNa a corto y largo plazo en el segmento grueso de la rama ascendente, por activación de la expresión del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, con lo cual aumenta el mecanismo de multiplicación contracorriente y la osmolaridad del intersticio medular y, consiguientemente, la reabsorción de agua.

3.2. Acción cardiovascular

Por su interacción con receptores V_{1A} situados en las células musculares lisas de los vasos, la vasopresina y sus análogos producen vasoconstricción generalizada en los territorios cutáneo, coronario y esplácnico, con elevación de la presión arterial. Como la afinidad

Tabla 50-1 Perfil de actividad de las hormonas neurohipofisarias y de sus derivados

	Actividad antidiurética (V_2)	Actividad vasopresora (V_1)	Actividad oxitócica	Actividad lactoeyectora
Desmopresina	1.200	0,4	1,5	0,4
Lipresina	260	270	10	60
Oxitocina	4	4	520	475
Vasopresina	323	369	14	70

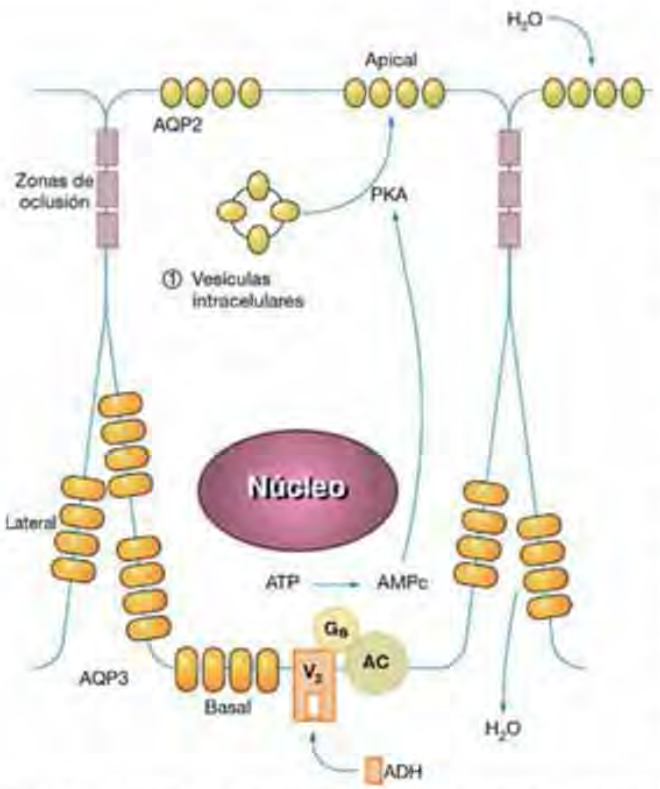


Figura 50-2 Acciones de las acuoporinas (AQP) 2 y 3 en las células principales del tubo colector renal. La hormona antidiurética (ADH) activa los receptores vasopresínicos (V2) asociados a la proteína Gs, con formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y activación de la enzima PKA. La fosforilación consiguiente promueve la exteriorización de los canales de agua AQP2 en la membrana apical, facilitando así la permeabilidad al agua. Las AQP3 se localizan selectivamente en la membrana basolateral. ATP: trifosfato de adenosina.

por estos receptores es inferior a la de los V_2, la vasopresina fisiológica circulante no participa en el tono vasomotor. Las acciones en el corazón son indirectas, debidas a la reducción del flujo coronario y a los cambios en el tono simpático y vagal.

La acción vasoconstrictora y vasopresora es utilizada en situaciones de *shock* hemorrágico, así como en hemorragias locales y, muy especialmente, en las producidas por varices esofágicas secundarias a hipertensión portal. En la actualidad se utiliza para estos casos la terlipresina, que provoca constricción esplácnica con disminución de la presión portal y reducción del flujo sanguíneo en la vena ácigos, que establece la comunicación con las dos venas cavas. La acción vasoconstrictora de la terlipresina es más prolongada que la de la vasopresina y puede administrarse de manera intermitente (cada 4 h).

3.3. Otras acciones

La vasopresina facilita la liberación de ACTH, aunque no tiene el papel fisiológico de la corticoliberina (v. cap. 49). A altas concentraciones puede estimular el miometrio, y de hecho está implicada en la patogenia de la dismenorrea. Puede incrementar la liberación del factor VIII y del factor von Willebrand de la coagulación en el endotelio vascular y, así, facilitar la coagulación.

En cuanto a la función que pueda cumplir en el SNC en los procesos de aprendizaje y memoria, en el envejecimiento, en el control del dolor, en diversas formas de conducta, así como sus interacciones con otros moduladores, no es posible presentar una visión concluyente y segura, por lo que se deberá recurrir a publicaciones más especializadas.

4. Características farmacocinéticas

La vasopresina se absorbe bien por vía transmucosa (nasal). En el plasma está en forma libre, lo que le permite un fácil acceso a los tejidos. Sufre hidrólisis y se elimina por el riñón. Su aclaramiento es rápido y la $t_{1/2}$ es de unos 40 min. La desmopresina resiste más tiempo la hidrólisis y su acción se prolonga hasta las 12 h. La terlipresina como tal tiene una $t_{1/2}$ corta, de 24 min, por la acción de peptidasas que desprenden el radical triglicilo y la convierten en lipresina; pero esta permanece varias horas y es la responsable del mantenimiento de la acción vasopresora y vasoconstrictora, que se prolonga en mayor grado que con la vasopresina.

5. Reacciones adversas e interacciones

Si la acción se prolonga y se produce una retención excesiva de agua, aparecerán síntomas de intoxicación hídrica e hiponatremia: fatiga, náuseas y confusión. A dosis altas o en pacientes con insuficiencia coronaria pueden provocar síntomas anginosos con alteraciones electrocardiográficas propias de la isquemia miocárdica. Dosis grandes también pueden incrementar la motilidad gastrointestinal y provocar náuseas, retortijones, diarrea y defecación. En mujeres pueden provocar molestias uterinas. El tanato puede producir reacciones alérgicas.

La desmopresina por vía nasal a grandes dosis puede ocasionar cefalea, náuseas, pequeños aumentos de presión arterial y congestión nasal.

Pueden incrementar la acción antidiurética de la vasopresina los fármacos clorpropamida, paracetamol e indometacina. La antagonizan, en cambio, el carbonato de litio y la demeclociclina; se sabe que el litio administrado crónicamente tiene capacidad de reducir la expresión de las acuoporinas 2; esta puede ser la causa de su acción antagónica sobre la vasopresina y de la producción de cuadros de diabetes insípida.

6. Aplicaciones terapéuticas

La *diabetes insípida* de origen central, idiopático, familiar o secundario a cualquier afectación responde particularmente bien a la vasopresina y derivados. Si la diabetes insípida es parcial, pueden bastar otros fármacos que faciliten la liberación o la acción de la vasopresina. La desmopresina intranasal tiene una acción que dura entre 6 y 20 h; inicialmente se administran dosis pequeñas, que se van aumentando en función de la respuesta. La dosis en adultos es de 0,1 mL de una solución de 0,1 mg/mL, dos veces al día, pero puede aumentarse hasta 0,4 mL/día en una sola dosis o en 2-3 dosis al día. En niños de 3 meses a 12 años se administran 0,05-0,3 mL/día en una o dos dosis. Por vía parenteral, la dosis de desmopresina es de 0,5-1 mL/día en dos dosis. Existe una forma oral de desmopresina, con dosificación de 0,1 y 0,2 mg, cuyos efectos corresponden a los de 5 y 10 µg de desmopresina nasal. Puede producir pequeños y pasajeros aumentos de SGOT.

La lipresina por vía nasal se administra mediante nebulizador: una nebulización en cada orificio nasal, tres o cuatro veces al día.

En la *enuresis nocturna*, para adultos y niños mayores de 5 años, se administra desmopresina por vía oral o nasal antes de acostarse.

En el tratamiento de las *hemorragias digestivas* provocadas por rotura de las *varices esofágicas* se emplea la terlipresina en dosis de 1-2 mg cada 4 h por vía intravenosa durante 24-48 h, y puede llegarse hasta 5 mg.

En la *hemofilia A* y en la *enfermedad de von Willebrand* se utiliza la desmopresina para mantener la hemostasia antes de una intervención quirúrgica en infusión intravenosa: 0,3 µg/kg diluido en 50-100 mL de suero salino durante 15 a 30 min.

En el *síndrome de secreción inapropiada de vasopresina*, el problema suele ser el exceso de secreción que puede ocurrir de forma ocasional, con hipotonicidad plasmática y su sintomatología correspondiente. El tratamiento exige restringir la ingesta de líquidos, diuréticos de asa y suero salino hipertónico. Para frenar la acción de la vasopresina en el riñón se utiliza el antibiótico demeclociclina y, si esta está contraindicada (paciente hepático), sales de litio. En el momento actual también se está estudiando la utilidad de los antagonistas del receptor de la vasopresina.

B. Otros fármacos antidiuréticos

Las **tiazidas**, a pesar de su acción diurética, reducen la poliuria en la *diabetes insípida de naturaleza nefrógena*, que por naturaleza es resistente a la hormona antidiurética. Se emplean junto con restricción de sodio; la moderada depleción de sodio promueve la resorción de sodio y agua en el túbulo proximal; la amilorida ejerce un efecto adicional al de la tiazida y evita la hipopotasemia. Se emplean las mismas dosis recomendadas para promover su acción diurética.

El **clofibrato** es un hipolipoproteinemiante que ejerce también acción antidiurética en las diabetes insípidas de origen central ligeras a moderadas, en las que 2 g de fármaco consiguen reducir la diuresis al 50%. Actúa a nivel central, facilitando la secreción de la hormona, por lo que es ineficaz en las de origen nefrógeno. La dosis es de 1,5-2 g/día en tres dosis; entre las reacciones adversas más comunes destacan las propias de la intolerancia gastrointestinal (v. cap. 55).

La **clorpropamida** es un hipoglucemiante oral (v. cap. 54). Sensibiliza la acción de la hormona antidiurética en el propio tubo colector; y facilita la liberación de la hormona a nivel central. En la dosis diaria de 250 mg reduce la diuresis acuosa al 50% y su acción se suma a la de las tiazidas o del clofibrato. Su principal inconveniente es la hipoglucemia. La dosis habitual es de 250-500 mg/día, pero puede reducirse si se asocia a otro producto.

C. Antagonistas del receptor V_2 de la vasopresina o agentes acuaréticos

El **tolvaptán** es una molécula no peptídica (fig. 50-3) que antagoniza selectivamente y con gran afinidad los receptores V_2. En consecuencia, incrementa la excreción de agua libre, sin aumentar la natriuresis o la kaliuresis, y, por tanto, aumenta la diuresis y reduce la osmolaridad urinaria, e incrementa la concentración de sodio plasmático. Se utiliza para revertir la hiponatremia euvolémica e hipervolémica, incluida la que puede aparecer en la insuficiencia cardíaca, la cirrosis y el síndrome de secreción inapropiada de ADH; no así en la hiponatremia hipovolémica. El efecto diurético se aprecia a las 2 h, alcanza el máximo a las 4-8 h y se prolonga por 24 h. Normaliza la natremia en 3 días.

Se administra por vía oral. La $C_{máx}$ se alcanza en 2-4 h. Se metaboliza intensamente por el CYP3A4, por lo que interactúa abundantemente con fármacos inductores e inhibidores de la enzima, y se une intensamente a proteínas.

La dosis inicial p.o. es de 15 mg, que puede aumentar si es necesario a 30 mg pasadas 24 h; la dosis máxima es de 60 mg cada 24 h. Los efectos adversos más frecuentes son la sed (el paciente ha de beber suficientemente), boca seca, astenia, náuseas, estreñimiento, hiperglucemia, polaquiuria y poliuria.

Reduce su actividad la rifampicina y carbamazepina, y la aumentan los antifúngicos azólicos, los macrólidos, los inhibidores de la proteasa y demás inhibidores de la CYP3A4.

El **conivaptán** es otro antagonista de V_2 menos selectivo, y solo utilizable por vía i.v. No está comercializado en España.

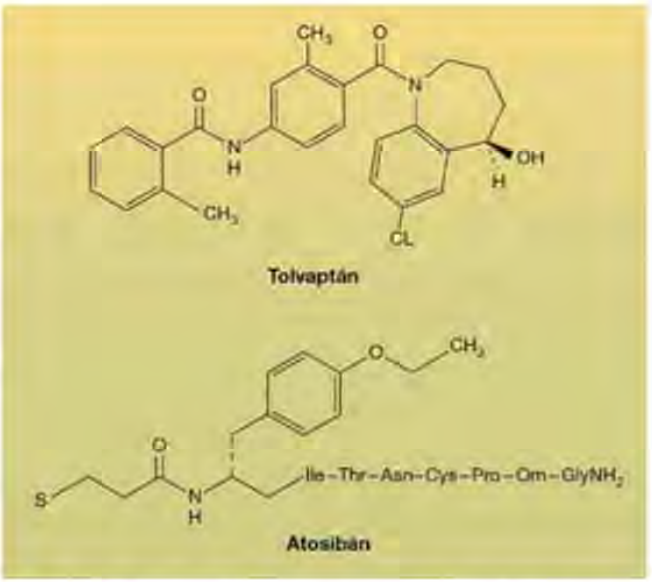


Figura 50-3 Estructuras de antagonista no peptídico de la vasopresina y antagonista peptídico de la oxitocina.

III. Farmacología de la motilidad uterina

A. Conceptos fundamentales

1. Excitabilidad y contractilidad uterinas

El útero posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar ondas de despolarización que se propagan y causan contracciones espontáneas. Esta actividad autónoma, sin embargo, está sometida a numerosas influencias: el sistema autónomo simpático y parasimpático, los mediadores sintetizados *in situ*, como las prostaglandinas, las hormonas oxitocina y las gonadales, y la actividad fetal y la de los órganos anejos, como la placenta y el amnios. Este complejo conjunto de influencias operan de manera diferente y cambiante según su momento específico de actividad. Su acción se ejerce, en su mayor parte, a través de los respectivos receptores situados en la pared de las células musculares lisas.

La contracción muscular uterina está precedida por una reducción del potencial de membrana sobre la que se superponen varios potenciales de espiga. Esta onda de excitación se propaga de una célula a otra, a favor de los abundantes contactos de baja resistencia que existen entre ellas (uniones de tipo *gap*). Existen áreas donde se inician estas ondas de despolarización comportándose como marcapasos. El Na^+ desempeña un papel evidente en la génesis de estas ondas, pero no es alterado por la tetrodotoxina, por lo que se descarta la existencia de canales de Na^+ dependientes de voltaje. La existencia de Ca^{2+} en el medio es indispensable para mantener la excitabilidad muscular, a pesar de lo cual son pocos los iones que penetran en la célula e insuficientes para provocar la contracción. Esta se debe a mecanismos de movilización interna de Ca^{2+} y a la consiguiente actuación de las cinasas de cadenas ligeras de miosina.

Entre las influencias señaladas destacan las actividades parasimpática y simpática que, aunque no son esenciales, modulan la actividad uterina. En el útero grávido humano, la acción α es activadora y la β_2 inhibidora, como se explicará más adelante. El número de receptores puede variar en condiciones fisiológicas y patológicas, así como la respuesta a su activación. Las prostaglandinas son poderosas activadoras de la contracción uterina, siendo sintetizadas abundantemente en el tejido amniótico durante el embarazo, pero también se forman en el miometrio y el endometrio, y pueden participar en la patogenia de los cuadros dismenorreicos.

La progesterona y el estradiol actúan de forma contrapuesta sobre la fibra lisa uterina. La progesterona es capaz de producir hiperpolarización de la membrana celular, limitando así la velocidad de propagación de la onda de despolarización, y de aumentar la fijación de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, con lo que reduce su disponibilidad en las proteínas contráctiles. Las fibras

musculares lisas del útero no embarazado tienen un potencial de membrana de −40 mV, mientras que durante el embarazo pasa a −60 mV; es posible que esa hiperpolarización se deba a la actividad predominante de la progesterona. Los estrógenos, por el contrario, promueven la excitabilidad de la fibra lisa, la aparición de contracciones espontáneas y la mayor sensibilidad del miometrio a la acción de sustancias estimulantes. El estradiol incrementa la síntesis de oxitocina, de modo que su nivel plasmático se eleva durante la fase folicular y alcanza el máximo al tiempo de la ovulación Así pues, la relación local estrógeno/gestágeno a lo largo del ciclo femenino y del embarazo constituye uno de los factores condicionantes de la actividad uterina.

2. Fisiología del parto

Convergen dos procesos que, aunque son independientes entre sí, se necesitan mutuamente para que los mecanismos del parto consigan el objetivo de expulsar el feto de manera adecuada el desarrollo de un aparato contráctil que opera de forma sincrónica bajo la acción de estímulos que se suceden con un ritmo creciente, y la maduración progresiva del cuello uterino, que favorece su apertura creciente hasta quedar completamente eliminado; esto significa una modificación profunda en la textura histológica del cuello.

Son factores determinantes:

a) *Oxitocina y vasopresina.* Aunque el parto se puede iniciar en mujeres que carecen de hipófisis, es bien conocido que la sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta extraordinariamente en las últimas semanas del embarazo y que en la fase del parto la fibra uterina responde con elevada sensibilidad a la oxitocina. Este aumento de sensibilidad puede deberse al incremento del número de receptores de oxitocina que se observa en las últimas semanas del embarazo. Pero, además, la propia estructura de la fibra lisa uterina y su distensión pueden ser responsables de una mayor capacidad de respuesta. Piénsese, por ejemplo, que la situación de las uniones de tipo *gap* entre las fibras, incluido el número de sus elementos de unión o «conexones», no es estática y fija, sino que puede variar en función de diversas influencias; el aumento de estos elementos implica una propagación de estímulos más rápida. Asimismo, la capacidad de la oxitocina para inhibir la fijación del Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico en la célula del miometrio aumenta 10.000 veces a lo largo del embarazo. También la vasopresina está implicada en la inducción y mantenimiento de las contracciones uterinas durante el parto y puede igualmente participar en la patogenia de la dismenorrea. Dadas las semejanzas entre vasopresina y oxitocina, y entre sus respectivos receptores, no es de extrañar que exista reactividad cruzada entre el receptor oxitocínico y el V_{1A}; de hecho, la oxitocina activa también el receptor V_{1A}.

b) *Prostaglandinas.* La respuesta del útero a las prostaglandinas no se modifica tan marcadamente como en el caso de la oxitocina, pero su influencia parece manifiesta por varias razones: la poderosa acción estimulante que poseen, la abundante síntesis que tiene lugar en el útero y en la membrana amniótica, síntesis que aumenta en las últimas semanas, y la capacidad de favorecer también la maduración del cuello. Por otra parte, la $PGF_{2\alpha}$ se encuentra estrechamente asociada a la oxitocina: en el estroma endometrial y en las células glandulares, la oxitocina promueve la secreción de $PGF_{2\alpha}$ y aumenta la expresión de su receptor.

c) *Relación estrógeno/gestágeno.* Su influencia depende de cómo alcance esta relación en las propias fibras musculares uterinas: las hormonas modifican, entre otras acciones, el número y la actividad de receptores con respecto a diversos mediadores, por ejemplo del sistema adrenérgico y de la oxitocina. Pero, además, afectan profundamente la actividad intracelular de las células hormonosensibles, entre las que destacan las propias células del miometrio. El aumento de estradiol que se produce al final del embarazo contribuye a aumentar el número de receptores oxitocínicos del miometrio antes del parto.

B. Oxitocina

1. Biosíntesis y liberación

Los procesos de síntesis y liberación de la oxitocina (v. fig. 50-1) y su correspondiente neurofisina se han descrito en el apartado I, 1. Su secreción es favorecida principalmente por estímulos sensitivos del cuello uterino, de la vagina y del pezón mamario. También la deshidratación puede facilitar su liberación, aunque la actividad antidiurética de la oxitocina es casi nula, como se aprecia en la tabla 50-1. Pero la oxitocina es también sintetizada localmente en el endometrio y en las membranas fetales, en donde estimula directamente la contracción uterina por actuar sobre sus receptores y por aumentar la síntesis de $PGF_{2\alpha}$.

Esta síntesis de oxitocina endometrial aumenta también bajo la acción del estrógeno durante la fase folicular del ciclo femenino y en la fase inmediatamente anterior al parto. Es de señalar que se crea un ambiente local hormonal parecido en el curso del proceso de reproducción asistida y transferencia de embriones, lo que puede contribuir a favorecer el rechazo del óvulo después de su implantación.

2. Acciones fisiofarmacológicas

2.1. Acción oxitócica

Ya se ha explicado el posible papel de la oxitocina en la actividad del útero no grávido y la respuesta en función del ambiente hormonal que lo controla. La sensibilidad del útero a la oxitocina aumenta de forma progresiva durante el embarazo, de forma paralela a su actividad espontánea, y es máxima en las fechas próximas al parto; aumenta simultáneamente el número de receptores de la oxitocina. La oxitocina actúa sobre receptores específicos, claramente diferenciados de los receptores de la vasopresina, si bien activa también receptores V_{1A}.

La oxitocina estimula la producción de potenciales espiga en las células miometriales, aumentando la frecuencia de descarga y el número de potenciales presentes en una descarga, así como su amplitud. En consecuencia, incrementa el ritmo y la intensidad de las contracciones, que suelen adoptar un patrón fisiológico de propagación desde el *fundus* hasta el cuello; si las dosis no son altas, las ondas de contracción están seguidas de relajación completa, de forma similar a como lo hacen las contracciones denominadas fisiológicas. Esto, sin embargo, no significa que haya simultánea y necesariamente una maduración del cuello, que puede no establecerse a pesar de que el útero responda plenamente a la acción de la hormona. A dosis altas, las contracciones se suceden con aumento del tono basal, sin que haya relajación plena entre dos contracciones.

2.2. Otros efectos

La oxitocina estimula de manera específica las células mioepiteliales que se hallan en las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria (v. tabla 50-1), favoreciendo así el paso de la leche desde los canales alveolares hasta los grandes senos. Esto aumenta la eficacia de la acción succionadora del lactante.

A dosis bajas carece de efectos vasculares, pero a dosis altas puede producir hipotensión arterial; igualmente, a dosis altas muestra cierta actividad antidiurética, que llega a ocasionar intoxicación hídrica, sobre todo si se acompaña de abundante infusión líquida.

En el SNC, la extensa distribución de la oxitocina hace suponer que cumple una función determinada. Los sistemas oxitocínicos intervienen abundantemente en conductas de carácter social, como el apego materno-filial y cuidado materno, afinidad y relación entre parejas, confianza, familiaridad, recuerdo y memoria; buena parte de estas actividades requieren la interacción con los sistemas dopaminérgicos de la satisfacción y premio.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía parenteral, nasal y bucal, pero la primera es la más usada, porque permite una dosificación mejor y más controlada. En la sangre se encuentra en forma libre, difunde con facilidad a

los tejidos y tiene una $t_{1/2}$ de 12-17 min. Se inactiva en el hígado y el riñón, pero existe una aminopeptidasa en el plasma, denominada oxitocinasa, cuya concentración aumenta durante el embarazo; quizá sea de origen placentario.

4. Reacciones adversas

Utilizada para inducción del parto a dosis moderadas, carece de efectos adversos, a menos que existan condiciones intrínsecas del útero que contraindiquen su administración. El uso irreflexivo de la oxitocina, sola o combinada con otros oxitócicos, puede producir hipertonía uterina, complicaciones fetales por alteraciones del riego fetal y rotura uterina. A grandes dosis puede causar intoxicación hídrica con convulsiones. El aumento de ictericia neonatal adjudicada al excesivo uso de oxitocina no parece que esté relacionado con la oxitocina en sí misma, sino con el aumento paralelo de la prematuridad.

Contraindicación relativa es la existencia de cicatrices uterinas por cesáreas previas, aunque una sola cesárea con sección baja no parece que aumente el riesgo de complicaciones en el embarazo siguiente; son contraindicaciones absolutas las distocias de diverso tipo.

5. Aplicaciones terapéuticas

Inducción del parto. Es el agente de elección cuando la inducción está realmente indicada. Se administra por infusión intravenosa en una solución de 10 mU/mL; se inicia a la velocidad de 0,5 mU/min y se aumenta progresivamente a razón de 1-2 mU cada 30-40 min. La dosis se incrementa hasta obtener la máxima respuesta uterina (3-4 contracciones similares a las del parto normal en 1 min), sin que haya signos de sufrimiento fetal. En la mayoría de los casos, esta se consigue con la dosis de 5 mU/min. Conforme avanza el parto, se va reduciendo la dosis. Para vencer la *atonía posparto* y prevenir la hemorragia, se emplean 20-40 mU/mL en solución glucosalina a la velocidad de 40 mU/min. Por vía intramuscular se administran 3-10 U. Por vía nasal, para favorecer la *eyección de leche,* está indicada una nebulización 2-3 min antes de dar de mamar.

C. Prostaglandinas

En el capítulo 21 se exponen las propiedades generales de las prostaglandinas. Con fines oxitócicos se emplean en España la **dinoprostona,** o **prostaglandina E_2,** y el **misoprostol** (análogo sintético de la PGE_1). En otros países se emplean también el **dinoprost** ($PGF_{2\alpha}$) y su derivado sintético, el **carboprost,** y el **gemeprost** y la **sulprostona** (análogos sintéticos de la PGE_1 y PGE_2, respectivamente).

1. Acciones farmacológicas y formas de utilización

En comparación con la actividad de la oxitocina, las prostaglandinas se caracterizan por aumentar las contracciones uterinas en los primeros meses del embarazo, cuando el útero aún es resistente a la oxitocina, sobre todo en el segundo trimestre. En las primeras semanas del embarazo, las dosis requeridas son elevadas y pueden ocasionar reacciones adversas inaceptables. La $PGF_{2\alpha}$ se comporta como un estimulante uterino más constante que la PGE_2, tanto en el útero grávido como en el no grávido. Su acción se suma a la de la oxitocina, porque ambas actúan sobre receptores diferentes.

Las prostaglandinas favorecen, además, la maduración del cuello uterino, ablandándolo y dilatándolo por alterar la estructura del colágeno. Por eso se pueden emplear en forma de gel administrado en forma extraamniótica, intracervical o intravaginal (pesario) en la fase previa a la inducción; con ello se ha reducido el número de cesáreas. Pero no se descarta la posibilidad de que, al mismo tiempo, inicien la inducción del parto con el consiguiente riesgo de sufrimiento fetal. Por esta razón, la parturienta sometida a maduración del cuello debe estar bajo vigilancia.

La dinoprostona se puede administrar por diversas vías: oral, intrauterina, endocervical, vaginal y parenteral. La utilización de estas vías, la dosis y la frecuencia de administración depende de las indicaciones (v. cap. 21): preparación cervical previa a la inducción del parto (infusión extraamniótica o aplicación vaginal en forma de gel, pesario, tableta vaginal), inducción y facilitación del parto (0,5-1 mg oral cada hora), control de hemorragia posparto (infusión intravenosa), evacuación de mola hidatidiforme y de feto muerto (administración de pesarios y geles vaginales), inducción de aborto en el segundo trimestre (en aplicación extraamniótica o intraamniótica, con oxitocina o sin ella o con soluciones hipertónicas) y preparación del cuello para provocar aborto por aspiración en el primer trimestre (administración vaginal). El misoprostol se administra como comprimidos vaginales.

2. Reacciones adversas

La administración inadvertida de dosis altas en el territorio vascular produce hipotensión grave y colapso. La hiperestimulación uterina puede causar rotura uterina (de acuerdo también con las características de la intervención que se practique) y muerte fetal. Pueden producir dolor uterino, alteraciones fetales, náuseas, vómitos, diarrea, temblores, cefalea y mareos, de intensidad relacionada con la dosis y las posibilidades de absorción sistémica, y broncoconstricción.

D. Alcaloides ergóticos

1. Estructura química

La **ergonovina** y su derivado sintético **metilergometrina (metilergonovina)** son derivados amídicos de los alcaloides del cornezuelo de centeno (v. cap. 17, apartado I, B, 3) que se caracterizan por tener muy escasa actividad de bloqueo α-adrenérgico y poderosa actividad estimulante de la musculatura lisa.

2. Acciones farmacológicas

Destaca la estimulación de la fibra lisa uterina, en mayor grado que el resto de alcaloides ergóticos, y de otras fibras lisas, como las vasculares o de la pared gastrointestinal, puesto que son agonistas parciales de los α-adrenoceptores. Su afinidad por receptores dopaminérgicos y serotonérgicos es escasa, mostrando manifestaciones variables de agonismo parcial y de antagonismo. Pueden producir vómito, en menor grado que la bromocriptina.

En el útero, la metilergometrina produce contracciones intensas e irregulares, con aumento del tono basal tanto en el útero inmaduro como en el grávido, aunque este es más sensible. Debido a este tipo de respuesta, que puede ser contraproducente para la buena dinámica del parto y para la vida del feto, solo se debe usar cuando el feto ha iniciado su expulsión.

En general, la acción vasoconstrictora es débil, pero puede ser suficiente para desencadenar espasmos en regiones hipersensibles, por ejemplo, el territorio coronario. Puede potenciar la acción vasoconstrictora de los triptanos.

3. Características farmacocinéticas

La metilergometrina se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 60-90 min. El aumento de actividad uterina se aprecia ya a los 10 min de una dosis oral de 0,2 mg administrada después del parto o antes si es por vía intravenosa o intramuscular. La $t_{1/2}$ es de 0,5-2 h. Es metabolizada por CYP3A4, por lo que pueden originarse interacciones con otros fármacos que utilizan esa enzima.

4. Reacciones adversas

Aparte del lógico dolor uterino a causa de la contracción, pueden producir vasoespasmo en diversos territorios vasculares incluidas las coronarias, náuseas y vómitos, e hipertensión; el efecto es mayor por vía intravenosa que por vía intramuscular u oral.

5. Aplicaciones terapéuticas

No se deben emplear para inducir el parto sino para incrementar la contracción uterina y evitar el útero atónico y las hemorragias; se administra metilergometrina en dosis de 0,2-0,3 mg por vía intramuscular, o por vía intravenosa si es precisa una acción muy rápida. Si la involución uterina de los primeros días y semanas después del parto es muy lenta, se administra por vía oral, 0,2-0,4 mg 2-4 veces al día durante 2-7 días.

E. Relajantes uterinos

1. Definición y objetivos

Son fármacos que deprimen las contracciones uterinas espontáneas. Se emplean para tratar el parto prematuro con el objetivo de que el feto madure lo suficiente para asegurar su supervivencia, o para que la demora temporal del parto permita la utilización y acción de los fármacos corticoides en la madre de manera que puedan incrementar la síntesis del surfactante pulmonar y la maduración del pulmón fetal (v. cap. 42).

El beneficio inicial de la terapia esteroidea se consigue unas 18 h después de la primera dosis, y el máximo se alcanza a las 48 h; por tanto, aun cuando el efecto tocolítico dure poco tiempo, puede resultar suficiente como para que el corticoide consiga su eficacia. Otra consecuencia beneficiosa es la de dar tiempo para trasladar a la madre a un centro con unidades de vigilancia. Una vez diagnosticado el parto prematuro deben sopesarse los riesgos y beneficios de la inhibición del parto frente a los que entraña permitir que el parto avance. Los riesgos de inhibir el parto son los propios del fármaco empleado para inhibirlo y los derivados de mantener el feto en el útero, en circunstancias en que sería más conveniente que saliera (corioamnionitis, *abruptio placentae*, hemorragia incoercible, muerte fetal, enfermedad grave materna y sufrimiento fetal). Los riesgos de no inhibir el parto suelen considerarse más graves que los de inhibirlo, sobre todo si la edad de gestación es menor de 34-36 semanas y las membranas no están rotas; una vez rotas, es preferible proceder a la expulsión. Hay que evitar el tratamiento prolongado, puesto que los riesgos para la madre aumentan a partir de las 48 h y no hay pruebas de que la prolongación del tratamiento tenga ningún beneficio. En consecuencia, en la actualidad no se recomienda el tratamiento de mantenimiento.

2. Estimulantes β_2-adrenérgicos

El fármaco más empleado es la **ritodrina**, aunque otros, como la **terbutalina** y el **salbutamol**, actúan de la misma forma.

2.1. Acciones farmacológicas

En el útero grávido, los estimulantes β_2 inhiben la contracción uterina, tanto la espontánea como la provocada por diversos estímulos, de manera dosis dependiente; pero su intensidad resulta limitada por otros efectos β_2 generados en el lecho vascular (vasodilatación que hace reducir la resistencia periférica y la presión diastólica; v. cap. 16). Puesto que la selectividad β_2 es solo relativa, estimulan también la frecuencia cardíaca entre 10 y 40 pulsaciones por minuto y elevan el volumen minuto. Por este motivo, según la dosis, aparecen en la madre taquicardia, reducción de la presión diastólica sin modificación de la sistólica y aumento de la presión diferencial. En ocasiones han aparecido signos congestivos pulmonares (edema pulmonar), a lo que contribuye el exceso de líquido introducido en la infusión. Puesto que los fármacos pasan al feto, puede aparecer taquicardia fetal. Producen otros efectos β de naturaleza metabólica: hiperglucemia moderada con aumento de insulina y ácidos grasos, e hipopotasemia. Puede aparecer también temblor.

Todos los productos se absorben por vía oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 y el 80%, y una semivida que varía entre 3 y 7 h. La ritodrina tiene baja biodisponibilidad por vía oral y se metaboliza por conjugación en el hígado.

2.2. Reacciones adversas y contraindicaciones

Las reacciones son las expuestas en el epígrafe anterior: palpitaciones, arritmias, temblor, opresión precordial, disnea, aumento de glucemia e hipopotasemia. Hay riesgo de edema pulmonar. El aumento del trabajo cardíaco puede ser contraproducente en madres con insuficiencia coronaria. Son contraindicaciones, pues, la enfermedad cardíaca, el hipertiroidismo, la hipertensión no controlada, la diabetes no controlada y la hipovolemia.

2.3. Indicaciones y dosificación

Las indicaciones son impuestas por el mes de gestación, el peligro de inmadurez fetal y la relación entre riesgo y beneficio, como se ha indicado anteriormente. La eficacia se valora en función de los días y semanas que se consigue prolongar el embarazo.

Lo más frecuente es iniciar la aplicación por vía i.v. a dosis que se van aumentando paulatinamente en 1 o 2 h, manteniendo la máxima posible en función de la eficacia inhibidora del útero y de las reacciones adversas que puede ocasionar; una vez conseguido el efecto deseado, se reduce la dosis, pero se mantiene la infusión en las primeras 24 h; 30 min antes de suspender la infusión se inicia la administración oral con las dosis y los intervalos señalados en la tabla 50-2.

3. Antagonistas de receptores oxitocínicos

El **atosibán** es un derivado peptídico antagonista específico de los receptores oxitocínicos, aunque muestra también alta afinidad por los receptores V_{1A}, por lo que debe ser considerado como antagonista de acción mixta. Como la activación de receptores V_{1A} provoca también contracción uterina, la acción antagonista mixta del atosibán redunda en una más completa acción uterolítica. Su acción se inicia rápidamente y produce una reducción de las contracciones uterinas que dura al menos 12 h.

Por vía parenteral, la $t_{1/2}$ es de 1,7 h, se administra en infusión intravenosa y su principal metabolito (M_1) es activo. Atraviesa la barrera placentaria, pasa a la leche y se elimina escasamente por orina. Se administra en infusión con un bolo inicial de 6,75 mg durante 1 min, seguido de perfusión de 18 mg/h durante 3 h y luego 6 mg/h hasta 45 h; la duración máxima del tratamiento es de 48 h.

Puede producir náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, cefalea, mareos, sofocos, hiperglucemia; y más raramente prurito y reacciones de hipersensibilidad. Preocupa la asociación que puede haber entre el atosibán y el nacimiento de niños con bajo peso.

Tabla 50-2 Dosificación de β-adrenérgicos como inhibidores uterinos

	Dosis inicial (infusión i.v.)	Dosis de mantenimiento (oral)
Fenoterol	1 μg/min, aumentar hasta 6 μg/min, mantener durante 6 h y reducir durante otras 6 h	5-7 μg cada 4 h
Ritodrina	100 μg/min, aumentar hasta 350 μg/min y continuar durante 12 h	10 mg cada 2 h durante 24 h, después, cada 4-6 h
Salbutamol	1,8 μg/min, aumentar hasta 43 μg/min y mantener 12-24 h	2-4 μg cada 6-8 h
Terbutalina	10 μg/min, aumentar hasta 25 μg/min durante 8 h; 250 μg s.c. cada 4 h durante 3 días	15 μg al día

i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea.

Dado el papel que el aumento de las contracciones uterinas puede ejercer como factor de rechazo del óvulo implantado en la técnica de reproducción asistida, se ha ensayado la utilización del atosibán previa a la implantación; los primeros ensayos clínicos han mostrado reducción del rechazo y aumento de la tasa de embarazos a término. Carece de acción embriotóxica.

Otros fármacos en estudio son el **relcovaptán,** con afinidad por receptores oxitocínicos y V_{1A}, y el **barusibán,** con afinidad por los oxitocínicos 300 veces mayor que por los V_{1A} y una $t_{1/2}$ de eliminación y duración del efecto superiores a las del atosibán.

4. Sulfato de magnesio

Su utilización como agente uterolítico ha quedado postergada e incluso proscrita en algunos países. Sin embargo, el sulfato de magnesio sigue siendo recomendado como fármaco de elección en la prevención de la preeclampsia y la eclampsia, por su eficacia y tolerabilidad tanto para la madre como para el feto, incluso por delante de otros agentes antihipertensores y anticonvulsivantes.

Su acción es multifactorial, ya que interfiere la transmisión nerviosa y la actividad contráctil. Produce dilatación de los vasos sanguíneos, tanto cerebrales, impidiendo la isquemia cerebral, como de la circulación periférica, reduciendo la presión arterial. En la transmisión nerviosa, bloquea la entrada de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas, con lo que impide la transmisión interneuronal y la neuromuscular, tanto en músculo liso como esquelético. Llega incluso a bloquear la entrada de Ca^{2+} en las fibras musculares. Su exceso interfiere la transmisión mediada por receptores de NMDA. En consecuencia, afecta la transmisión interneuronal, la conducción intracardíaca y la contracción del músculo liso (p. ej., arteriolas, útero) y esquelético (p. ej., músculos respiratorios).

El magnesio por vía oral (con fines antiácidos y laxantes) se absorbe un tercio de la dosis ingerida y se elimina por vía renal; el resto se elimina por heces. Por vía parenteral (para el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia) se elimina por el riñón, de modo que la hipofunción renal facilita su acumulación hasta alcanzar niveles tóxicos y obliga a reducir la dosis. Pasa las barreras hematoencefálica y placentaria.

Los signos más precoces de toxicidad son la reducción y pérdida de reflejos tendinosos y la disminución de la frecuencia respiratoria. La hipermagnesemia puede provocar náuseas, vómitos, rubor facial, sed, hipotensión, somnolencia, confusión, debilidad muscular, y afectación del ritmo y conducción cardíacos. El mejor antídoto es el gluconato de calcio.

Requiere una dosis inicial de impregnación de 4 g por vía i.v. infundida en 5-10 min, seguida de una dosis de mantenimiento por vía i.v. de 1-2 g por h. La dosis de mantenimiento puede también ser administrada por vía i.m. profunda; tras la primera dosis i.v., se administran 10 mg i.m. (5 mg en cada nalga), seguidos de 5 mg cada 4 h.

BIBLIOGRAFÍA

Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. Progr Brain Res 2002;139:359-65.

Ali F, Guglin M, Vaitkervicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. Drugs 2007;67:847-58.

Brugger AJ. The mechanism of the uteroinhibitory effect of β-sympathomimetics. Pharmac Ther 1975;1:277-96.

European Medicines Agency. Tractocile (atosiban) – European public assessment report revision 12. 2009. En: European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tractocile/tractocile.htm.

Greenberg A. Tolvaptan, an oral vasopressin V_2 receptor antagonist for heart failure? Am J Kidney Dis 2007;50:904-7.

Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int 2006;69:2124-30.

Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. Obstet Gynecol 2006;108:986-9.

Ioannu G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Sist Rev 2001;1:LD002147.

Lee H-J, Macbeth AH, Pagani JH, Scott Young III W. Oxytocin: the great facilitator of life. Porgr Neurobiol 2009;88:127-51.

Meisenberg G, Simmons WH. Centrally mediated effects of neurohypophyseal hormones. Neurosci Biobehav Rev 1983;7:263-80.

Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquoporins. J Am Soc Nephrol 1999;10:647-63.

O'Brien A, Clapp I, Singer M. Terlipressin for norepinephrine resistant sheptic shock. Lancet 2002;359:1209-10.

Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD004452.

Pierzynski P. Oxitocin and vasopressin V_{1A} receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction. J Reprod Biomed Online. 2011 Jan;22(1):9-16. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.09.015.

Plosker GL. Tolvaptan. Drugs 2010;70:443-54.

Roberts JM, Insel PA, Goldfien A. Regulation of myometrial adrenoreceptors and adrenergic response by sex steroids. Mol. Pharmacol 1981;20:52-8.

Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. for the SALT investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V_2 receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006;355:2099-112.

Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. N Eng J Med 2007;357:477-87.

Tukur J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. Ann African Med 2009;8:76-80.

Ulmsten U, Ueland K, editors. The forces of labor: uterine contractions and the resistance of the cervix. Clin Obstet Gynecol. 1983; 26: 1-106.

Capítulo 51

Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales

J.A. Amado y J. Flórez

I. Conceptos generales

1. Biosíntesis y secreción de las hormonas gonadales

Todas las hormonas gonadales, andrógenos, estrógenos y gestágenos, derivan del precursor común colesterol (fig. 51-1): sufre la rotura de la cadena lateral y se transforma en pregnenolona, que es la reacción limitante de la velocidad de síntesis. Esta reacción es dependiente del AMPc inducido por la interacción de las gonadotropinas con sus receptores específicos (v. cap. 49). A partir de la pregnenolona, la síntesis puede seguir dos vías, la Δ^4 o la Δ^5, de acuerdo con la posición en que se va a mantener la instauración de la molécula esteroidea.

1.1. Síntesis de estrógenos

En las células de la granulosa del ovario, durante la fase folicular, la pregnenolona formada a partir del colesterol sigue la vía Δ^5 (v. fig. 51-1) hasta formar androstenodiona y testosterona, la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide, con pérdida de C19 mediante la acción de la aromatasa (CYP19) para convertirse en el estrógeno 17β-estradiol; en el ovario, una pequeña parte de este se convierte en estrona, pero en el hígado, la piel, el tejido graso, el músculo, el endometrio y el hipotálamo, la conversión en estrona es muy abundante. En la fase folicular, la gonadotropina estimulante del folículo (FSH) es el estímulo de la secreción de 17β-estradiol tras la interacción con sus receptores de la granulosa. En la fase lútea persiste la secreción de 17β-estradiol a partir de la producción de androstenodiona y testosterona en las células tecales estimuladas por la LH; los andrógenos difunden a las células de la granulosa, donde sufren la aromatización correspondiente.

Las mujeres premenopáusicas producen 17β-estradiol de forma variable a lo largo del ciclo: de 100 a 600 μg/día, lo que origina unas concentraciones plasmáticas que oscilan desde un mínimo de 50 pg/mL a un máximo preovulatorio de 250-300 ng/mL. Las mujeres posmenopáusicas forman estrógenos en el estroma del tejido adiposo, en donde se forma estrona a partir de la deshidroepiandrosterona segregada en las suprarrenales.

También se secretan estrógenos abundantemente en la placenta, y en pequeñas cantidades en el testículo, por aromatización de una pequeña fracción de testosterona. El estradiol es sintetizado también en el cerebro, donde actúa como un neuroesteroide que activa receptores estrogénicos (v. cap. 25).

1.2. Síntesis de progesterona

Durante la fase folicular del ciclo se sintetiza la progesterona en muy pequeña cantidad en las células foliculares; después de la ovulación, el cuerpo lúteo la produce y secreta en grandes cantidades. Para ello, la pregnenolona sigue la vía Δ^4 (v. fig. 51-1), por lo que se convierte en progesterona y 17α-hidroxiprogesterona, bajo la acción estimulante de la LH. Durante las primeras semanas del embarazo, la progesterona se forma principalmente en el cuerpo lúteo, bajo la acción estimulante de la hCG, pero después lo hace en la placenta, cuyas células trofoblásticas captan con enorme avidez las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. cap. 55), las internan, hidrolizan los lípidos y utilizan el colesterol resultante para convertirlo en pregnenolona y progesterona. Esta se forma también en la corteza suprarrenal.

La producción de progesterona es de 2-3 mg/día antes de la ovulación y de 20-30 mg/día durante la fase lútea. Las concentraciones sanguíneas de progesterona son de 1 ng/mL en mujeres impúberes, mujeres en fase folicular y en hombres, y ascienden a 5-20 ng/mL en la fase lútea; en el momento del parto llegan hasta 100-200 ng/mL.

1.3. Síntesis de andrógenos

En las células de Leydig del testículo, la síntesis sigue la vía Δ^5: la pregnenolona se convierte finalmente en androstenodiol y testosterona (v. fig. 51-1). El estímulo proviene de la LH secretada por la hipófisis. Los andrógenos son sintetizados también en otros órganos, como el ovario, la corteza suprarrenal y la placenta, en la forma de precursores que posteriormente se convierten en andrógenos activos en los tejidos periféricos: hígado, piel y tejido adiposo. En la corteza suprarrenal, los proandrógenos son la deshidroepiandrosterona y la androstenodiona.

El testículo produce diariamente 2,5-10 mg de testosterona en el hombre adulto, originando unas concentraciones plasmáticas de 350-1.000 ng/dL, que fluctúan de forma circadiana. En el adulto castrado, las concentraciones son de 45 ng/dL, y en los hombres impúberes, de 6-7 ng/dL; en las mujeres, los andrógenos producidos por el ovario y las suprarrenales alcanzan 0,25 mg, y las concentraciones plasmáticas son de 15-65 ng/dL.

En los tejidos dependientes de andrógeno, la testosterona es reducida por la 5α-reductasa a dihidroxitestosterona (DHT), la cual es 1,5-2,5 veces más potente que la testosterona, pero su concentración plasmática es muy baja: 3.575 ng/dL.

2. Receptor esteroideo: conceptos generales

Las hormonas esteroideas penetran en las células por difusión (fig. 51-2); en sus células diana el esteroide se une a macromoléculas receptoras de manera específica y con gran afinidad, las cuales se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. Son los receptores tipo esteroide explicados en el capítulo 3 (apartado II, E). La fijación del complejo receptor-esteroide a los sitios aceptores del núcleo modifica la expresión génica y, consiguientemente, la transcripción del ácido ribonucleico (ARNm) precursor, su procesamiento y traslación a proteínas específicas que modifican la función, el crecimiento y la diferenciación de las células.

Los receptores de cada hormona esteroidea presentan rasgos comunes que conforman una clase especial de proteínas reguladoras: *a)* poseen un sitio determinado para la fijación de la hormona y otro sitio diferente con alta afinidad por el ADN; *b)* tienden a agregarse en un medio de baja fuerza iónica para formar dímeros o tetrámeros de subunidades, y *c)* la unión a la hormona incrementa la afinidad por el núcleo. Los receptores esteroideos

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

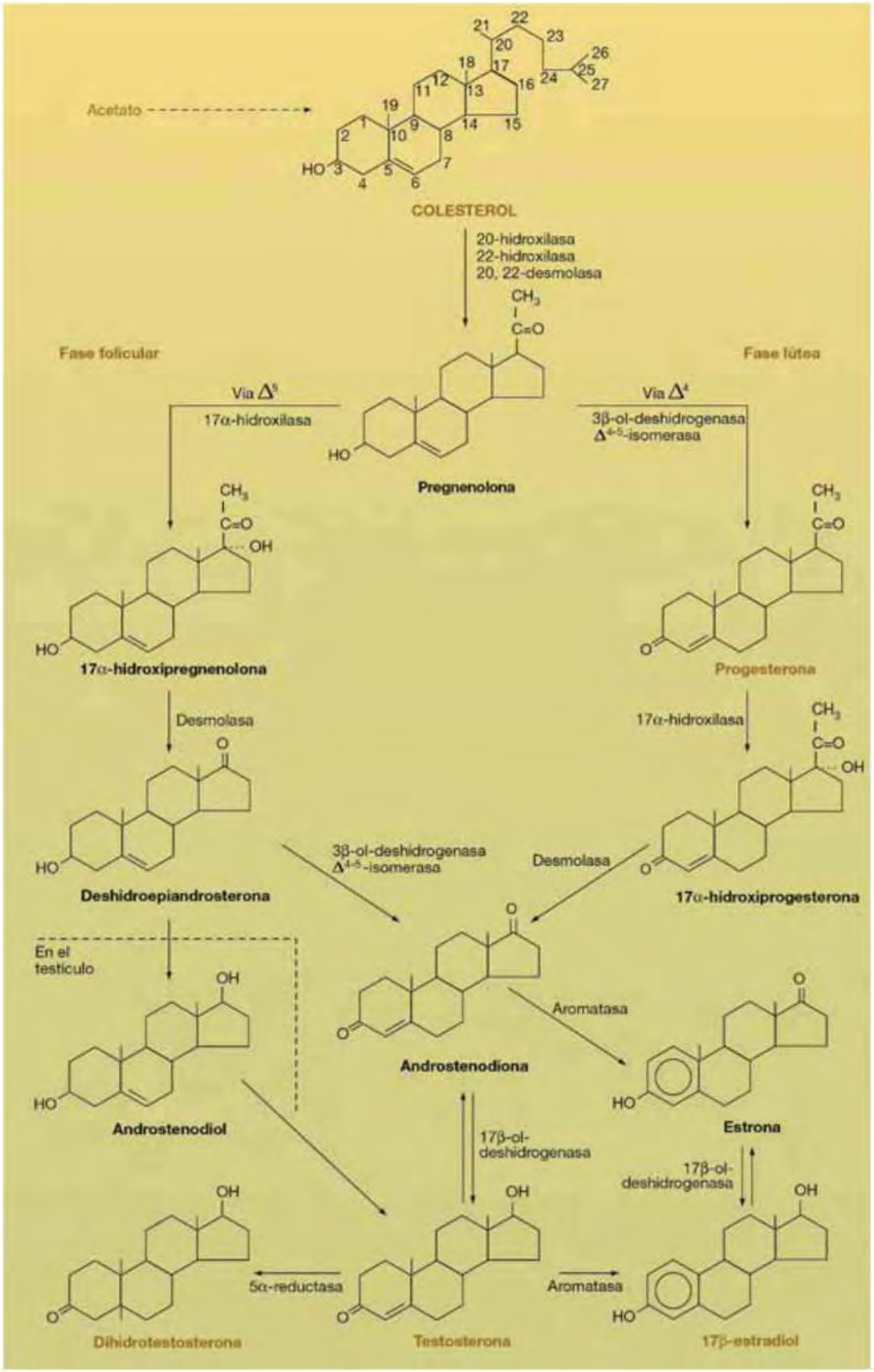


Figura 51-1 Biosíntesis de las hormonas gonadales.

constan de diversas subunidades y muestran grados distintos de dimerización según si el esteroide está unido o no y según si progresa hacia el núcleo o permanece en el citoplasma.

II. Estrógenos

1. Características químicas

a) *Con estructura esteroidea.* El principal producto es la hormona natural **17β-estradiol,** cuyos metabolitos son la **estrona** y el **estriol** (fig. 51-3). Poseen 18 C y un anillo aromático o fenólico en A. Otros esteroides naturales son obtenidos de la orina de caballo y yegua (p. ej.: **equilina**). El estradiol se utiliza como dihidro o como hemihidrato, o formando ésteres (p. ej., valerato), en administración oral, parenteral, tópica (p. ej., vaginal, nasal) y transdérmica. Los *parches transdérmicos,* de superficies y contenidos diversos, liberan lentamente la hormona y consiguen mantener niveles estables en plasma. También se dispone de estradiol en gel y en nebulizador. Los estrógenos sintéticos con estructura esteroidea resisten más que el estradiol la metabolización hepática, por lo que se administran por vía oral. El más utilizado posee un grupo etinilo en C17: **etinilestradiol.** La **tibolona,** que tiene estructura esteroide pero no estrogénica, posee actividad estrogénica.

b) *Con estructura no esteroidea.* Ciertos derivados estilbénicos poseen intensa actividad estrogénica; en su configuración *trans* muestran una relación estructural con el estrógeno que explica su capacidad para interactuar con el receptor estrogénico. Los principales son el **dietilestilbestrol** y el **clorotrianiseno;** aunque ya no se emplean, a partir de este último surgieron fármacos con capacidad para actuar como *antagonistas* o *moduladores* sobre el receptor estrogénico (v. apartado III): **tamoxifeno, clomifeno** (v. fig. 51-3), **raloxifeno** y **bazedoxifeno.**

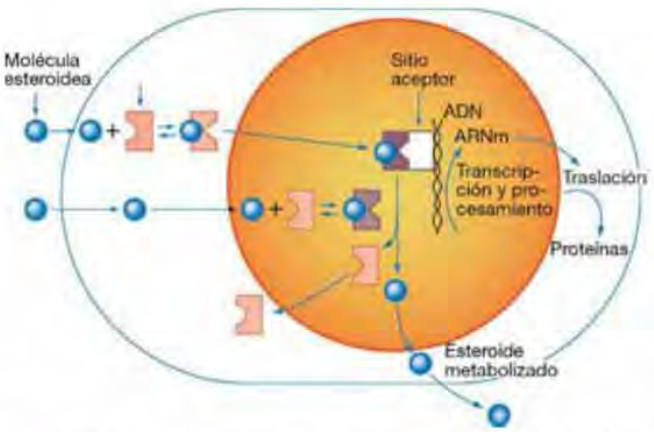


Figura 51-2 Modelo general de la interacción entre una molécula esteroidea con su receptor y sus consecuencias.

2. Receptores estrogénicos

Existen dos isoformas de receptores estrogénicos, ERα y ERβ, codificadas en cromosomas diferentes y con distribución tisular y funciones probablemente diferentes. En ausencia de estrógenos, los receptores se encuentran predominantemente, pero no de forma exclusiva, en el citoplasma. El 17β-estradiol muestra alta afinidad (0,1 nM), mientras que la de la estrona y estriol es menor, lo que facilita su disociación del receptor, lo que explica su menor actividad.

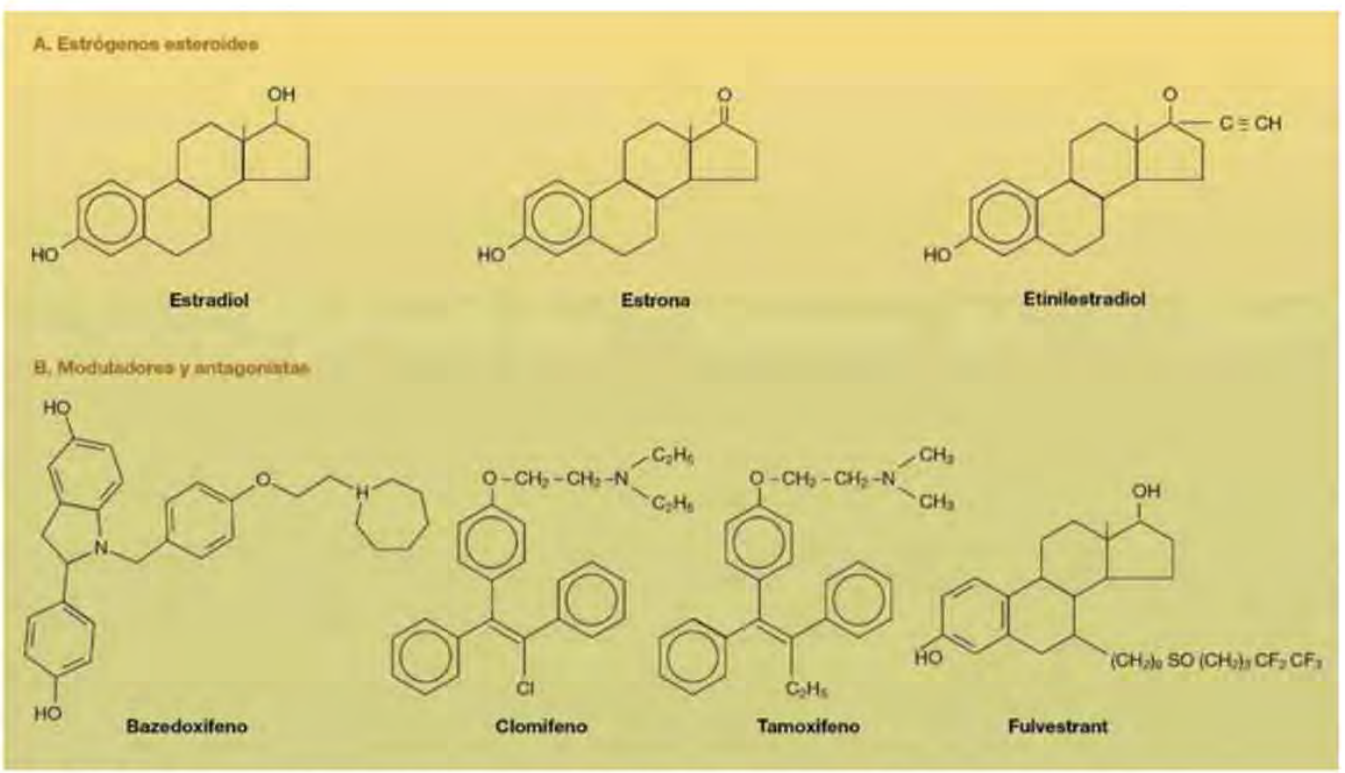


Figura 51-3 Estructura química de estrógenos naturales y sintéticos, antiestrógenos y moduladores de receptores estrogénicos.

En los receptores estrogénicos se han identificado dos dominios de activación de la transcripción. El dominio AF-1 reside en la parte aminoterminal de la molécula y no necesita fijar estrógeno para iniciar la transcripción génica. El dominio AF-2 reside en la porción carboxiterminal donde se fijan los estrógenos (v. fig. 3-20). Cuando los receptores fijan el estrógeno, se forman homodímeros y heterodímeros que se fijan después a los elementos de respuesta estrogénica (ERE), los cuales permiten que, junto con el ADN, se agrupe una larga serie de factores de transcripción intermedios (proteínas coactivadoras y correpresoras) que regulan la transcripción génica.

Existen receptores de estradiol de localización extranuclear. Determinados efectos inmediatos de los estrógenos son mediados por un receptor de membrana (v. cap. 25, apartado V, 2).

3. Acciones fisiofarmacológicas

3.1. Sobre el sistema reproductor

Los estrógenos estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y controlan su ciclo reproductivo. En la pubertad promueven el crecimiento y el desarrollo de útero, vagina, vulva y trompas de Falopio, y favorecen el desarrollo mamario, al provocar el crecimiento de los conductos y estroma y la deposición de grasa. Favorecen el crecimiento óseo (v. más adelante) y la especial configuración y moldeado del cuerpo femenino, si bien facilitan el cierre de las epífisis.

A lo largo del ciclo fértil femenino, las variaciones cíclicas de estrógenos ocasionan los cambios característicos en los órganos genitales: la proliferación de la mucosa uterina y vaginal, el aumento de la secreción del cuello y la turgencia de las mamas; la caída en la concentración de estrógenos provoca la atrofia y la necrosis de la mucosa uterina, que se desprende. Todos estos efectos serán completados por los propios de la progesterona.

Dentro del sistema nervioso central (SNC), la región basal medial hipotalámica es un sitio particularmente rico en receptores estrogénicos, donde los estrógenos actúan modificando la frecuencia pulsátil de la GnRH en los términos indicados en el capítulo 49, apartado II, B.

La disminución de estrógenos por ovariectomía incrementa la secreción pulsátil de GnRH y de FSH y LH, pero el aumento de estrógenos produce acciones más complejas, ya que estos influyen también directamente sobre las células gonadotropas de la hipófisis, que también poseen receptores estrogénicos. El estradiol inhibe, por una parte, la secreción de FSH, al igual que lo hace la proteína inhibina, de origen ovárico y testicular; también inhibe la secreción de LH (*feed-back* negativo), pero, por otra parte, el aumento progresivo de estradiol durante la fase folicular termina facilitando la secreción de GnRH hipotalámica, necesaria para provocar la secreción de LH, o es posible que se limite a sensibilizar las células hipofisarias para que respondan mejor a la GnRH y segreguen abundante LH (*feed-back* positivo). Esta acción, sin embargo, solo se aprecia con concentraciones fisiológicas; dosis elevadas y mantenidas de estrógenos consiguen inhibir no solo la secreción de FSH, sino también la de LH, impidiendo la ovulación.

3.2. Efectos metabólicos y cardiovasculares

Los estrógenos actúan sobre muchos tejidos no reproductivos (hueso, endotelio vascular, hígado, SNC, sistema inmune, aparato gastrointestinal, corazón), donde se encuentran expresados los receptores ERα y ERβ; ello contribuye a que ejerzan importantes efectos metabólicos. En el hueso influyen decisivamente sobre las unidades de remodelación ósea, formadas por osteoblastos y osteoclastos que poseen receptores ERα y ERβ; promueven la actividad de los osteoblastos, en donde estimulan la formación de la osteoprotegerina (v. cap. 56, apartado I, 2.1), colágeno tipo I, osteocalcina y demás marcadores, e inhiben la formación y función de los osteoclastos, bloqueando la actividad de las citocinas implicadas en la resorción ósea. En conjunto, actúan positivamente sobre la masa ósea.

En dosis estrictamente *sustitutivas*, como las que se usan en el tratamiento del hipogonadismo o de la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre el aparato cardiovascular. Este efecto se debe a múltiples mecanismos.

Los estrógenos elevan el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos, pero bajan el colesterol LDL y la lipoproteína α. La adición de progestágenos bloquea la elevación del cHDL. De todas maneras, la mejoría del perfil lipídico solo explica el 30% de los efectos beneficiosos que los estrógenos ocasionan sobre el aparato cardiovascular en estas condiciones. Los estrógenos en estas dosis aumentan la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio vascular, mientras que reducen la producción de tromboxano A_2 en las plaquetas, de renina plasmática, de enzima de conversión y de endotelina. Los gestágenos interfieren en los efectos sobre el óxido nítrico. Los estrógenos en mujeres posmenopáusicas mejoran la sensibilidad a la insulina y previenen la elevación del fibrinógeno y del factor inhibidor de la activación de la plasmina, pero también bajan la antitrombina III y elevan los factores VII y X, lo que los hace neutros desde el punto de vista de la coagulación (v. cap. 45). Además, tienen un efecto bloqueador de los canales del calcio y, en cambio, abren los canales del potasio, tienen efecto antioxidante y facilitan la formación de colaterales.

En dosis *suprafisiológicas*, como las que se usan en los preparados anticonceptivos, reducen la tolerancia a la glucosa, sobre todo si el páncreas tiene menor capacidad de segregar insulina. Aumentan los triglicéridos del plasma, en especial de las VLDL, si bien pueden reducir las concentraciones de colesterol en las LDL (v. cap. 55). Aumentan las proteínas plasmáticas que fijan los esteroides (testosterona, estrógenos y cortisol), la tiroxina, el hierro y el cobre. Incrementan también la fracción no fijada de cortisol. Reducen la capacidad secretora del hígado para ciertos iones orgánicos y pueden incrementar la síntesis de enzimas y favorecer la retención de bilirrubina. Se modifica la composición de la bilis, lo que puede originar colelitiasis. Incrementan la síntesis de renina y angiotensina, y favorecen la secreción de aldosterona. Favorecen también la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y el plasminógeno, y disminuyen la actividad de la antitrombina III (v. cap. 45).

3.3. Efectos cerebrales

La presencia de receptores estrogénicos, tanto nucleares como extranucleares, situados en algunos grupos neuronales, la comprobación de la síntesis intracerebral de estradiol y la detección de su influencia sobre la transmisión neuronal a corto y largo plazo convierten al estrógeno en molécula neuroesteroide (v. cap. 25, apartado V, 2). Aparte de su influencia sobre la regulación neurohormonal hipotalámica, el estradiol actúa en el hipocampo, en donde facilita la descarga y la transmisión neuronal y los fenómenos de potenciación a largo plazo. Muchos de estos fenómenos parecen deberse a la acción sobre ER ubicados en la membrana neuronal, a nivel pre- y postsináptico. Desconocemos las consecuencias clínicas y fisiológicas de estos fenómenos. La administración de estrógenos no modifica el declive cognitivo que en algunas mujeres se inicia a partir de la menopausia.

4. Características farmacocinéticas

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, incluidas la piel, la vagina o la mucosa nasal, pero los estrógenos naturales por vía oral sufren rápida inactivación intestinal y hepática por la acción de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, produciendo un elevado índice estrona/estradiol; por ello, su biodisponibilidad oral es muy baja y no resulta eficaz esta vía. En cambio, por vía transcutánea, transmucosa o vaginal alcanzan niveles de estradiol en el intervalo de la fase folicular normal, con menor elevación de la estrona.

El estradiol en el plasma se fija a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales. En el hígado, se oxida en estrona y estriol; todos ellos sufren conjugaciones para convertirse en glucurónidos (C3 y C16) y en sulfatos

(C3), reduciendo así su actividad y facilitando su eliminación biliar y urinaria; en el intestino, el glucurónido se puede hidrolizar y el estrógeno se reabsorbe (circulación enterohepática). Una pequeña fracción es oxidada por CYP3A4 y CYP1A a productos catecólicos que son inactivados por la COMT, o bien convertidos por otros CYP a quinonas y semiquinonas con posible acción sobre ADN.

En mujeres posmenopáusicas, el estradiol intranasal, a diferencia del estradiol oral, alcanza, en las dosis clínicas habituales de 100-450 µg, un pico mucho más alto y temprano, a los 10 y 30 min, pero sus niveles descienden también mucho más rápidamente a valores posmenopáusicos, configurando lo que se ha llamado «la pulsoterapia estrogénica». No se sabe si este particular perfil farmacocinético tiene ventajas o inconvenientes. Su biodisponibilidad es unas seis veces mayor que cuando se administra por vía oral, ya que se evita el metabolismo de primer paso hepático. La dosis inicial recomendada en la mujer posmenopáusica es de 300 µg/día.

Los estrógenos sintéticos, tanto esteroides como no esteroides, se metabolizan lentamente, y por ello se emplean por vía oral. Determinados ésteres arilo y alquilo retrasan de forma extraordinaria la absorción parenteral; su acción se inicia lentamente, pero llega a durar varias semanas (valerato y cipionato de estradiol). El etinilestradiol se metaboliza lentamente en el hígado por mecanismos parecidos, y tiene una $t_{1/2}$ de 13-27 h. Pero los estilbenos pueden sufrir procesos de oxidación con formación de reactivos intermedios de tipo semiquinona y quinona, que pueden ser responsables de su acción teratógena y carcinógena.

5. Reacciones adversas e interacciones

Su aparición y su intensidad dependen de varios factores: *a)* dosis fisiológicas o sustitutivas y dosis suprafisiológicas; *b)* duración del tratamiento, que puede ser por períodos cortos o prolongados; *c)* administración exclusiva de estrógenos o administración conjunta o seguida de gestágenos, y *d)* sexo de la persona que recibe la medicación.

En la *terapia sustitutiva,* las reacciones más frecuentes son las náuseas (6-10%) y los vómitos, que no quitan el apetito y ceden tras 1-2 semanas de tratamiento; se pueden evitar iniciando el tratamiento con dosis pequeñas. La hiperplasia endometrial aparece en el 12%, con hemorragia uterina anormal, si el estrógeno se administra de forma continuada y no asociado a un gestágeno; esta hiperplasia es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma de endometrio, por lo que es recomendable administrar los estrógenos de modo cíclico (21-25 días/mes), adicionando gestágenos en los días 16-25; de hecho, su uso reduce el riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Su utilización en pacientes con endometriosis o miomas uterinos puede acelerar su evolución. En cuanto a la posibilidad de facilitar la aparición de cáncer de mama, existe un pequeño aumento de riesgo tras la primera exposición, no aumenta con la duración del tratamiento y desaparece a los 5 años de suspendido el tratamiento. En el 12% de las pacientes aparecen tensión e hipersensibilidad en las mamas.

En mujeres con cardiopatía isquémica, los estrógenos aumentan el riesgo de accidentes coronarios, por lo que, en principio, están contraindicados. Dosis altas, como las que se emplean en el tratamiento de algunos cánceres de mama, producen náuseas de modo constante; si hay metástasis óseas, pueden provocar hipercalcemia. En el tratamiento del cáncer de próstata causan náuseas, ginecomastia y episodios de sofoco.

En la *terapia relacionada con la acción anticonceptiva,* las reacciones adversas pueden ser más intensas; se estudian más adelante en este capítulo (v. apartado IX).

Interacciones. La metabolización de los estrógenos es estimulada por inductores (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y griseofulvina). Pueden inhibir el metabolismo de antidepresivos tricíclicos, β-bloqueantes y ciclosporina; los antibióticos de amplio espectro, al alterar la flora intestinal, reducen la circulación enterohepática del estradiol y su actividad. Por su influencia sobre los mecanismos de coagulación, pueden reducir la actividad de los anticoagulantes. Los estrógenos están contraindicados durante el embarazo y en pacientes con cáncer de mama sensible a estrógenos o con cáncer de endometrio. Pueden acelerar la evolución de los melanomas y aumentar el riesgo de litiasis biliar y tromboembolia venosa.

6. Aplicaciones terapéuticas

Insuficiencia ovárica que cursa con deficiencia estrogénica. Puede deberse a trastornos hipotálamo-hipofisarios u ováricos. Puede ocurrir desde antes del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, durante el período fértil de la mujer o, fisiológicamente, cuando se alcanza el período climatérico. La terapia hormonal ovárica sustitutiva es diferente si la mujer tiene útero o no. Si no tiene útero, pueden administrarse estrógenos solos, pero, si la mujer tiene útero, la administración prolongada de estrógenos produce hiperplasia endometrial y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, por lo que es obligatorio asociar gestágenos para impedir este fenómeno. Todas las mujeres hipogonadales deben recibir terapia sustitutiva al menos hasta la edad teórica de la menopausia. En el período posmenopáusico, deben recibir tratamiento las que presentan síntomas menopáusicos u osteoporosis, si no tienen contraindicaciones. Otras posibles indicaciones son la hipercolesterolemia y el hiperparatiroidismo primario asintomático.

Para desarrollar los caracteres sexuales secundarios en las jóvenes, el tratamiento se inicia a los 13-14 años (dependiendo de los datos clínicos y hormonales), primero con dosis pequeñas de estrógenos, que luego aumentan hasta dosis plenas, para finalmente asociar gestágenos. Cuando al hipogonadismo se asocia insuficiencia suprarrenal, puede ser necesario añadir pequeñas dosis de andrógenos para que se desarrolle el vello pubiano.

En una mujer adulta, la dosis media recomendada de estrógenos es de 0,625 mg/día de **estrógenos conjugados** (combinación de estrógenos equinos y estrona, no disponibles ya en España), o sus equivalentes (0,02 mg/día de **etinilestradiol,** 1 mg/día de **17β-estradiol** micronizado o un parche de 50 µg de 17β-estradiol cada 3,5 días, o un nebulizador de 300 µg/día). En estas dosis, los estrógenos ejercen efectos beneficiosos en la prevención de la osteoporosis, aunque pueden aumentar algo el riesgo de cáncer de mama, por lo que es obligatoria una revisión periódica de la mama. Para las mujeres con útero, los estrógenos deben asociarse siempre a gestágenos, y se prefieren aquellos con menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, aunque es probable que los gestágenos de última generación, carentes de efectos androgénicos, también sean adecuados (v. apartado V). Existen diversas pautas. La pauta más tradicional asocia los estrógenos administrados los días 1 al 25 de cada mes con gestágenos; existen múltiples combinaciones de estrógenos con diversos gestágenos, como en el caso de los anticonceptivos hormonales. Al suspender la medicación se produce una hemorragia uterina, aunque también pueden aparecer síntomas menopáusicos, por lo que otra pauta combina estrógenos diariamente con progestágenos los días 1 al 12 o 14 de cada mes. En mujeres posmenopáusicas, la utilización de gestágenos 14 días cada 3 meses ha demostrado que previene la hiperplasia endometrial causada por estrógenos de administración diaria. También ha demostrado su eficacia en este sentido una pauta que combina estrógenos diarios con medroxiprogesterona (2,5 mg/día) *de forma continua.* La asociación de gestágenos no impide los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso, pero puede atenuar algo sus efectos sobre el aparato cardiovascular (v. apartado II, 3.2). Para la utilización de tibolona en mujeres posmenopáusicas, véase el apartado V. La vaginitis atrófica de la mujer posmenopáusica puede ser tratada con estrógenos en aplicación tópica, aunque también se pueden absorber por esta vía.

Si no se pueden administrar estrógenos por la existencia de tumores sensibles a estrógeno, los síntomas vasomotores de la menopausia pueden mejorar con gestágenos o con clonidina, y la osteoporosis con otras medidas (v. cap. 56).

Hemorragia funcional uterina. Es preciso determinar, en primer lugar, si se debe a una preponderancia estrogénica o gestágena; en el primer caso, se requerirán gestágenos y, en el segundo, estrógenos, para restaurar el buen funcionamiento del endometrio, aunque lo más práctico es combinar el estrógeno con el gestágeno, tal y como se encuentra en las fórmulas anticonceptivas.

Dismenorrea. Si no se alivia sintomáticamente con analgésicos, puede ser preciso controlar la ovulación, lo que se consigue con estrógenos, y mejor si se asocian gestágenos (v. fórmulas anticonceptivas).

Cáncer de próstata dependiente de andrógenos. En dosis elevadas, los estrógenos inhiben la secreción de LH y, por lo tanto, la secreción de testosterona. Si el tumor contiene células ricas en receptores a la 5α-DHT, los estrógenos consiguen reducir el tamaño, pero una buena alternativa puede ser la administración de análogos de GnRH o de antagonistas de la testosterona (v. cap. 49, apartado II, B, 6; cap. 59, apartado VIII, y el apartado VIII del presente capítulo).

Acción anticonceptiva. Véase la sección X.

III. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Hay compuestos no esteroideos que muestran intensa afinidad por los ER. De los estilbénicos derivaron moléculas que presentaban actividad agonista y antagonista en grado diverso. Algunos, como el clomifeno y el tamoxifeno, fueron definidos como fármacos antiestrógenos. Sin embargo, el análisis de su acción molecular muestra que su acción no encaja en el concepto clásico de antagonista. El término adoptado ha sido el de **moduladores selectivos de receptores estrogénicos** (SERM).

Los moduladores selectivos de los ERα y ERβ son compuestos no esteroideos que se unen a estos receptores y actúan como agonistas en algunos tejidos en donde pueden ejercer un efecto beneficioso (hueso, cerebro, hígado), siendo, en cambio, antagonistas en otros tejidos en donde la acción antiestrogénica puede ser útil (útero, mama). Es decir, los moduladores alteran la conformación de los dos ER, y de ese modo cambian sus interacciones con los coactivadores y correpresores en sus contextos, que son específicos para cada célula y para cada promotor; es así como muestran un amplio espectro de actividades, que van desde las puramente o parcialmente estrogénicas a las antiestrogénicas. En la actualidad están disponibles: el clomifeno por su acción antagonista en el ER del eje hipotálamo-hipofisario con aumento de la secreción de FSH y LH; el tamoxifeno y el toremifeno por su acción antagonista en el ER de la mama; el raloxifeno y el bazedoxifeno, que estimulan el ER en el hueso. La modulación receptorial es analizada en el capítulo 2, apartado II, 3.

Las acciones moleculares de los complejos estrógeno-receptor en el ADN nuclear son complejas y múltiples, y varían en función de cada producto.

Cuando el estrógeno se fija al ERα, la hélice 12 de este receptor se pliega y se aísla dentro de una estructura hidrófoba (fig. 51-4). Este plegamiento activa la región AF-2 del receptor, con lo que se inicia la transcripción génica en los elementos de respuesta estrogénicos del ADN nuclear. Pues bien, la cadena lateral alquiloaminoetoxi del raloxifeno desplaza esta hélice al interactuar directamente con el aspartato 351 del receptor α, con lo cual impide la activación de la región AF-2 y no se produce la transcripción génica. El tamoxifeno también impide la activación de la región AF-2, pero no la de la región AF-1. Las propiedades transcripcionales del ERβ son algo diferentes de las del ERα. Por otro lado, el complejo receptor-fármaco puede activar a su vez diversas proteínas coactivadoras o correpresoras específicas de cada tejido, que modularán de forma diferente la respuesta de cada ligando. Finalmente, se ha demostrado que el 4-hidroxitamoxifeno (el metabolito activo del tamoxifeno), pero no el raloxifeno, se une y desactiva a algunos receptores nucleares denominados receptores relacionados con los estrógenos, que, a su vez, modulan la transcripción mediada por los estrógenos.

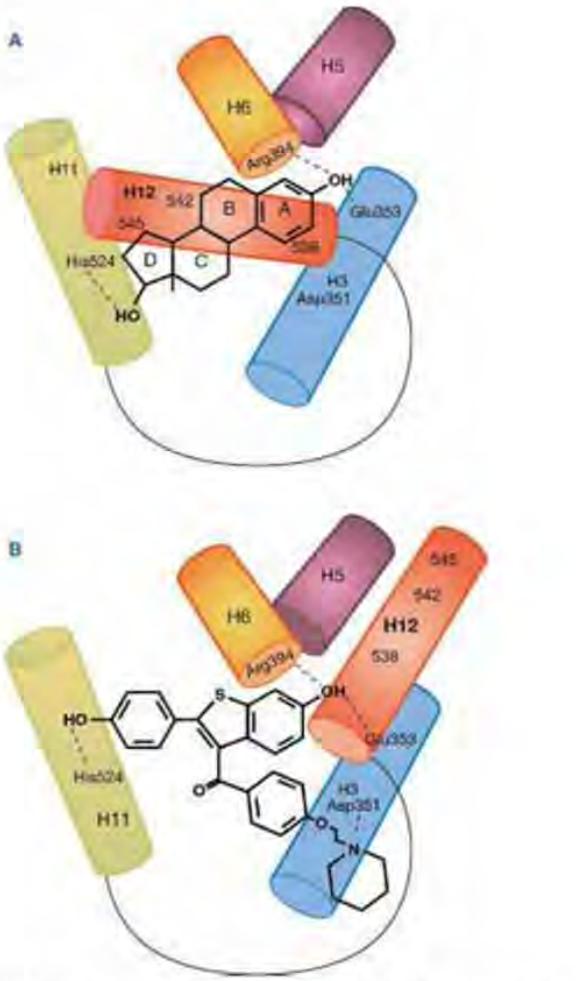


Figura 51-4 A. El estrógeno se fija al receptor estrogénico y su hélice 12 se pliega en la molécula del estrógeno. Esta rotación coloca a ciertos aminoácidos de forma que puedan engranarse con los coactivadores necesarios para activar los genes que responden al estrógeno. **B.** Cuando el raloxifeno se fija al receptor estrogénico, impide esta rotación y no permite que el receptor interactúe adecuadamente con sus coactivadores. *(Según Dardes y Jordan, 2000.)*

En resumen, los diversos complejos ligando-receptor afectan de forma diferente la transcripción génica en los diferentes tejidos, de manera que, en determinados tejidos, inducen la síntesis de proteínas, mientras que en otros la inhiben.

2. Clomifeno

Puesto que el clomifeno bloquea la señal estrogénica inhibidora en el eje hipotálamo-hipofisario, incrementa la secreción de FSH, la cual estimula la secreción de estrógenos; estos, a favor del mecanismo *feed-back* positivo, provocan la descarga de LH y la ovulación. Así pues, para que el clomifeno sea activo, es necesario que exista un adecuado potencial de secreción hipofisaria y ovárica. La eficacia del clomifeno se aprecia en la paciente que no ovula como consecuencia de disfunción hipotalámica, ovarios poliquísticos,

producción excesiva de andrógenos en la suprarrenal o amenorreas tras la utilización de anticonceptivos.

Se absorbe muy bien por vía oral. En gran parte se elimina por la bilis, de forma que el 50% se expulsa por las heces; la $t_{1/2}$ es de unos 2 días.

Las reacciones adversas más frecuentes son los sofocos debidos a su acción antiestrogénica, como los que aparecen en la menopausia. Puede provocar visión borrosa, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, cefaleas, hemorragia uterina, fatiga y mareo, pero la reacción más grave es la hiperestimulación ovárica con agrandamiento de los folículos, que debe controlarse midiendo las concentraciones plasmáticas de estrógeno; esta reacción es mayor si existe previamente una enfermedad ovárica quística. Administrado al comienzo del embarazo, podría ser teratógeno.

Se emplea en el tratamiento de la infertilidad, de acuerdo con las normas descritas en el capítulo 49. Aunque se presente la ovulación en el 70-80% de las pacientes tratadas, el embarazo aparece en el 40%. Se producen embarazos múltiples en el 6-10% de los casos.

3. Tamoxifeno

Su acción antiestrogénica se aprecia en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios que muestran una concentración elevada de receptores estrogénicos y progesterónicos. En el 70-80% de las pacientes con cáncer de mama, las células contienen abundantes receptores estrogénicos y la mitad de estos tumores presentan receptores gestagénicos; la existencia de estos últimos indica la integridad funcional de la vía del receptor estrogénico, por lo que son los que mejor responden a la acción inhibidora del tamoxifeno. La respuesta inhibidora dura unos 7-18 meses, pero, a veces, persiste varios años.

El tamoxifeno puede actuar también a nivel hipotálamo-hipofisario, aumentando la secreción de gonadotropinas. Además, tiene efectos agonistas estrogénicos sobre el hueso (acción antirresortiva), el útero (proliferación endometrial), el hígado (reducción de las concentraciones de LDL, pero no aumenta HDL) y área urogenital (mejora la vaginitis atrófica).

Se absorbe muy bien por vía oral. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación de un anillo; el derivado monohidroxilado tiene mayor potencia antiestrogénica, y el dihidroxilado, menor. Es eliminado principalmente por la bilis y muestra una cinética de eliminación bifásica, y su $t_{1/2}$ inicial es de 7-14 h, y la terminal de 7 días.

En general es bien tolerado, porque las reacciones son escasas y moderadas. Puede producir sofocos, náuseas, vómitos, hemorragia vaginal y alteraciones menstruales. En los primeros días puede producir un pequeño aumento del tumor y dolor óseo, debido a la acción estrogénica inicial, pero después se resuelven. En pacientes con metástasis ósea, puede provocar hipercalcemia. Rara vez aparecen leucopenia o trombopenia, si bien puede aumentar la actividad anticoagulante de la warfarina. Aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, por lo que no se aconseja su uso más de 5 años seguidos, incrementa el riesgo de cataratas (bloquea los canales de Cl necesarios para mantener la hidratación y transparencia del cristalino) y aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos.

La dosis en el cáncer de mama es de 10 mg, dos veces al día; si la respuesta es inadecuada, se puede aumentar hasta 20-40 mg, dos veces al día. Es necesario esperar varias semanas de tratamiento antes de decidir sobre su eficacia (v. cap. 59). La eficacia es mayor en pacientes posmenopáusicas que en premenopáusicas, debido a su menor concentración de estrógenos endógenos. Tiene capacidad de prevenir el cáncer de mama en mujeres con riesgo alto, aunque hay algún estudio discordante. En mujeres premenopáusicas, disminuye la masa ósea.

El **toremifeno** posee una eficacia similar a la del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama avanzado de la mujer posmenopáusica. Sus efectos, en general, son también similares, si bien no aumenta la masa ósea.

4. Raloxifeno

Es un benzotiofeno que se evaluó inicialmente en el tratamiento del cáncer de mama resistente al tamoxifeno. Se une con gran afinidad a ERα y ERβ y, en consecuencia, interactúa con los elementos de respuesta estrogénica del ADN, pero también con otra diana distinta en el ADN llamada elemento de respuesta al raloxifeno.

Como resultado: *a)* ejerce efectos antagonistas estrogénicos sobre la mama, por lo que posee actividad antiproliferativa; *b)* muestra efectos agonistas sobre el hueso, induciendo efectos positivos sobre el modelado óseo, con lo que aumenta discretamente la masa ósea; *c)* se comporta como agonista por su capacidad de reducir el colesterol total y el colesterol LDL, si bien no afecta al colesterol HDL ni a los triglicéridos; *d)* al igual que los estrógenos, disminuye los niveles de homocisteína y TNF-α, pero, a diferencia de ellos, no modifica la proteína C reactiva, el activador del plasminógeno y los niveles del inhibidor 1 de la activación del plasminógeno (PAI-1), y *e)* a diferencia de los estrógenos y del tamoxifeno, no tiene efectos estimulantes sobre el endometrio (el grosor del endometrio se mantiene sin cambios respecto al grupo placebo).

Se absorbe bien por vía oral, pero muestra un intenso fenómeno primer paso por glucuronidación hepática; la biodisponibilidad es del 2%. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%, se distribuye muy extensamente y la semivida de eliminación es de unas 27 h. La colestiramina reduce su absorción y puede modificar la dosis de la warfarina.

Puede aumentar los sofocos típicos del climaterio. Aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (en unas tasas similares al tamoxifeno o a la terapia hormonal ovárica sustitutiva) y de calambres nocturnos en las piernas. Debe suspenderse su uso en pacientes con inmovilización prolongada. A diferencia del tamoxifeno, no altera el cristalino.

En dosis de 60-120 mg/día aumenta discretamente la masa ósea (menos que con alendronato o risedronato) y disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, pero no influye sobre la incidencia de fracturas de cadera. Disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, sobre todo en mujeres con riesgo alto. No es especialmente útil, en cambio, en el cáncer de mama avanzado.

5. Bazedoxifeno

Muestra efectos estrogénicos agonistas en el hueso, con aumento de la masa ósea y reducción de la incidencia de fracturas, y antagonistas en el útero y tejido mamario, por lo que se recomienda en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La dosis es de 20 mg/día por vía oral. Puede producir sofocos, calambres musculares, edemas periféricos y aumento de triglicéridos, y aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos. No se debe usar si hay hemorragias uterinas de origen desconocido.

6. Combinación de SERM-estrógenos

Está en estudio la combinación de raloxifeno/17β-estradiol y de bazedoxifeno/estrógenos equinos conjugados. Los estrógenos pasan al SNC, con lo que eliminan los síntomas vasomotores propios de la menopausia (sofocos), mientras que los SERM no pasan la BHE, antagonizan la acción del estrógeno en la mama y el endometrio, e incluso pueden favorecer la acción ósea.

IV. Antagonistas puros de los estrógenos

El **fulvestrant** es un derivado del estradiol, al que se añade un grupo alquilsulfinil en la posición 7 α (v. fig. 51-3). Compite con los estrógenos endógenos por unirse a los ERα y ERβ; de hecho, su afinidad relativa por los receptores es el 89% de la del estradiol, mientras que la del tamoxifeno es del 2,5%. El enlace del fulvestrant a los receptores estrogénicos impide su dimerización, de manera que se bloquea la transcripción dependiente de estrógenos. Además, el complejo ERα-fulvestrant se degrada más rápidamente de lo normal.

Produce un efecto antiestrogénico puro en la mama y en el útero. Sus efectos sobre el hueso no están bien estudiados.

Se administra por vía intramuscular en dosis de 250 mg/mes. Se estima que el pico plasmático se alcanza a los 7 días y que los niveles se mantienen dentro del rango terapéutico durante 28 días. La concentración en equilibrio estacionario se alcanza tras seis dosis mensuales, y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 50 días. Se elimina principalmente por metabolización.

Produce sofocos por deprivación de la actividad estrogénica en el 20% de los casos, y molestias gastrointestinales en casi la mitad de las pacientes estudiadas.

Se utiliza como fármaco de segunda línea en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos avanzado. Su eficacia es similar a la del anastrozol, con la desventaja de su precio. Sería potencialmente utilizable también en tumores uterinos dependiente de estrógenos y en la endometriosis.

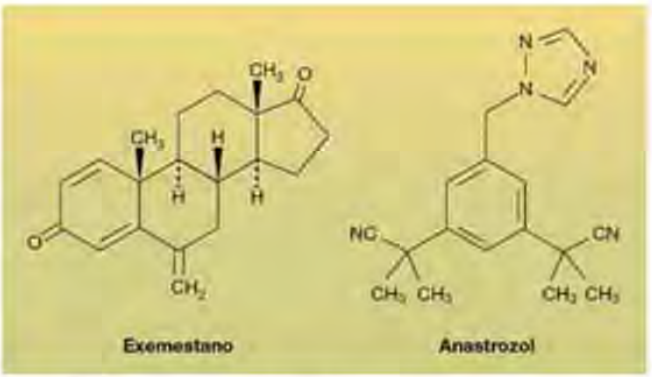


Figura 51-5 Fármacos inhibidores de la aromatasa.

V. Inhibidores de la aromatasa

La *aromatasa* es un complejo sistema enzimático que transforma los andrógenos testosterona y androstenodiona en estradiol y estrona, respectivamente (v. fig. 51-1). La enzima está presente en ovarios, testículos, placenta y otros tejidos extragonadales (mamas y tejido adiposo) y en el hipotálamo. El sistema está formado por el complejo NADPH-citocromo-c-reductasa y el citocromo P450 (v. cap. 5). Cuando se desea suprimir totalmente la existencia de estrógenos en el organismo, como es el caso de cánceres dependientes de estrógenos, es preciso bloquear también esta vía de síntesis estrogénica.

Existen dos tipos de agentes inhibidores de la aromatasa: los inespecíficos, como la aminoglutetimida, que ya no se usa porque inhibe otras enzimas esteroidogénicas, y los específicos, que inhiben exclusivamente la aromatasa y son selectivos. A su vez, existen dos tipos de inhibidores específicos de la aromatasa: *a)* los esteroideos (inhibidores irreversibles de la enzima, o tipo I), y *b)* los no esteroideos (reversibles, o tipo II) (fig. 51-5). Todos ellos descienden los niveles de estrógenos en un 80%. Su utilidad fundamental es en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos en la mujer posmenopáusica. En este contexto, su eficacia parece similar o discretamente superior a la del tamoxifeno o el megestrol, con menor riesgo de cáncer de endometrio y de tromboflebitis, pero aumenta el riesgo de fracturas óseas. Pueden asociarse a otros fármacos eficaces contra el cáncer de mama.

a) *Inhibidores esteroideos o tipo I.* Son sustancias estructuralmente relacionadas con los sustratos androgénicos naturales de la enzima: **formestano** o 4-hidroxiandrostendiona, **exemestano,** etc.). Compiten con el sustrato natural e interactúan con el lugar activo de la enzima, fijándose a ella de forma irreversible e inactivándola de forma definitiva («inactivadores suicidas de la enzima»). Son muy específicos en su acción y la inhibición se mantiene hasta que se produzca nueva enzima (entre 24 y 48 h). El **exemestano** es eficaz por vía oral y parece tener un cierto efecto androgénico en las dosis más altas estudiadas. Es metabolizado por CYP3A4 y por reducción seguida de conjugación; su $t_{1/2}$ de eliminación es de 24 h. Se administra una dosis diaria (25 mg/día). Las reacciones adversas más frecuentes son las debidas a la deprivación estrogénica y las náuseas.
b) *Inhibidores no esteroideos o tipo II.* Poseen un heteroátomo (habitualmente una estructura heterocíclica que contiene un nitrógeno), que les permite unirse al hierro del anillo hem del citocromo P450 y producir una inhibición reversible de la aromatasa. Carecen de efecto sobre otras vías esteroidogénicas. Entre ellos se encuentran **anastrozol** y **letrozol.** El anastrozol se administra por vía oral en dosis de 1 mg/día y tiene una $t_{1/2}$ prolongada de 40-50 h. El letrozol tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 2 días y se utiliza a dosis de 2,5 mg/día por vía oral. Las reacciones adversas son las propias de la deprivación de estrógenos.

VI. Gestágenos

1. Características químicas y propiedades diferenciales

La hormona natural es la **progesterona,** que, al ser rápidamente metabolizada en el hígado, no resulta útil por vía oral (fig. 51-6). Por ese motivo se buscaron otros derivados sintéticos que mantuvieran su actividad por vía oral; pero, dada su relación estructural con otras hormonas esteroideas, muchos de ellos poseen otras propiedades, además de las estrictamente gestágenas. Esto ha provocado la aparición secuenciada de numerosos productos que presentan pequeñas diferencias farmacológicas; su clasificación se presenta en la tabla 51-1.

Se pueden clasificar del siguiente modo:

a) *Pregnanos:* incorporan un grupo acetilo en C17 de la progesterona (17-acetoxiprogestágenos). En conjunto, son sustancias activas por vía oral que se caracterizan por tener una actividad gestagénica más potente que la progesterona, pero menor que la de los 19-norderivados que se comentan posteriormente. El acetato de ciproterona es una excepción dentro de este grupo, porque posee una acción gestagénica tan potente como los 19 norderivados, pero, además, se fija al receptor androgénico, en el que se comporta como antagonista (v. apartado VII), debido, probablemente, a la presencia de tres radicales atípicos en esta molécula, entre ellos un átomo de Cl.
b) *19-norderivados:* utilizando la misma estrategia de los estrógenos, se incorporó un grupo etinilo en C17 de la testosterona para interferir su hidroxilación y conjugación hepática, y así obtener un andrógeno útil por vía oral; el resultado fue la 17α-etinil-testosterona o etisterona, que mostró, además, intensos efectos gestágenos. Para reducir la actividad andrógena se suprimió el radical metilo C19 del carbono 10, y así surgió el gran grupo de 19-norderivados de primera generación o **estranos,** con más actividad gestágena y menos andrógena. La denominación de estranos hace referencia a que tienen también una cierta actividad estrógena, variable según cada molécula, manteniendo, además, una cierta actividad andrógena. Para disminuir más la actividad andrógena de estos primeros 19-norderivados, se sustituyó el radical metilo del carbono-18 por otros radicales, lo que dio origen a los **gonanos:** se caracterizan por tener una actividad gestágena intensa, mayor que la de los estranos. Algunos de ellos siguen conservando un efecto androgénico, por lo que se dividen, a su vez, en: **androgénicos** (el norgestrel y su isómero activo, el levonorgestrel o noretisterona, a la que se añade un metilo en el C18), y **no androgénicos,** conocidos también como 19-norderivados de tercera generación, derivados a su vez del levonorgestrel; se encuentran el norgestimato, el desogestrel, el gestodeno, el dienogest y el nomegestrol. Estas sustancias son activas por sí mismas o se convierten en metabolitos activos.

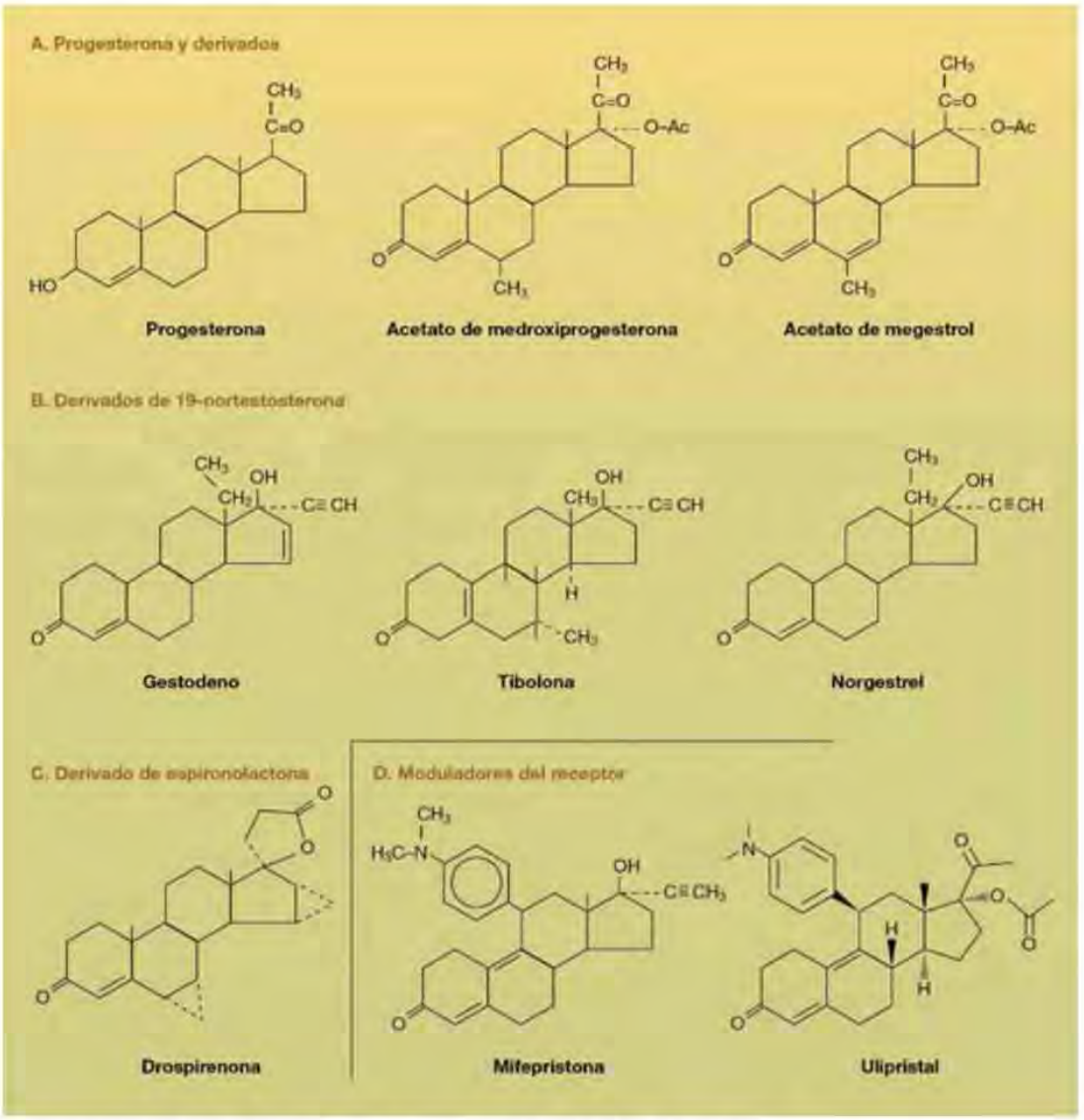


Figura 51-6 Estructura química de gestágenos naturales y sintéticos, y de moduladores del receptor.

c) *Otros productos:* la drospirenona es un nuevo tipo de gestágeno que no se produjo a partir de la progesterona o de la testosterona, sino que deriva de la 17α-espironolactona. Posee potentes efectos progestagénicos, antimineralocorticoides (como la progesterona endógena) y antiandrogénicos (efecto que solo se encuentra dentro de los gestágenos en el acetato de ciproterona y en el dienogest). Estos efectos adicionales la convierten, en teoría al menos, en el gestágeno ideal para formar parte de un preparado anticonceptivo. También se dispone de progesterona en forma micronizada, lo que la hace útil por vía oral.

2. Receptores de la progesterona: actividad y control

Abundan en las células hormonodependientes, del orden de 50.000-100.000 moléculas por célula, y su síntesis es promovida por los estrógenos; esto explica que determinados tejidos necesiten la acción favorecedora previa del estrógeno para que después pueda actuar la progesterona. La afinidad por la progesterona es específica y elevada, con una K_D de 0,5 a 1 nM. El receptor muestra dos isoformas, PR-A y PR-B, cuya proporción entre ellas varía según el tipo de tejido reproductor, fase de desarrollo y nivel hormonal.

Sus actividades biológicas difieren y dependen del gen diana en cuestión; el PR-B media la mayoría de las acciones estimuladoras de la progesterona; el PR-A puede inhibir la actividad del PR-B, y funcionar como inhibidor de la transcripción propia de otros receptores esteroideos. Ambas isoformas poseen idénticos dominios de fijación al ligando. En ausencia de ligando, se encuentran en el núcleo en forma inactiva, como monómeros, unidas a proteínas *«heat-shock»;* cuando la progesterona se une a los receptores, estas proteínas quedan desplazadas, los receptores son fosforilados y se forman homo- o heterodímeros que se fijan intensamente a los elementos de respuesta a la progesterona (PRE) situados en los genes diana, para iniciar los procesos de transcripción. Se asocian primeramente diversos coactivadores y otras proteínas reguladoras, para terminar en la activación de histona acetilasas; esto origina la remodelación de la cromatina necesaria para aumentar la accesibilidad de proteínas de transcripción. Los coactivadores y correpresores interactúan de forma diferente con los PR-A y PR-B, lo que puede explicar las actividades diferentes de las dos isoformas.

Los antagonistas de la progesterona con afinidad por los PR también facilitan la dimerización del receptor y la fijación al ADN, pero, al igual que

Tabla 51-1 Clasificación de gestágenos

I. Relacionados estructuralmente con la progesterona
1. Derivados pregnano
Ciproterona
Clormadinona
Didrogesterona*
Medrogestona
Medroxiprogesterona
Megestrol
2. Derivados 19-norpregnano
Demegestona*
Elcometrin*
Nomegestrol
Promegestona*
Trimegestona*
II. Relacionados estructuralmente con la testosterona
1. Etilinados
a. Estranos (parecidos a 19-nortestosterona)
Etinerona*
Etinodiol
Linestrenol
Noretindrona*
Noretinodrel
Tibolona
b. Gonanos (parecidos 19-norgestrel)
Desogestrel → etonogestrel
Gestodeno
Levonorgestrel
Norgestimato → norelgestromina
2. No etilinados
Dienogest
III. Relacionados estructuralmente con la espironolactona
Drospirenona

*No disponible en España.

ocurre con los ER, la conformación del complejo antagonista-PR difiere de la del agonista-PR, y esta diferente conformación favorece la interacción del PR con correpresores, interacción que recluta a histona desacetilasas. La desacetilación de histonas facilita la interacción del ADN con los nucleosomas, y hace que el promotor no pueda acceder al aparato general de transcripción.

Los estrógenos incrementan la cantidad de receptores de progesterona; la acción del estrógeno no solo es cuantitativa, sino cualitativa, promoviendo la fijación de la progesterona a su receptor. Con frecuencia se aprecia en la progesterona una acción antiestrogénica: la progesterona reduce la concentración de receptores estrogénicos en el citoplasma celular y el número de complejos estrógeno-receptor en el núcleo; de este modo, la progesterona, secretada fisiológicamente después del estrógeno, evita la estimulación y el desarrollo excesivos promovidos por el estrógeno, que podrían causar hiperplasia e, incluso, neoplasia. Al disminuir la actividad estrogénica y puesto que esta es favorecedora de la síntesis de receptores gestagénicos, la progesterona inhibe la producción de sus propios receptores.

3. Acciones de los gestágenos

3.1. Progesterona

En el útero previamente influido por el estradiol, la progesterona estimula el desarrollo y la actividad del endometrio secretor, pero, si el endometrio no estuviera previamente estrogenizado, provocaría atrofia glandular. En el primer caso, el endometrio será receptivo al blastocisto, mientras que en el segundo lo rechazará. Al descender la concentración de progesterona, la mucosa se desprende; el descenso de progesterona o de gestágenos sintéticos constituye el medio más eficaz de provocar la menstruación. En el útero gestante, la progesterona deprime su excitabilidad y, de este modo, reduce la contractilidad.

En las glándulas endocervicales, la secreción acuosa producida por estrógenos se transforma en secreción viscosa. En el epitelio vaginal impide la cornificación celular que provocan los estrógenos. En la trompa reduce la secreción de células caliciformes y aumenta la actividad de las células ciliares, facilitando así el paso del óvulo.

En el tejido mamario, la progesterona, sinérgicamente con el estrógeno, facilita el desarrollo de los ácinos glandulares; al término del embarazo, la lactación sobreviene bajo la acción de la prolactina, después de que descienden los niveles de estrógenos y gestágenos (v. cap. 49).

La progesterona puede ocupar receptores aldosterónicos con escasa capacidad activante, por lo que se comporta como antagonista de la aldosterona, pudiendo provocar hipersecreción compensadora de aldosterona. En el eje hipotálamo-hipofisario, la progesterona inhibe la liberación de GnRH y su acción facilitadora sobre la secreción de LH en la hipófisis; este efecto es mayor cuando la progesterona está asociada a los estrógenos. Tiende a producir aumento de insulina, pero no altera la tolerancia a la glucosa. Estimula la lipasa y favorece la deposición de grasa; puede aumentar las LDL y reducir las HDL.

En el SNC, ciertos núcleos encefálicos poseen receptores gestagénicos. La progesterona modifica la termorregulación, provocando un aumento de la temperatura corporal de alrededor de 0,5 °C en la segunda parte del ciclo femenino, y puede producir somnolencia. Estimula también la respiración, observándose un descenso de la P_{CO_2} arterial.

3.2. Gestágenos sintéticos

La falta de eficacia de la progesterona por vía oral promovió la síntesis de nuevos compuestos, pero la actividad biológica de estos productos difiere notablemente, ya que cambian su actividad gestágena, su actividad antiestrogénica y su actividad androgénica. En la tabla 51-2 queda compendiado el perfil de actividad esteroidea de los diferentes productos. Además, ciertas modificaciones moleculares consiguen cambiar la velocidad de absorción hasta períodos muy prolongados, con niveles bajos, pero suficientes, para conseguir determinados efectos.

Tabla 51-2 Actividades biológicas de los gestágenos

Gestágeno	Proges-tágena	Antigona-dotrópica	Anties-trogénica	Estro-génica	Andro-génica	Antian-drogénica	Glucocor-ticoide	Antiminera-locorticoide
Progesterona	+	+	+	–	–	±	+	+
Didrogesterona	+	–	+	–	–	±	–	±
Medrogestona	+	+	+	–	–	±	–	–
Derivados 17α-hidroxi								
Clormadinona	+	+	+	–	–	+	+	–
Ciproterona	+	+	+	–	–	++	+	–
Megestrol	+	+	+	–	±	+	+	–
Medroxi-progesterona	+	+	+	–	±	–	+	–
Derivados 19-norprogesterona								
Nomegestrol	+	+	+	–	–	±	–	–
Promegestona	+	+	+	–	–	–	–	–
Trimegestona	+	+	+	–	–	±	–	±
Derivados espirolactona								
Drospirenona	+	+	+	–	–	+	–	+
Derivados 19-nortestosterona								
Noretisterona	+	+	+	+	+	–	–	–
Linestrenol	+	+	+	+	+	–	–	–
Noretinodrel	±	+	±	+	±	–	–	–
Levo-norgestrel	+	+	+	–	+	–	–	–
Norgestimato	+	+	+	–	+	–	–	–
3-ceto-desogestrel	+	+	+	–	+	–	–	–
Gestodeno	+	+	+	–	+	–	+	+
Dienogest	+	+	±	±	–	+	–	–

El acetato de medroxiprogesterona y el de megestrol tienen una afinidad por el receptor gestágeno similar a la de la progesterona, pero provocan mayor actividad progesterónica; ambos tienen actividad antiestrogénica, pero no tienen actividad andrógena. La tibolona combina efectos estrogénicos, androgénicos y gestágenos. El gestodeno se considera el gestágeno más potente, con muy poca actividad androgénica, sin actividad estrogénica y con una pequeña actividad antialdosterónica (efectos muy similares a los de la progesterona natural). La drospirenona es la que presenta mayor actividad antialdosterónica. El dienogest y el nomegestrol tienen actividad gestágena y antiandrogénica, a diferencia de los otros gestágenos derivados de la 19-nortestosterona. La noretindrona muestra gran actividad gestágena y antiestrogénica, pero tiene actividad androgénica. El norgestrel presenta buena actividad gestágena y poderosa acción antiestrogénica y androgénica. El norgestimato y el desogestrel tienen muy poca actividad androgénica.

4. Características farmacocinéticas

La progesterona por vía oral se metaboliza con tal rapidez en el hígado que resulta ineficaz (la $t_{1/2}$ es de 5 min), de ahí que se deba administrar en soluciones oleosas por vía parenteral; de este modo, aunque su aclaramiento plasmático sea rápido, la acción en los tejidos se prolonga durante todo el día. El principal metabolito es el pregnanodiol, que se encuentra en forma libre y en forma conjugada como glucuronato o como sulfato; en su mayor parte se elimina por la orina. Existen, además, otras formas de administración: la forma micronizada, que es útil por vía oral, la transdérmica y la vaginal.

Los numerosos productos sintéticos tienen la ventaja de ser activos por vía oral y sus $t_{1/2}$ de eliminación alcanzan entre 7-24 h según el compuesto; algunos de ellos, convenientemente preparados en solución, como es el caso del acetato de medroxiprogesterona, o debido a su lento metabolismo, como ocurre en el enantato de noretisterona, prolongan su acción durante 2 o 3 meses.

5. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas se relacionan con su acción androgénica, apareciendo acné, hirsutismo y aumento de peso.

Cuando se emplean para regular las alteraciones menstruales, pueden producir retrasos de la menstruación, menor flujo menstrual, disminución de la libido, tendencia al sueño, atrofia de la mucosa vaginal y candidiasis. Si se administra un preparado con actividad androgénica en las primeras etapas del embarazo, puede producir una acción perturbadora en el desarrollo del embrión femenino. Ya se han comentado los nuevos gestágenos sin actividad androgénica e incluso con actividad antiandrogénica y antimineralocorticoidea. Los derivados 17-alquilo de la testosterona pueden originar alteraciones hepáticas.

6. Aplicaciones terapéuticas

En diversas situaciones en las que es preciso utilizar estrógenos, es necesario completar el tratamiento con un gestágeno, especialmente en la terapia anticonceptiva y en la posmenopáusica.

a) *Hemorragia funcional uterina.* Aunque aparece en cualquier fase de la vida, es más frecuente en jóvenes que aún no han regularizado su ciclo o en fases próximas a la menopausia. Con frecuencia se debe a un desequilibrio en la secreción secuencial de estrógenos y gestágenos que produce hipertrofia endometrial; para detener la hemorragia, se puede administrar noretindrona oral, 5-10 mg cada 4-6 h el primer día, y después 5 mg, dos veces al día durante 1-2 semanas, apareciendo menstruación al cesar el tratamiento. Para impedir que reaparezca la hemorragia se puede instaurar un tratamiento cíclico, a base de 5-10 mg de noretindrona o de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, de los días 5 a 20 de cada ciclo. En lugar de gestágenos solos, se puede emplear una asociación de estrógeno y gestágeno.

b) *Dismenorrea.* En asociación con estrógenos para inhibir la ovulación, aunque se ha de intentar primero el tratamiento sintomático con analgésicos antiinflamatorios.

c) *Endometriosis.* Se emplea acetato de noretindrona 5 mg/día durante 2 semanas por vía oral, aumentando a razón de 2,5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar los 15 mg/día, y se prosigue durante 6-9 meses. Puede emplearse también la medroxiprogesterona. Pero, en la actualidad, se ha extendido el uso de danazol, un andrógeno débil (v. apartado VIII, 7), que inhibe la ovulación y produce atrofia del endometrio, tanto en el útero como en los sitios ectópicos, y los análogos de la GnRH (v. cap. 49).

d) *Cáncer de endometrio* (v. cap. 59). El 80% de los carcinomas endometriales con existencia de receptores de progesterona responden a la toma de un gestágeno, como acetato de megestrol oral en dosis de 80-640 mg/día durante 2 meses para valorar la eficacia, o acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular en dosis de 400 mg a la semana; si la respuesta es buena, se puede incrementar la dosis de medroxiprogesterona a 1 g dos veces por semana.

e) *Abortos espontáneos.* Los gestágenos son útiles en los casos en que el aborto se debe a una insuficiencia lútea, pero pueden resultar peligrosos si la administración del gestágeno se prolonga y actúa sobre el embrión.

f) *Anticoncepción.* Véase el apartado IX de este capítulo.

g) *Prueba funcional.* La administración de acetato de medroxiprogesterona (10 mg una o dos veces al día por vía oral durante 5 días) sirve para valorar si existe secreción estrogénica adecuada en mujeres amenorreicas. Si al retirar el gestágeno se produce una menstruación en 7-10 días, significa que el útero estaba sometido a un adecuado efecto estrogénico. En caso contrario, hay una deficiencia estrogénica.

VII. Antagonistas y moduladores del receptor de la progesterona

Como en el caso de los estrógenos, se ha desarrollado el concepto de moduladores de los PR para aquellos fármacos con capacidad de unirse a los PR y modificar su estructura de modo que condicionan la acción de los coactivadores y correpresores del gen. De este modo manifiestan actividad agonista, agonista parcial o antagonista según el contexto. Los productos actualmente disponibles son la mifepristona, la onapristona y el ulipristal.

La **mifepristona** es un derivado 19-noresteroide relacionado con la noretisterona, que se une al receptor de la progesterona, por el que presenta una afinidad cinco veces mayor que la hormona; se comporta como antagonista competitivo, aunque, en determinados contextos, puede mostrarse como agonista parcial de la progesterona. Tiene también acciones antiandrogénicas y antiglucocorticoides.

En la primera fase del embarazo, la mifepristona actúa principalmente sobre el endometrio, provocando la acción antigestágena con necrosis temporal y expulsión del blastocisto, y facilitando la acción de las prostaglandinas. En fases más tardías del embarazo, predomina la acción antagonista sobre el miometrio, facilitando así las contracciones del útero y la expulsión de su contenido. En la fase lútea inicial, la mifepristona también puede impedir la formación del cuerpo lúteo. La acción de la mifepristona es, pues, eminentemente abortiva. Para facilitar y asegurar esta acción, se recomienda que la aplicación de una dosis oral de 500 mg vaya seguida, 1-2 días después, de un derivado prostaglandínico: 1 mg de gemeprost (supositorio) o 0,375-0,5 mg de sulprostona (intramuscular) (v. cap. 50).

Se absorbe bien por vía oral, se fija a proteínas en el 98%, es metabolizada por CYP3A4 y su $t_{1/2}$ plasmática es de 20-40 h.

Entre sus aplicaciones destacan la inducción de la menstruación, la anticoncepción poscoito (insegura), la inducción del aborto (400-800 mg en una sola dosis), la evacuación del útero del feto muerto y la inducción del parto, aunque en este caso se desconoce todavía la repercusión que pueda tener en el feto.

Sus principales reacciones adversas son la hemorragia uterina, dolor abdominal, calambres uterinos, náuseas y vómitos.

El **ulipristal** es otro derivado de la 19-norprogesterona (v. fig. 51-6) que se comporta como modulador de los PR, en donde se muestra como agonista parcial o como antagonista. Destaca su acción anovulatoria debida a su capacidad de inhibir la liberación de LH (acción agonista) y a impedir la rotura del folículo ovárico. En la dosis oral de 30 mg, inhibe la ovulación si se toma hasta 5 días después del coito. Pero si ya ha habido ovulación y el óvulo ha sido fertilizado por el espermatozoide, bloqueará su implantación en el endometrio por su efecto antiproliferativo en el útero, mostrando así su actividad antagonista y su capacidad abortiva.

Su eficacia es, al menos, similar a la del levonorgestrel como anticonceptivo de urgencia, tomado hasta 72 h después del coito, permaneciendo activo hasta 5 días después. Es metabolizado por CYP3A4. Su efectos secundarios más frecuentes son los trastornos digestivos (dispepsia, náuseas y dolor abdominal) y neurológicos (cefalea y pérdida de humor), y, en ocasiones, sangrado vaginal.

Se está estudiando su eficacia en el tratamiento preoperatorio (hasta 13 semanas) de los miomas uterinos sangrantes, con disminución del sangrado, mejoría del estado general y reducción del tamaño de los miomas, así como su posible utilidad en la endometriosis y en el tratamiento de las enfermedades mamarias.

VIII. Andrógenos

1. Estructura química

El principal producto es la **testosterona,** que contiene 19 C con dos grupos metilo en posiciones 18 y 19, y doble enlace en 4-5 (fig. 51-7).

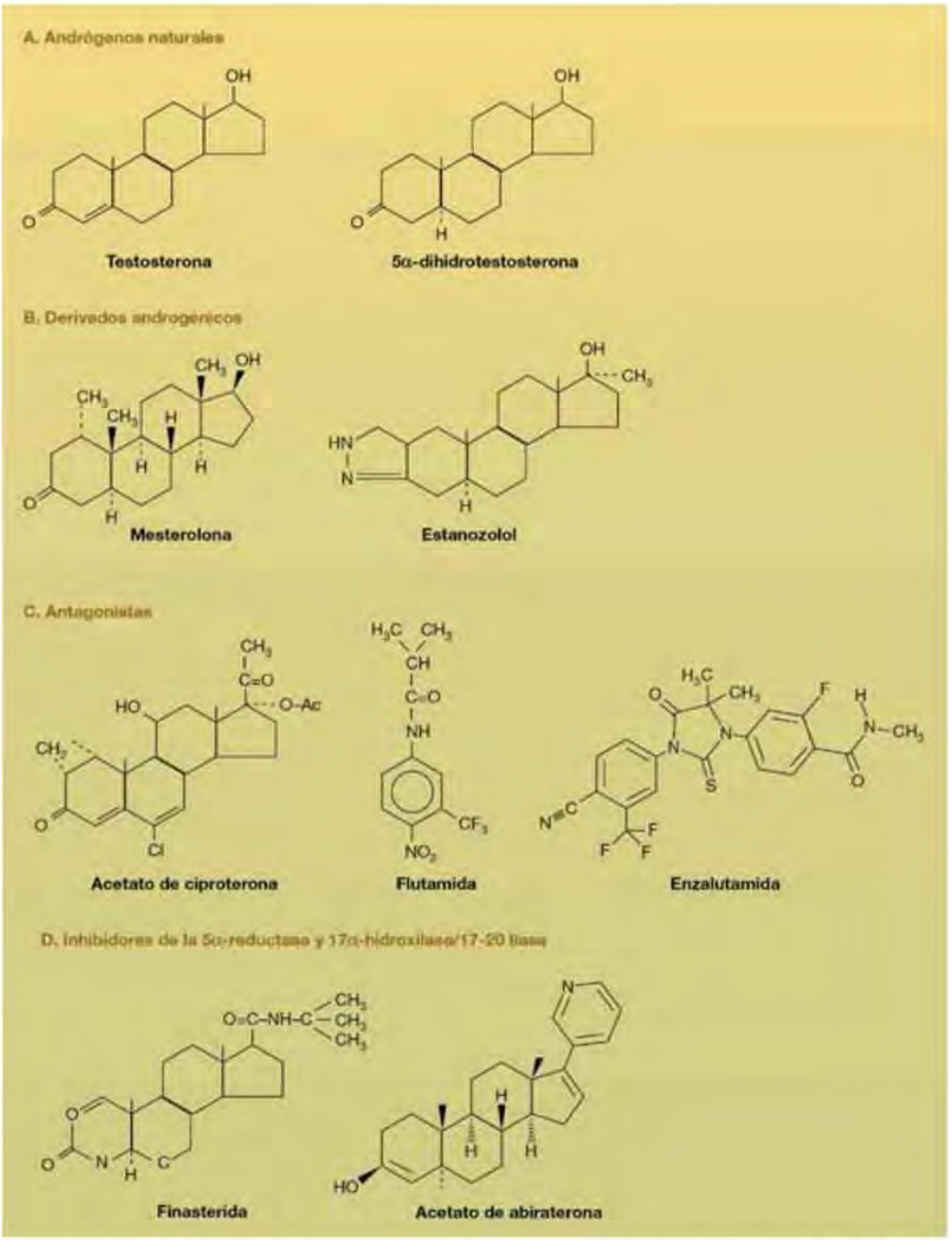


Figura 51-7 Estructura química de andrógenos naturales y sintéticos, antiandrógenos e inhibidores de la 5α-reductasa y de la CYP17A1.

En muchos tejidos, la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona** (DHT), por reducción en posición 5α, comportándose como metabolito activo (v. más adelante). Existen otros andrógenos naturales con actividad débil, como los precursores **androstenodiona** y el andrógeno de origen suprarrenal **deshidroepiandrosterona.**

Se han sintetizado derivados esterificados en el grupo 17-hidroxilo de la testosterona, con el fin de prolongar o retrasar su absorción a partir del depósito intramuscular: propionato, cipionato y undecanoato. Existen formas de aplicación tópica y transdérmica (geles, parches). El derivado 1α-metilado **mesterolona** y otros derivados 17α-alquilados son eficaces por vía oral porque resisten mejor la metabolización hepática. Diversas modificaciones de la molécula han reducido la actividad androgénica, manteniendo la actividad anabolizante: **nandrolona** (fenpropionato y decanoato), **estanozolol** y **metenolona.**

Mención aparte merece el **danazol,** derivado sintético de la 17α-etiniltestosterona o etisterona, que muestra débil actividad androgénica y carece de actividad estrogénica y gestágena.

Derivado con propiedades antagonistas es el esteroide **ciproterona** (v. tabla 51-2); existen otros antagonistas no esteroides (v. apartado IX).

2. Receptor de los andrógenos

El receptor de los andrógenos (NR3A) tiene la misma estructura básica de los receptores esteroideos (v. fig. 3-20). Su gen se localiza en el cromosoma X y su mecanismo de acción es similar al de todos los receptores esteroideos. El receptor se encuentra en el citoplasma y, al fijarse la hormona, penetran en el núcleo, se dimeriza y se unen al ADN diana formando un complejo con moléculas coactivadoras y correpresoras. El NR3A responde a la testosterona, pero tiene más afinidad por la DHT formada en diversos tejidos por la acción de la 5α-reductasa (v. fig. 51-1). El receptor no solo tiene más afinidad por la DHT, sino que, además, el complejo DHT-receptor es más estable que el complejo testosterona-receptor. Existen dos 5α-reductasas, con el 50% de homología en su secuencia de aminoácidos. El gen de la enzima de tipo 1 se encuentra en el cromosoma 5 y la enzima se expresa preferentemente en la piel del área no genital (p. ej., en el cuero cabelludo), hígado y cerebro, mientras que el gen de la enzima de tipo 2 se encuentra en el cromosoma 2 y la enzima se expresa en los tejidos genitales del varón (piel escrotal, epidídimo, vesículas seminales y próstata) e hígado. Esta última enzima se encuentra asociada a la membrana nuclear y es inhibida por el antagonista finasterida (v. más adelante).

3. Acciones de los andrógenos

La testosterona actúa por sí misma o mediante transformación previa en metabolitos activos: la DHT y el estradiol. Ya se ha señalado la importancia que tiene la conversión de la testosterona en 5α-DHT. Ambas actuarán sobre los NR3A en sus respectivas células, arriba señaladas. Además, la testosterona se convierte en estradiol por aromatización del anillo (v. fig. 51-1) en algunos tejidos; curiosamente, en algunas especies animales esta «feminización» local de la testosterona es la responsable del desarrollo de algunos núcleos cerebrales en sentido masculino. En el hombre es necesaria la aromatización de la testosterona en el hipotálamo-hipófisis para un normal funcionamiento del mecanismo de retroalimentación. Asimismo, la aromatización de la testosterona también es esencial en el hueso; los andrógenos producen proliferación de los condrocitos en los cartílagos de crecimiento, pero, para que se produzca el cierre de las epífisis y una adecuada masa ósea, es necesaria la presencia de estradiol por aromatización de la testosterona.

La existencia de andrógenos es fundamental para alcanzar la diferenciación sexual masculina. Durante la niñez y la edad prepuberal, la secreción y la acción androgénicas son mínimas. En la pubertad, la secreción de testosterona aumenta de nuevo y provoca el desarrollo completo de los órganos genitales masculinos, estimulando su función: favorece la espermatogénesis en conjunción con la FSH, estimula el desarrollo y la secreción de la próstata y las vesículas seminales, estimula la libido y la erección. Al mismo tiempo, favorece la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como la disposición del vello y de pelo en el cuerpo y la modificación de la voz. Estimula el crecimiento óseo y el desarrollo muscular, así como el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas en las que se pueden formar tapones que favorecen la infección y la aparición de acné.

La testosterona actúa en otros órganos no relacionados con la actividad reproductora, como el riñón, el hígado y el músculo, previa interacción con receptores androgénicos. Además de su acción trófica, la testosterona modifica el patrón de síntesis de enzimas metabolizantes en el hígado y estimula la síntesis de *eritropoyetina* en el riñón (v. cap. 46).

Acción anabolizante. En el músculo, la acción de la testosterona sobre sus receptores se expresa en forma de un incremento del desarrollo muscular, lo que explica la diferencia característica entre los sexos. Los andrógenos provocan retención de nitrógeno y otros iones (sodio, potasio, cloro, fósforo y azufre), si bien el efecto es pasajero. Esta acción anabolizante puede ser diferenciada de la acción virilizante; cuanto mayor sea el índice que relaciona ambas actividades, mayor será la capacidad de un andrógeno para promover la acción anabolizante sin que se aprecien signos de virilización. Pero no hay ningún andrógeno que carezca por completo de cierta actividad virilizante (v. anabolizantes en el apartado II, 6, *f*).

4. Características farmacocinéticas

La testosterona se absorbe bien por vía oral, pero se metaboliza con gran rapidez en el hígado y resulta inactiva. En el plasma está unida a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas gonadales; la concentración de esta globulina en el plasma condiciona la concentración de testosterona libre, cuya $t_{1/2}$ plasmática es de solo 10-20 min. En el hígado, la testosterona es oxidada a androstenodiona y androstenodiona, con poca actividad androgénica; se forman también androsterona y etiocolanolona. El metabolito activo DHT se convierte también en androsterona.

Se dispone de dos sistemas de administración *transdérmica* de testosterona:

a) *Parche* diseñado para uso en mujeres. Contiene una dosis baja, 8,4 mg de testosterona, que proporciona aproximadamente 300 μg/día de testosterona. El parche debe cambiarse cada 3-4 días, variando los lugares de aplicación; no se aconseja su uso en la misma zona hasta que han pasado 1 o 2 semanas. No se deben aplicar en las mamas. Su principal inconveniente es la intolerancia del parche (eritema, picor e irritación). Es necesario asegurar que se mantengan correctamente adheridos a la piel durante todo el período de tratamiento, aunque están diseñados para soportar la ducha, el baño o el ejercicio.
b) *Gel* diseñado para uso en hombres. Son sobres o tubos de 5 g de gel, que contienen 50 mg de testosterona. Los 5 g de gel se aplican una vez al día, a la misma hora y habitualmente por la mañana, sobre una zona de piel limpia, seca y sana de ambos hombros, ambos brazos o abdomen, por ejemplo, después de la ducha matutina. Se ha de evitar transferencia del gel a la pareja. El gel no se puede aplicar sobre el área escrotal por su elevado contenido alcohólico.

La esterificación de testosterona con ácidos grasos favorece su lipofilicidad; las soluciones oleosas se administran por vía intramuscular, con absorción lenta que prolonga la acción. El propionato se administra 2-3 veces por semana, el cipionato y el enantato se inyectan cada 2-4 semanas. La mayoría de los ésteres suelen producir niveles suprafisiológicos los primeros días de su administración, bajando a niveles inferiores a los normales antes de la siguiente inyección. El undecanoato de testosterona se administra cada 10-14 semanas, dependiendo de las concentraciones séricas de testosterona. Una vez establecida la pauta individual de inyección, los niveles suelen ser estables, sin exceder los límites fisiológicos.

Entre los denominados anabolizantes, muchos de ellos son preparados 19-nor con alquilación en C17, lo que permite su administración por vía oral. A su vez, la esterificación con ácidos grasos les confiere capacidad de absorción lenta.

5. Reacciones adversas

Los andrógenos producen virilización, que resulta inconveniente en niños por la inducción de seudopubertad temprana y cierre de epífisis óseas, y en la mujer, en la que puede producir hirsutismo, gravedad de voz, acné, alopecia, agrandamiento de clítoris o irregularidades menstruales por inhibición de gonadotropinas. Recuérdese que algunos gestágenos poseen propiedades androgénicas. El acné y el vello labiofacial pueden ser los primeros síntomas de sobredosificación. En

el hombre adulto pueden agrandar la próstata y producir obstrucción uretral, provocar comportamiento agresivo y apneas del sueño.

Dosis altas, como las que se administran en el tratamiento de ciertos cánceres, llegan a producir retención líquida y edemas. En dosis normales, también pueden aumentar la retención de líquidos en pacientes con síndromes edematosos (insuficiencia cardíaca, cirrosis, etc.). Es preciso recordar que los anabolizantes mantienen cierta capacidad androgénica.

Los derivados 17α-alquilo pueden producir disfunción hepática, con o sin ictericia, a los 2-5 meses de tratamiento. Su administración prolongada puede causar adenocarcinoma hepático y peliosis hepática. No se dispone de ellos en España.

La administración mantenida llega a reducir la secreción de gonadotropinas y, por consiguiente, inhiben la espermatogénesis. En los niños, en los que hay aumento de la actividad de la enzima aromatasa que transforma el andrógeno en estrógeno, la administración de testosterona puede ocasionar signos feminizantes, como ginecomastia; lo mismo ocurre en hombres con insuficiencia hepática. Administrados a mujeres embarazadas, pueden provocar masculinización de fetos femeninos.

6. Aplicaciones terapéuticas

a) *Hipogonadismo masculino.* En el hipogonadismo secundario a insuficiencia hipofisaria o hipotalámica, la utilización de andrógenos consigue una masculinización adecuada, pero sin que se produzca espermatogénesis, ya que para ello se necesitan niveles mínimos de FSH y concentraciones muy elevadas de testosterona intratesticular. Si estos pacientes desean tener hijos, temporalmente recibirán tratamiento con gonadotropina coriónica o mediante una perfusión pulsátil de GnRH (v. cap. 49). Si el hipogonadismo es primario, se utiliza el undecanoato de testosterona, de acción muy prolongada, comenzando con dosis de una cuarta parte a la mitad de la dosis del adulto, para provocar progresivamente los cambios puberales. En adultos de edad avanzada puede ser conveniente comenzar con un esteroide de acción corta, ajustando la dosis, porque si hay hipertrofia de próstata con obstrucción urinaria, será más fácilmente reversible.

b) *Niños con micropene.* Se utiliza testosterona tópica en forma de crema.

c) *Trastorno del deseo sexual hipoactivo.* Se aprecia en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e histerectomizadas que reciben tratamiento concomitante con estrógenos. En este contexto se puede utilizar temporalmente el parche de testosterona. Se dispone de muy poca información sobre su seguridad en tratamientos superiores a 1 año o en mujeres de más de 60 años. No se recomienda en mujeres con menopausia natural.

d) *Edema angioneurótico hereditario.* Está producido por la carencia o la escasa actividad de un factor encargado de inhibir la esterasa que actúa sobre C1, el primer componente del complemento. Como consecuencia de esta anomalía deficitaria, la esterasa desencadena la cascada de reacciones que originan factores que incrementan la permeabilidad vascular. Los andrógenos son capaces de aumentar la síntesis de dicho inhibidor de la esterasa. El danazol también lo consigue, por lo que, al tener débil acción androgénica y no presentar riesgo hepatotóxico, se ha convertido en el fármaco de elección (v. más adelante).

e) *Carcinoma de mama.* En casos refractarios a otros tratamientos o adicionados como terapia adyuvante, la testosterona o alguno de sus derivados (p. ej., la fluoximesterona) pueden ser útiles.

f) *Acción anabolizante.* A pesar de su promoción en épocas recientes, su eficacia anabólica en enfermedades agudas y crónicas resulta escasa o nula. En dosis suprafisiológicas (600 mg de enantato de testosterona/semana), aumentan la masa y la fuerza muscular en personas sanas, especialmente si practican ejercicio físico, pero a causa de los efectos adversos a corto y largo plazo su uso está absolutamente injustificado en atletas. El estanozolol y la nandrolona pueden aumentar la masa ósea en la osteoporosis posmenopáusica, pero no hay estudios a largo plazo.

g) *Liquen escleroso.* Se emplea en crema de testosterona al 2%.

7. Danazol

Es un derivado isoxazólico de la etisterona (v. fig. 51-6) que se comporta como agonista moderado del receptor androgénico, como agonista parcial del gestagénico y sin afinidad por el estrogénico. En consecuencia, inhibe la secreción de GnRH, FSH y LH, inhibiendo, por lo tanto, la síntesis de estrógenos en el ovario. Las acciones antiestrogénica y proandrogénica ocasionan la atrofia del tejido dependiente de estrógenos. Suprime la menstruación, inhibe la ovulación y provoca regresión de la mucosa endometrial y vaginal. De ello derivan su acción anticonceptiva y su capacidad para controlar la endometriosis. Como los demás andrógenos, actúa también sobre el inhibidor de la esterasa de C1 en el edema angioneurótico.

Se absorbe bien por vía oral, con un t_{max} de 1-2 h y una semivida de 4-5 h. Se metaboliza en el hígado produciendo conjugados sulfato y glucurónidos.

Puede producir aumento de peso, edema y signos de virilización (reducción de mamas, hirsutismo, voz grave, acné y seborrea), sofocos y cambios en la libido. Puede exacerbar la porfiria aguda y alterar, en ocasiones, la tolerancia a la glucosa. Puede elevar las transaminasas hepáticas. Durante el embarazo puede ocasionar virilización del feto femenino.

Sus principales indicaciones son: *a)* la endometriosis en dosis que oscilan entre 200 y 800 mg/día; cuando existe infertilidad asociada, la suspensión del danazol después de varios meses de tratamiento puede estar seguida de embarazo; *b)* enfermedad mamaria benigna, incluida la enfermedad fibroquística, en dosis de 200-400 mg/día; *c)* pubertad temprana a razón de 100-400 mg/día, y *d)* edema angioneurótico en dosis de 200-400 mg/día.

IX. Antiandrógenos

1. Antagonistas de receptores

Son sustancias que inhiben la acción de los andrógenos sobre la célula diana. Unos son de naturaleza esteroidea: acetato de **ciproterona** y **espironolactona** (v. cap. 47, apartado IV, 2), y otros son no esteroideos: **flutamida** (v. fig. 51-7), **nilutamida, bicalutamida** y el antiandrógeno de segunda generación, **enzalutamida**.

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Bloquean la fijación de los andrógenos (tanto la testosterona como la DHT) al NR3A del citoplasma y probablemente también interfieren en la fijación de este complejo receptor-andrógeno al sitio específico del núcleo donde debe ejercer su acción, inhibiendo así su capacidad para transcribir los genes sensibles a andrógenos. La ciproterona, por su estructura esteroidea, posee propiedades de agonista androgénico parcial, así como cierta actividad gestágena y glucocorticoide (v. tabla 51-2); en cambio, los no esteroideos carecen de tales acciones, por lo que se les considera antagonistas puros. En el caso de la flutamida, la actividad antiandrogénica total se debe también a la de su metabolito activo 2-hidroxiflutamida, que llega

a alcanzar altas concentraciones en el organismo. La enzalutamida se une al receptor androgénico con una afinidad 5 veces mayor que la bicalutamida y carece de efecto agonista.

Como consecuencia de la acción antagonista, reducen el tamaño de órganos dependientes de andrógenos, en especial la próstata y las vesículas seminales, inhiben la espermatogénesis, reducen la libido y pueden producir ginecomastia. El bloqueo de receptores androgénicos en el hipotálamo-hipófisis ocasiona un aumento de la LH y, en consecuencia, de la testosterona; este efecto puede ser algo menor con la bicalutamida, porque parece que atraviesa en menor grado la BHE. Pero la ciproterona, por su acción simultáneamente gestágena, puede inhibir en la mujer la secreción de gonadotropinas y la ovulación. El aumento de LH y testosterona podría representar, a la larga, cierta restricción en la eficacia sobre el cáncer de próstata; asimismo, la acción gestágena de la ciproterona podría favorecer el crecimiento del tejido prostático que posee receptores gestagénicos. Además, la utilización exclusiva de un agonista GnRH en el cáncer de próstata indicada en el capítulo 49 (v. apartado II, B, 6), si bien suprime la secreción androgénica del testículo, no suprime la secreción en las suprarrenales de los andrógenos débiles androstenodiona y deshidroepiandrosterona, que, en los tejidos, se convierten en testosterona y DHT. Esto explica que, a la larga, la eficacia de los agonistas GnRH tampoco sea completa. Por consiguiente, la asociación de antiandrógenos y de agonistas GnRH presenta acciones complementarias que refuerzan su acción en la terapia del cáncer de próstata: los agonistas GnRH, porque impiden la acción provocada por el antagonismo androgénico, a nivel hipofisario, y los antiandrógenos, porque impiden la acción de los andrógenos producidos localmente por metabolismo de los andrógenos de origen suprarrenal.

1.2. Características farmacocinéticas

La ciproterona se absorbe bien, aunque lentamente, por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 h; las concentraciones plasmáticas descienden con relativa rapidez, porque pasa con facilidad a los tejidos, pero la $t_{1/2\beta}$ se prolonga a 30-40 h. La flutamida se absorbe completa y rápidamente por vía oral; es metabolizada en su totalidad en diversos metabolitos, uno de los cuales es un derivado α-hidroxilado biológicamente activo cuya $t_{1/2}$ de eliminación varía según la dosis de flutamida: 4-6 h para 250 mg y 8-22 h para 500 mg. La $t_{1/2}$ de la nilutamida es de 43 h, y la de la bicalutamida es de 6 días.

1.3. Reacciones adversas

La ciproterona suele producir sensación de cansancio y sedación. En el varón reduce la libido, la espermatogénesis y el volumen del eyaculado, de manera reversible, y puede producir ginecomastia. En la mujer que está en la madurez sexual debe asegurarse que no está embarazada, pues podría causar feminización en un feto masculino; además, por su acción gestágena puede provocar hemorragia uterina y por su acción corticoide puede reducir la actividad endógena hipófiso-suprarrenal.

La flutamida produce con frecuencia ginecomastia y tensión o dolor mamario; no suele afectar, en cambio, a la libido. En ocasiones puede provocar mareos, náuseas o diarrea; rara vez produce disfunción hepática. La nilutamida puede ocasionar, además, impotencia, intolerancia al alcohol y problemas de visión (colores y adaptación luz-oscuridad). La bicalutamida produce molestias mamarias y diarrea.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Carcinoma de próstata: la dosis de flutamida es de 250 mg, tres veces al día; la de ciproterona, 100 mg, 2-3 veces al día; la de nilutamida, 100-300 mg/día, y la de bicalutamida, 50 mg/día. Por lo expuesto anteriormente, es recomendable la asociación de un antiandrógeno con un agonista GnRH, al menos en el caso de la flutamida, para suprimir la hiperactividad LH compensadora. En la hipertrofia benigna de próstata también pueden resultar beneficiosos.

En el tratamiento del cáncer de próstata avanzado se ha comprobado que los antiandrógenos de primera generación, como la bicalutamida, tienen determinados inconvenientes: son antagonistas reversibles, tienen baja afinidad por el receptor androgénico comparado con la testosterona y pueden tener un cierto efecto agonista sobre el receptor mutado de algunos cánceres. La enzalutamida, de segunda generación, es eficaz en pacientes castrados con carcinoma de próstata avanzado; cruza la BHE y puede aumentar la aparición de crisis convulsivas en un pequeño número de pacientes, pero, por otro lado, es eficaz en las metástasis epidurales o meníngeas.

Pubertad temprana: la ciproterona retrasa el comienzo de la pubertad y sus manifestaciones orgánicas y funcionales; inhibe el desarrollo de los caracteres sexuales, retrasa el cierre de las epífisis y la aparición de la menstruación. La dosis está en función del peso y la estatura del niño, en general se establece en 50-150 mg/m2, aunque puede llegar a veces hasta 200 mg/m2.

Estados de virilización en la mujer: hirsutismo, alopecia androgénica, acné y seborrea graves. Aunque, por lo general, se deben a hiperproducción androgénica en suprarrenales u ovarios, no se descarta la posibilidad de que exista hipersensibilidad de receptores androgénicos; en cualquier caso, la ciproterona resulta útil. Dada la acción gestagénica del producto, inhibirá también la secreción de gonadotropinas y la ovulación, y puede producir irregularidades menstruales, de ahí que a menudo se administre en asociación con estrógenos: del día 5 al 15 del ciclo, 100 mg de ciproterona en asociación con estrógeno, que se mantiene del día 5 al 25 del ciclo (pauta secuencial inversa). Los ciclos se repiten cada 4 semanas durante varios meses, pero, si hay mejoría, se pueden reducir antes las dosis de ciproterona. La eficacia de la flutamida se encuentra en estudio. También se utiliza la espironolactona en dosis de 75-200 mg/día.

2. Inhibidores de 5α-reductasa

Dado el papel esencial de la DHT en algunas de las acciones de la testosterona, el bloqueo de la formación de la DHT mediante inhibición selectiva de la 5α-reductasa puede ser un mecanismo adicional para suprimir la actividad androgénica sin necesidad de bloquear NR3As.

La **finasterida** es un 4-azo-esteroide sintético (v. fig. 51-7) que se fija al sitio activo de la 5α-reductasa de tipo 2 y actúa como un inhibidor competitivo. En las dosis terapéuticas habituales (5 mg en dosis única diaria) produce un descenso del 65-75% de las concentraciones plasmáticas de DHT, mientras que la testosterona se eleva aproximadamente el 10%. Esto implica que la 5α-reductasa de tipo 1 es responsable del 30% restante de las concentraciones plasmáticas de DHT. En la próstata, en cambio, la DHT se reduce el 90%, mientras que la testosterona se eleva hasta siete veces. Pese a todo, se estima que la actividad androgénica total en la próstata disminuye, teniendo en cuenta la mayor actividad de la DHT en este órgano. En consecuencia, la finasterida reduce el tamaño de la próstata en pacientes con hiperplasia prostática benigna. No se ha demostrado su eficacia en el cáncer de próstata.

También se ha comprobado que eleva los niveles de LH del orden del 20%, lo cual sugiere que la DHT ejerce un efecto inhibidor fisiológico de la secreción de gonadotropinas. Reduce el volumen de líquido seminal, pero no tiene efecto sobre el número, la forma o la motilidad de los espermatozoides.

Se absorbe bien por vía oral. Tiene una $t_{1/2}$ de 6 h en varones de mediana edad y de 8 h en ancianos, aunque sus efectos biológicos son mucho más prolongados (los niveles de DHT no retornan a cifras normales hasta 2 semanas después de suspender el fármaco). Se excreta por orina y heces, pero no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Produce disminución de la libido e impotencia en un pequeño grupo de pacientes. Su utilización durante el embarazo interferiría

con la normal virilización de la próstata y los genitales externos de los fetos varones. No se ha demostrado que tenga efectos sobre los lípidos séricos o sobre el hueso.

La **dutasterida** inhibe las dos isozimas de la 5α-reductasa, I y II. Reduce intensamente los niveles de DHT prostática, el 90% en 2 semanas, y aumenta los de testosterona en un 20%. El volumen prostático se reduce en una media del 24% tras 1 año de tratamiento. Se absorbe bien por vía oral, es metabolizada por CYP3A4 y 3A5 y su $t_{1/2}$ es de 3-5 semanas. Puede producir impotencia sexual y, en menor grado, reducción de la libido y ginecomastia.

3. Inhibidores de 17α-hidroxilasa/17-20 liasa (CYP17A1)

Determinados cánceres prostáticos siguen creciendo y diseminándose por el organismo debido a la activación del receptor androgénico, pese a una castración eficaz, con niveles de testosterona en sangre muy bajos. Esto significa que sintetizan testosterona a partir de andrógenos débiles de origen suprarrenal o del propio tumor, que también es capaz de elaborar estos andrógenos a partir de colesterol o progesterona.

La **abiraterona** es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la enzima CYP17A1 que convierte la pregnenolona y la progesterona en deshidroepiandrosterona y androstenodiona, respectivamente (v. fig. 51-1), por lo que bloquea la síntesis de andrógenos en las suprarrenales y en las propias células prostáticas, de manera que bajan los niveles de testosterona intratumoral y en sangre, y se bloquea el crecimiento tumoral dependiente de andrógenos. Otro efecto añadido al bloquear la CYP17A1 es que inhibe la síntesis de 5-DHT a través de la llamada «vía de la puerta de atrás», que permite generarla sin pasar previamente por testosterona, deshidroepiandrosterona o androstenodiona. Si se administra a varones no castrados, la supresión androgénica inicial se ve superada por el efecto compensatorio de la LH.

Se administra por vía oral como acetato de abiraterona, profármaco que se convierte en la forma activa mediante una esterasa (no es citocromo dependiente). La administración debe hacerse en ayunas, y el paciente debe estar 1 h sin comer, ya que la comida aumenta la absorción del fármaco y produce concentraciones más elevadas y variables. Es inactivada en el hígado mediante CYP3A4 y SULT2A1. Inhibe CYP2D6 y debe evitarse en pacientes que toman fármacos que se metabolizan por esta vía. Se excreta también en parte en las heces y orina y tiene una $t_{1/2}$ terminal de 12 h. Sus efectos colaterales más frecuentes (hipopotasemia, hipertensión arterial y retención hidrosalina) se deben a exceso de actividad mineralocorticoide (excesiva secreción de aldosterona) al bloquear la CYP17A1, y se evitan mediante la asociación de prednisona en dosis bajas (5 mg). Rara vez aparece hepatotoxicidad grave. Se debe reducir la dosis si el paciente tiene insuficiencia hepática. La dosis en el cáncer de próstata es 1 g/día en una única toma.

X. Anticonceptivos hormonales femeninos

La actividad anticonceptiva de naturaleza farmacológica se lleva a cabo, principalmente, con sustancias de carácter hormonal o antihormonal, que llegan a modificar de manera sustancial los mecanismos de ovulación, fecundación o implantación del huevo fecundado en la mujer e inhiben la espermatogénesis o modifican la actividad de los espermatozoides en el hombre. No siempre es fácil, y en ocasiones resulta imposible, separar la acción estrictamente antifecundatoria de una acción propiamente abortiva; incluso surgen preparados que asocian una sustancia hormonal con otras con claro carácter abortivo, como son las prostaglandinas.

A. Estrógenos y gestágenos

1. Características generales

1.1. Tipos de fármacos

De los estrógenos orales, el más utilizado es el **etinilestradiol**. Tiene un $t_{máx}$ de 1-2 h, se metaboliza por conjugación y desaparece del plasma casi en su totalidad a las 24 h. Con el fin de reducir la toxicidad del estrógeno, se ha disminuido la dosis de etinilestradiol a menos de 50 μg (30-40 μg). Por ello, debe tenerse muy en cuenta que la biodisponibilidad varía de un individuo a otro (entre el 20 y el 65%), así como la $t_{1/2}$ (de 13 a 27 h); esto repercute en las amplias diferencias que se observan en los niveles estacionarios del producto, con su lógica repercusión sobre la eficacia anticonceptiva. Ocasionalmente se emplea el **mestranol**, que se transforma en etinilestradiol.

De los gestágenos son muchos los utilizados (tabla 51-3), en forma combinada con estrógenos o en forma unitaria. Como se explica en la sección VI, sus acciones son muy variadas (v. tabla 51-2). La absorción oral suele ser completa, con un $t_{máx}$ de 1-3 h, y las $t_{1/2}$ oscilan entre 5 y 25 h. Se unen a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG); si los gestágenos se administran solos, esta proteína disminuye con el tiempo, mientras que, si se administran combinados con estrógenos, la proteína aumenta y, simultáneamente, lo hace la concentración de gestágeno. La absorción del acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular en forma *depot* es muy lenta, lo que permite administrarlo cada 2-3 meses. En la actualidad, se dispone también de *parches transdérmicos* de anticonceptivos que liberan 20 μg/día de etinilestradiol y 150 μg/día de norelgestromina y se cambian cada semana.

1.2. Formas de administración

a) *Forma combinada.* Es la más utilizada; en ella se asocian el estrógeno y el gestágeno en tres posibles combinaciones cuyas dosis son muy variadas según el preparado utilizado (v. tabla 51-3). Los preparados *monofásicos* mantienen una dosificación fija y constante del estrógeno y el gestágeno; se administran diariamente por vía oral desde el quinto día a partir de la menstruación y se mantienen durante 3 semanas, y su suspensión va seguida de menstruación. Los preparados *bifásicos* son secuenciales; en los primeros 10-14 días se emplea un estrógeno solo o asociado a una dosis pequeña de gestágeno, en los días restantes hasta completar las 3 semanas se mantiene la misma dosis de estrógeno, pero se aumenta la de gestágeno. Los preparados *trifásicos* son también secuenciales. Las dosis de estrógeno y gestágeno se administran en dosis distintas en los períodos inicial, medio y final del tratamiento. Con ello se intenta conseguir un patrón de relación estrógeno/gestágeno más fisiológico. Con los preparados bifásicos y trifásicos se reduce la cantidad total de gestágeno administrado y la incidencia de manchados uterinos que ocurren a mitad de ciclo cuando se emplean dosis muy bajas de estrógenos.

b) *Forma unitaria.* Contienen gestágenos solos; se pueden administrar de forma continuada, es decir, diaria por vía oral, o de forma plurimensual cuando se administran formas *depot* por vía intramuscular. En algunos países se utilizan implantes subcutáneos de silastic con levonorgestrel (36 mg), que producen anticoncepción efectiva durante 5 años. El implante puede ser extraído, de manera que su efecto es reversible. Carece de los efectos indeseables de los estrógenos, pero puede provocar hemorragias irregulares debidas a descamación errática del endometrio hipotrófico.

c) *Preparados poscoito.* Se pueden emplear gestágenos solos (**levonorgestrel,** 1,5 mg), o la combinación etinilestradiol (100 μg) con levonorgestrel (0,5 mg), administrada dentro de las 72 h poscoito, repitiendo la misma dosis 12 h después. El modulador de receptores gestágenos **ulipristal** se administra en dosis única de 30 mg dentro de las 72 h poscoito.

Tabla 51-3 Composición de anticonceptivos hormonales femeninos (estrógenos y gestágenos) (España, 2012)

Estrógeno (μg)	Gestágeno (mg)	Nombre comercial
Combinados monofásicos, oral		
Etinilestradiol (50)	Levonorgestrel (0,25)	Neogynona, Ovoplex
Etinilestradiol (35)	Norgestimato ((0,25)	Edelsin
Etinilestradiol (30)	Levonorgestrel (0,15)	Microgynon, Ovoplex 30/150
Etinilestradiol (30)	Desogestrel (0,15)	Microdiol
Etinilestradiol (30)	Gestodeno (0,075)	Gynovin, Minulet, Tevalet, Etinilestradio/ gestodeno (Actavis)
Etinilestradiol (30)	Drospirenona (3)	Yasmin, Yira, Dretine, Drosiane, Drosure
Etinilestradiol (30)	Clormadinona (2)	Balianca, Belara
Etinilestradiol (30)	Dienogest (2)	Donabel
Etinilestradiol (20)	Gestodeno (0,075)	Harmonet, Meliane, Gestivil, Melteva, Etinilestradiol/Gestodeno (Actavis, Sandoz)
Etinilestradiol (20)	Desogestrel (0,15)	Bemasive, Suavuret
Etinilestradiol (20)	Levonorgestrel (0,1)	Loette
Etinilestradiol (20)	Drospirenona (3)	Dretinelle, Drosinelle, Drosurelle, Liofora, Yasminelle, Yaz
Etinilestradiol (15)	Gestodeno (0,06)	Melodene, Minesse
Combinados bifásicos, oral		
Etinilestradiol (40/30)	Desogestrel (0,025/0,125)	Gracial
Combinados trifásicos, oral		
Etinilestradiol (30/40/30)	Levonorgestrel (0,05/0,075/0,125)	Triagynon, Triciclor
Etinilestradiol (30/40/30)	Gestodeno (0,05/0,07/0,1)	Trigynovin, Tri Minulet
Estradiol (3/2/2 mg)	Dienogest (0/0,02/0,03)	Qlaira
Combinado parche transdérmico (1/sem)		
Etinilestradiol (600)	Norelgestromina (6)	Evra
Anillo vaginal (1 durante 3 sem., descanso 1 sem)		
Etinilestradiol (2,7 mg)	Etonogestrel (11,7)	Nuvaring
Unitario		
Plurimensual, i.m.	Medroxiprogesterona (150)	Depo-Progevera
Diario oral	Desogestrel (0,075)	Cerazet
Poscoito oral	Levonorgestrel (1,5) Ulipristal* (30)	Norlevo, Postinor Ellaone
Implante s.c.	Etonogestrel (68) Levonorgestrel (75)	Implanon Jadelle
DIU	Levonorgestrel (52 mg, 20 μg/día)	Mirena

*Modulador selectivo de receptores de progesterona.

2. Mecanismos de acción

Se admite de forma universal que la eficacia anticonceptiva casi completa de los fármacos hormonales se debe a su acción conjunta a varios niveles: la función hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado en que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar, sobre todo, una de ellas y solo secundariamente las demás (tabla 51-4). Las formas combinadas actúan fundamentalmente en el hipotálamo y la hipófisis, donde inhiben la secreción de gonadotropinas. El estrógeno inhibe la liberación de FSH, suprimiendo así el crecimiento y el desarrollo foliculares, y estabiliza el endometrio, con lo que evita la aparición de hemorragias o manchados. El gestágeno suprime la secreción de LH y su característico pico a mitad del ciclo, impidiendo, por tanto, la ovulación. Lógicamente, inhibe la secreción endógena de estradiol y progesterona. El gestágeno, además, produce un engrosamiento de la mucosidad cervical que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De forma complementaria, el desequilibrio hormonal provocado por el anticonceptivo altera el endometrio, en el que ocasiona atrofia glandular y reacción seudotumoral del estroma, que impidirían la anidación del blastocisto si hubiese habido fecundación del óvulo, y modifica la motilidad de las trompas. Pero en conjunto, predomina claramente la acción anovulatoria del combinado.

Los anticonceptivos orales que solo contienen gestágenos presentan un mecanismo de acción más complejo y no siempre previsible. Bloquean la ovulación en el 60-80% de los ciclos; a ello se suma de forma importante la profunda modificación que ejercen tanto sobre el endometrio, al que atrofian, impidiendo la anidación del óvulo si es fecundado, como sobre la secreción de la mucosidad cervical. Dosis pequeñas, como las que se emplean en la llamada «minipíldora», inciden principalmente sobre el endometrio y las trompas, sin inhibir la ovulación, por lo que son menos seguras. En cambio, dosis altas, como las que se utilizan con el acetato de medroxiprogesterona *depot*, reducen los niveles de gonadotropinas, evitan sus picos a mitad del ciclo e impiden la ovulación; no afectan, en cambio, los niveles endógenos de estradiol, que permanecen al nivel propio de la fase folicular; el ovario, pues, no está inactivo del todo, si bien no se aprecian folículos maduros ni cuerpos lúteos. El enantato de noretisterona, en una primera fase (30-40 días), puede inhibir la ovulación, aunque los folículos ováricos son todavía capaces de segregar estrógenos, pero después se recupera la capacidad ovulatoria y la acción anticonceptiva se empareja con la de la «minipíldora», con modificación de la secreción del cuello uterino y modificación del endometrio.

En la forma poscoito de levonorgestrel se combina la acción antiimplantatoria en el endometrio, abortiva, con la modificación de la motilidad tubárica. En la que contiene ulipristal, véase su mecanismo en sección VII.

3. Efectos farmacológicos y reacciones adversas

La consecuencia más evidente es la acción anticonceptiva. Junto con ello, estos preparados tienen efectos beneficiosos: regularizan las menstruaciones, alivian la dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual, y suelen disminuir las pérdidas menstruales, por lo que protegen contra la anemia ferropénica, disminuyen la incidencia de adenomas benignos y de enfermedad fibroquística de mama, reducen la incidencia de hiperplasia endometrial, protegen contra el cáncer de endometrio y la endometritis, reducen la incidencia de quistes foliculares benignos y protegen contra el cáncer de ovario.

Puesto que las dosis son claramente suprafisiológicas, pueden provocar modificaciones metabólicas con repercusión para la salud. Muchas de ellas se deben a los estrógenos, por lo que, al disminuir drásticamente su dosis, el riesgo ha disminuido considerablemente. Sin embargo, los gestágenos de tercera generación parecen contribuir en mayor grado a las alteraciones cardiovasculares.

Las reacciones más frecuentes, aunque menos graves, son náuseas, que a veces llegan a vómitos, cefaleas, molestias de mama, mareo o aturdimiento, aumento de peso y manchados irregulares; en general, estos síntomas desaparecen tras las primeras administraciones.

Complicaciones cardiovasculares. Pueden tomar la forma de trombosis coronaria con infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica venosa y arterial, accidentes cerebrovasculares agudos e hipertensión. El riesgo aumenta especialmente en las mujeres fumadoras o con patología previa (hipertensión, diabetes). Aumenta claramente

Tabla 51-4 Mecanismos de acción anticonceptiva de las principales formas de anticoncepción hormonal

	Inhibición de la ovulación	Inhibición del factor cervical	Efectos sobre transporte del huevo	Influencia sobre el endometrio	Inhibición de la formación de gestágenos
Forma combinada monofásica	++	+	+	+	+
Forma combinada unimensual	++	+	+	+	+
Forma combinada bifásica	++	–	+	(+)	+
Gestágeno «minipíldora»	(±)	(±)	+	(+)	(±)
Gestágeno *depot* plurimensual	+	++	+	++	+
Gestágeno en cápsula de silicona	–	(+)	+	(+)	–
Gestágeno a dosis altas en fase luteínica	–	–	+	+	+
Forma poscoito	–	–	+	(±)	–

la incidencia de tromboembolia venosa, si bien ha disminuido al reducir las dosis de estrógenos. En la actualidad esta incidencia es de 15-45 casos por 100.000 mujeres/año en las que toman anticonceptivos orales, frente a los 5-10 casos por 100.000 mujeres/año en las que no los toman. Este aumento se debe a varios factores.

Los estrógenos incrementan la actividad de sistemas enzimáticos responsables de la degradación y recambio de la matriz elástica vascular, lo que provoca pérdida del tono vascular y aumento de la permeabilidad endotelial. Esto puede facilitar el acceso de sustancias promotoras del crecimiento en el espacio subendotelial, con hiperplasia de la íntima y del endotelio, y las consiguientes alteraciones en el flujo sanguíneo venoso. Junto con ello, existen modificaciones en el equilibrio del sistema de hemostasia: activación moderada de la coagulación y reducción de la sensibilidad del sistema de anticoagulación relacionado con la proteína C activada.

El riesgo de hipertensión clínicamente manifiesta (>140 mmHg de presión sistólica y >90 mmHg de diastólica) ha disminuido al reducir la dosis de estrógeno; es mayor en fumadoras y conforme aumenta la edad. El mecanismo puede deberse a la acción sobre el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, al aumentar la síntesis del sustrato angiotensinógeno.

Efectos metabólicos. Ya no se aprecia la intolerancia a la glucosa ni resistencia a la insulina que se veía con los primeros preparados. Tampoco se observan variaciones apreciables en las lipoproteínas plasmáticas. En las fumadoras puede aparecer aumento de factores que favorecen la coagulación con consecuencias trombóticas.

Desarrollo de tumores. Puesto que hay tumores dependientes de hormonas, estos fármacos están contraindicados en los casos en que aparecen o existen sospechas pendientes de confirmación. En cuanto a la posibilidad de que ellos mismos promuevan su aparición, no existen conclusiones definitivas. Epidemiológicamente, la combinación hormonal durante más de 5 años aumenta al doble el riesgo de cáncer cervical. En cuanto al cáncer de mama, el aumento de riesgo es de 1,1 a 1,2, sin que se pueda especificar la influencia de otras variables (tipo de fármacos, duración, etc.). Pueden favorecer el desarrollo, por otra parte muy infrecuente, de ciertos tumores hepáticos que, aunque benignos, originan fuertes hemorragias. En cambio, reducen el riesgo de cáncer endometrial, ovárico y colorrectal.

Otras reacciones. Pueden incrementar la concentración de colesterol en la bilis y provocar colelitiasis; en ocasiones reducen la absorción de folatos. Algunas pacientes muestran cierta resistencia a la ovulación espontánea, una vez interrumpida la administración; puede ser necesario utilizar clomifeno, gonadotropinas o bromocriptina si hay hiperprolactinemia. El 5% presenta depresión y trastornos psíquicos que mejoran con 40-50 mg/día de piridoxina. La ingestión de anticonceptivos en caso de embarazo puede ocasionar teratogenia en forma de virilización, criptorquidia o deformación de extremidades. Están contraindicados cuando hay antecedentes de enfermedad tromboembólica, cerebrovascular o coronaria, infarto de miocardio, sospecha o presencia de cáncer de mama, endometrio o cuello, sangrado vaginal no diagnosticado, embarazo, tumor o insuficiencia hepática. El tabaco y la edad incrementan notablemente el riesgo cardiovascular.

4. Interacciones

a) *De carácter farmacocinético.* Dada la tendencia a reducir al máximo la dosis de estrógeno para evitar sus complicaciones, aumenta el riesgo de que una interacción que disminuya el nivel plasmático reste eficacia al producto. La biodisponibilidad de los productos orales es muy variable de una persona a otra, debido a la abundante metabolización en el intestino y el hígado; esta variabilidad se traduce en la individualidad con que se pueden presentar las interacciones. La vitamina C facilita la absorción de los estrógenos al competir con ellos en reacciones de conjugación a nivel intestinal. En general, incrementan la metabolización de los estrógenos por fenómenos de inducción y reducen su concentración: la rifampicina, el fenobarbital, la primidona, la fenitoína y la carbamazepina. La modificación de la flora intestinal con antibióticos puede repercutir sobre los fenómenos de hidrólisis de glucurónido y sulfato de etinilestradiol, alterando la circulación enterohepática y reduciendo sus concentraciones plasmáticas; la relevancia de este fenómeno en la clínica anticonceptiva es discutible. Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo oxidativo de los antidepresivos tricíclicos, algunos β-bloqueantes, el diazepam y la cafeína, y aumentar la conjugación con glucurónido del oxazepam y el lorazepam.

b) *De carácter farmacodinámico.* Las modificaciones metabólicas explicadas anteriormente pueden alterar la acción farmacológica de los fármacos anticoagulantes, hipoglucemiantes, diuréticos y antihipertensores.

B. Otros anticonceptivos femeninos

1. Anticonceptivos poscoitales

Se emplea el gestágeno **levonorgestrel**, 1,5 mg, o la combinación etinilestradiol (100 µg) con levonorgestrel (0,5 mg), administrada dentro de las 72 h poscoito, repitiendo la misma dosis 12 h después. Combina la acción antiimplantatoria en el endometrio, abortiva, con la modificación de la motilidad tubárica. Se puede utilizar el modulador de receptores gestágenos **ulipristal** en dosis única de 30 mg dentro de las 72 h poscoito; su acción queda descrita en la sección VII.

2. Gestágeno incorporado en dispositivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos ocasionan una respuesta inflamatoria del endometrio que impide la implantación del óvulo ya fecundado; a ello se suma la acción fagocítica de células plasmáticas y macrófagos capaces de fagocitar el blastocisto y los espermatozoides. La adición de gestágenos al dispositivo intrauterino interfiere en la adecuada respuesta hormonal del endometrio, incrementando así la inviabilidad de la posible concepción. En el caso de que se incluya cobre, este producto favorece la respuesta inflamatoria.

Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan: hemorragias, dolor, infección pélvica, obstrucción tubárica y, en caso de embarazo por fallo del sistema (1,5-4%), aborto espontáneo. Posibles causas de hemorragia pueden ser: aumento de actividad fibrinolítica, alteración de los vasos o aumento de la actividad de los mastocitos con liberación local de heparina. La adición de gestágenos puede reducir el riesgo de hemorragias. En cuanto a las infecciones pélvicas, su frecuencia es 4,5 veces mayor que en mujeres que toman anticonceptivos orales; los gérmenes responsables suelen ser: *Neisseria gonorrhoeae*, clamidias, *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* y, raramente, *Actinomyces*. También se pueden usar anillos intravaginales que liberan gestágenos solos o asociados, que pueden extraerse sin riesgo antes del coito, aunque este método es el menos seguro de los hormonales.

3. Agentes espermicidas

Se utilizan solos o incorporados a diafragmas vaginales. Los más utilizados son el **nonoxinol-9** (nonilfenoxi-polioxietilén-etanol), el cloruro de **benzalconio** y otros agentes surfactantes o iónicos. Los espermicidas penetran la membrana lipoproteica del espermatozoide, aumentan su permeabilidad y provocan pérdida irreversible de su motilidad. Disminuyen la incidencia de infecciones vaginales. Pueden ocasionar reacciones alérgicas locales e irritación. Se ha descrito un ligero aumento del riesgo de anomalías congénitas, pero este extremo está sin confirmar.

XI. Anticonceptivos masculinos

El objetivo es alcanzar la azoospermia o al menos la oligozoospermia (<1 millón/mL de esperma). Para ello ha de suprimirse la FSH y la presencia de testosterona intratesticular. Todos los intentos realizados hasta el presente para asegurar ambas condiciones, especialmente con testosterona sola o combinada con gestágeno, o con agonistas de la GnRH, han fracasado en la práctica clínica por diversos motivos de carácter farmacológico y práctico.

BIBLIOGRAFÍA

Basaria S, Dobs AS. Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. J Clin Endocr Metab 2006;91:4743-52.

Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. Am J Obstet Gynecol 2012;206:195-8.

Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. Breast Canc Res Treat 2007;105:7-17.

Blake J. Menopause: evidence based practice. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2006;20:799-839.

Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. Contraception 2011;84:19-34.

Cai C, Balk SP. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. Endocr Rel Cancer 2011;18:R175-182.

Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. Fertil Steril 2002;77:1-14.

Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. Mol Cel Endocr 2012;358:232-43.

Fabbri A, Gianetta E, Lenzi A, Isidori AM. Testosterone treatment to mimic hormone physiology in androgen replacement therapy. A view on testosterone gel and other preparations available. Expert Opin Biol Ther 2007;7:1093-106.

Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethynilestradiol 3 mg/20 μg: a review of its use in contraception, premenstrual dysforic disorder and moderate acne vulgaris. Drugs 2007;67:1749-65.

Ferraldeschi R, Pezano C, Karavasilis V, De Bono J. Abiraterone and novel antiandrogens: overcoming castration resistance in prostate cancer. Ann Rev Med 2013;. en prensa.

Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs 2000;60:721-869.

Grimes DA. What is new in contraception? Obstet Gynec 2012;120:1477-8.

Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. Med J Austr 2006;185:436-9.

Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, et al. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. Eur J Endocrinol 2004;150:243-55.

Harrington WR, Sheng S, Barnett DH, et al. Activities of estrogen receptor α- and β-selective ligands at diverse estrogen receptive gene sites mediating transactivation or transrepression. Mol Cell Endocrinol 2003;206:13-22.

Howell A. Fulvestrant; current and future role in breast cancer management. Crit Rev Oncol/Hematol 2006;57:265-73.

Jordan VC. SERMs: meeting the promise of multifunctional medicines. J Natl Cancer Inst 2007;99:350-6.

Kazi M, Geraci SA, Koch CA. Considerations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in elderly men. Am J Med 2007;120:835-40.

Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestagen. Contraception 2000;62:29-38.

Labrie F. Drug insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy. Nat Clin Pract Endocr Metab 2007;3:584-93.

Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis. Bone 2013 in press.

Nichols MI. Ulipristal acetate. A novel molecule and 5-day emergency contraceptive. Obst Gynecol 2010;116:1252-3.

Niechslag E. The struggle for male hormonal contraception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:369-75.

Pennisi E. Drug's link to genes reveals estrogen's many sides. Science 1996;273:1171.

Pool R, Paridaens R. The use of third generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone dependent breast cancer: evidence based review. Curr Opin Oncol 2007;19:564-72.

Reid AG, Auchus RJ, Hughes BA, et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:507-16.

Robaglio M, Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen Conference. Lancet Oncol 2007;8:940-9.

Roberts H. Managing the menopause. Br Med J 2007;334:736-41.

Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. Maturitas 2012;71:337-44.

Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. Cancer Treat Rev 2013;. en prensa.

Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.

Schweizer MT, Antonarakis ES. Abiraterone and other novel androgen-directed strategies for the treatment of prostate cancer: a new era of hormonal therapies is born. Ther Adv Urol 2012;4:167-78.

Silvestre L, Dubois C, Renault M, et al. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone and a prostaglandin analogue. N Engl J Med 1990;322:645-8.

Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;. en prensa.

Vogelzang NJ. Enzalutamide- A major advance in the treatment of metastatic prostate cancer. New Engl J Med 2012;367:1256-7.

Wang C. Challenges in the diagnosis of the right patient for testosterone replacement therapy. Eur Urol Suppl 2007;6:862-7.

Welén K, Damber JE. Prostate diseases- Role of sex steroids and their inhibitors. Best Pract Res Clin Endocr Metab 2011;25:335-67.

Woolley CS. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:657-80.

Capítulo 52

Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos

J. Flórez

I. Glucocorticoides

1. Origen, síntesis y secreción

La corteza suprarrenal sintetiza toda clase de hormonas esteroideas: los glucocorticoides **cortisol** y **corticosterona** en la zona fasciculada, los mineralocorticoides **aldosterona** y **desoxicorticosterona** en la zona glomerulosa, y las hormonas **gonadales deshidroepiandrosterona, androstenodiona** y **testosterona** en la zona reticular. El presente capítulo aborda el estudio de los glucocorticoides y mineralocorticoides.

El precursor es el colesterol, que, en su mayor parte, proviene de las lipoproteínas del plasma. El sustrato preferido es el colesterol libre y esterificado presente en las lipoproteínas de baja densidad (LDL); para ello, las LDL interactúan con los receptores LDL presentes en la membrana de las células suprarrenales, los complejos son internados por endocitosis, y posteriormente son hidrolizados, dejando libre el colesterol. La corticotropina (ACTH) acelera la captación de las LDL y así incrementa la disponibilidad de sustrato, y estimula la secreción de hormonas corticoides mediante la facilitación del primer paso en las mitocondrias: la rotura de la cadena lateral del colesterol para convertirlo en Δ^5-pregnenolona por acción de CYP11A1 (fig. 52-1).

A nivel microsómico, la pregnenolona sufre la 3β-oxidación (3β-HSD), la isomerización e hidroxilación en C17 (CYP17) y C21 (CYP21), para realizarse finalmente la hidroxilación en C11 (CYP11B1), de nuevo a nivel mitocondrial. Todas estas hidroxilaciones utilizan una cadena de transporte de electrones, merced a la acción de los correspondientes citocromos (CYP) recién señalados. Dado que la ACTH estimula la producción de cortisol en mayor grado que la de corticosterona, hay que aceptar que la ACTH favorece la 17α-hidroxilación. Sin embargo, la ACTH estimula también la síntesis de aldosterona y de andrógenos (o proandrógenos) de la corteza suprarrenal. Además, la ACTH ejerce una acción trófica: estimula la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, con lo cual aumenta la capacidad sintetizadora de las células y aumenta el peso total de la glándula.

En el capítulo 49 se expone la correlación entre el eje hipotálamo-hipofisario y la secreción de cortisol. El ritmo biológico de origen hipotalámico que marca la secreción de CRH y ACTH se transmite igualmente a la suprarrenal, de forma que la secreción de cortisol es mínima en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, y máxima alrededor de las 8 de la mañana; esto hace oscilar las concentraciones plasmáticas de 1-5 μg/mL a 15-20 μg, pero la secreción no es constante, sino pulsátil. La secreción media diaria de cortisol en el adulto es de unos 14-20 mg/día.

La secreción de cortisol está sometida a la autorregulación por los sistemas de retroalimentación (v. fig. 49-8). La acción inhibidora del cortisol y de los glucocorticoides sintéticos se ejerce de manera directa tanto sobre las células corticotropas de la hipófisis como sobre las células secretoras de CRH en el hipotálamo: ambas poseen receptores glucocorticoides y ambas, en situación aislada, responden con inhibición de su respectiva secreción cuando se añade un glucocorticoide. Todo aumento en la concentración de glucocorticoide por encima de la secreción diaria fisiológica produce inhibición de la secreción endógena.

Además, la secreción de cortisol está constantemente sometida a influencias neurógenas y químicas que modulan su velocidad; el estrés psicológico y el esfuerzo físico incrementan extraordinariamente la secreción de cortisol; la hipertermia, la hipoglucemia, la exposición al frío, las quemaduras, las radiaciones, la hipotensión, la hipovolemia, las intervenciones quirúrgicas y otras situaciones favorecen la secreción de cortisol; en muchos casos, estos estímulos influyen en último término sobre el hipotálamo, donde estimulan la secreción de CRH. La sobrecarga de glucocorticoides puede inhibir parcial o totalmente la respuesta al estrés y a algunas de estas maniobras, pero no siempre ocurre así. Existen incluso cuadros patológicos, como es el caso de algunas depresiones endógenas, en los que la administración de un glucocorticoide sintético no inhibe la secreción endógena de ACTH y cortisol.

2. Características químicas

A partir del esteroide natural cortisol se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras (fig. 52-2). Son estructuras fundamentales para mantener o incrementar las propiedades más características: *a)* en el anillo A, el grupo cetónico en C3, el doble enlace entre C4 y C5 y el doble enlace entre C1 y C2; *b)* en el anillo B, la metilación en C6 y la fluoración en C9; *c)* en el anillo C, la función oxígeno en C11, y *d)* en el anillo D, la hidroxilación en C17 y C21; la hidroxilación o la metilación en C16 reduce la actividad mineralocorticoidea.

El número de derivados es muy amplio, así como las vías de administración por las que se pueden utilizar. Con frecuencia se obtienen ésteres distintos de un mismo producto para emplearlo por vías diferentes, pero con algunos que se usan por vía tópica se consigue mantener su actividad antiinflamatoria y reducir su capacidad de difusión con el fin de circunscribir su acción localmente y restringir la acción sistémica (tabla 52-1).

3. Mecanismo de acción: receptores corticoides

Los efectos de los glucocorticoides se deben a su interacción con dos tipos de receptores nucleares: el receptor glucocorticoide (GR) y el mineralocorticoide (MR). Su afinidad por el receptor MR es superior a la mostrada por el GR; pero, mientras el GR se encuentra ampliamente expresado en la mayoría de las células del organismo, incluido el cerebro, el MR se expresa de manera restringida en las

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

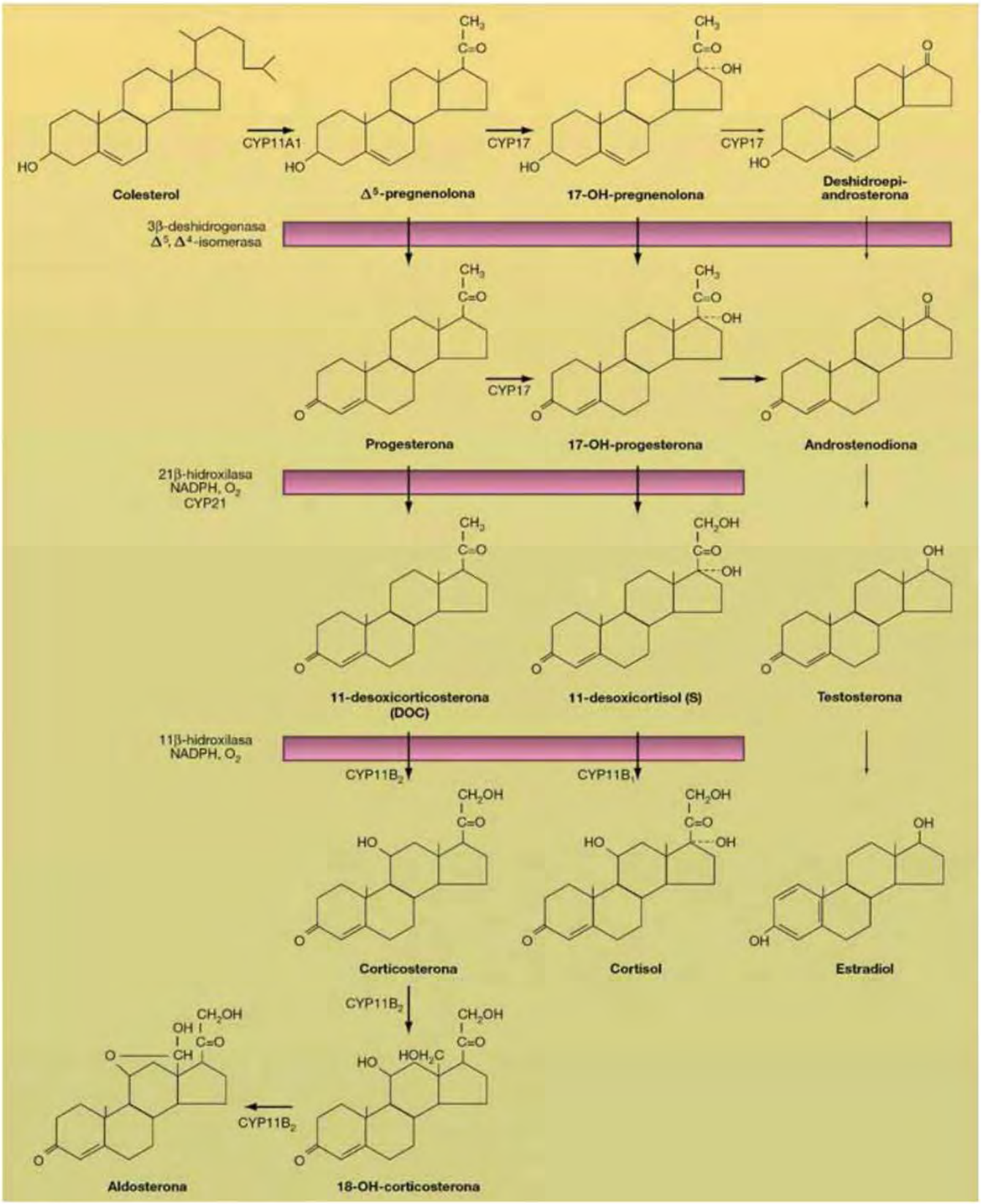


Figura 52-1 Biosíntesis de los corticoides.

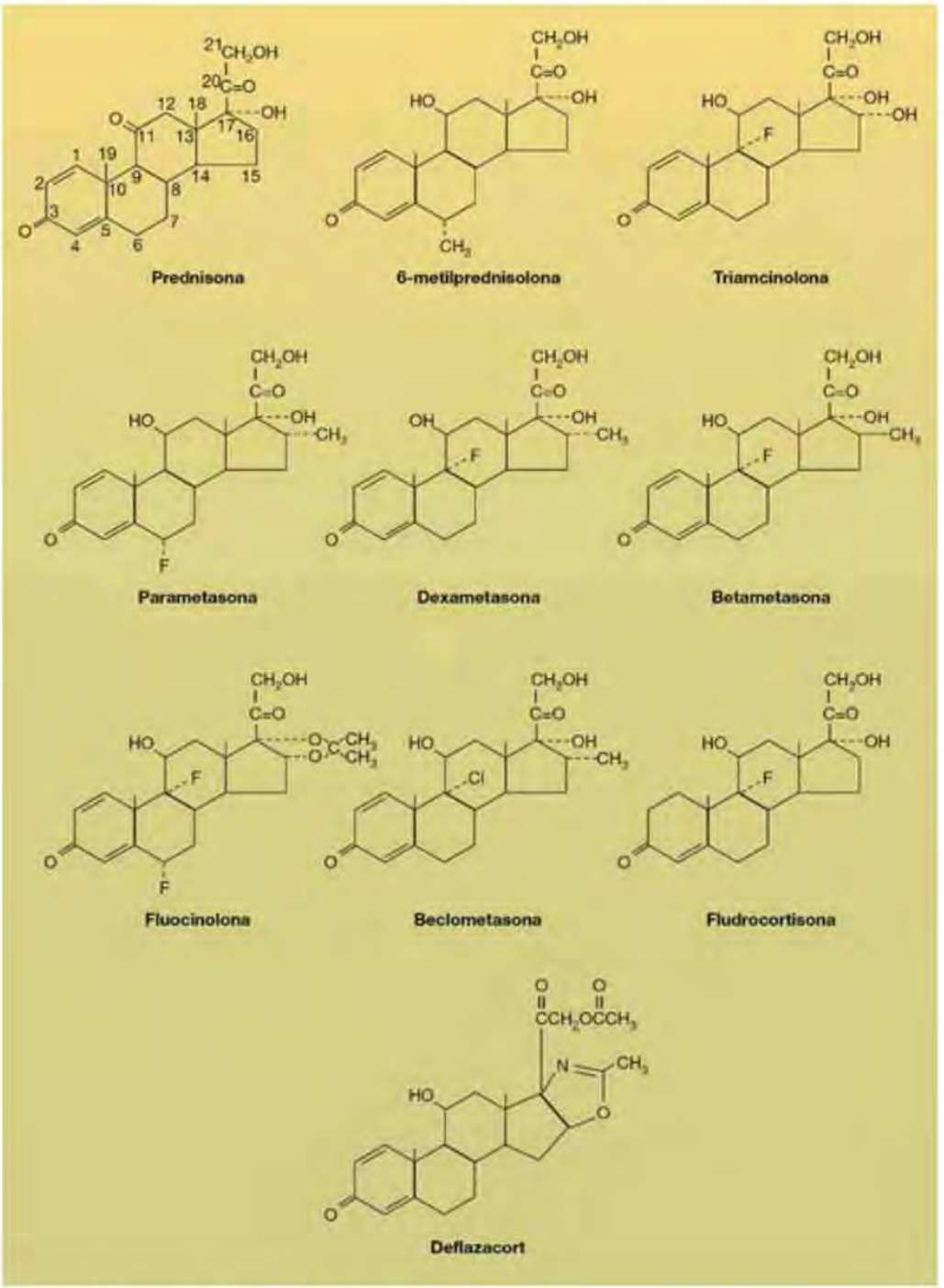


Figura 52-2 Estructuras de glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos.

células epiteliales del riñón, el colon y las glándulas salivales, y en algunas no epiteliales del cerebro (*septum*, hipocampo, áreas periventriculares y núcleo del tracto solitario) y corazón.

En los órganos diana de los mineralocorticoides existe una enzima microsómica, la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte el cortisol en cortisona, la cual carece de capacidad para fijarse al receptor MR. De esta manera, la enzima impide que el cortisol, que circula en concentraciones 100-1.000 veces superiores a las de la aldosterona, ejerza sus efectos sobre este receptor en las células. La aldosterona, en cambio, no es sustrato para esta enzima, debido a su grupo hemiacetal, y así puede llegar intacta al interior de la célula para interactuar con el MR de manera exclusiva.

El GR pertenece a la superfamilia de receptores nucleares cuya estructura se describe en el capítulo 3 (v. apartado II, C). El GR humano adopta dos formas: GRα con capacidad de unirse a la molécula esteroide, y GRβ, que no se une al esteroide. El GRα es un factor de transcripción activado por ligando. En ausencia de ligando, el

Tabla 52-1 Glucocorticoides naturales y sintéticos

Corticoide	Éster	Vía de aplicación
A. Vías múltiples		
Betametasona	—	Oral
	Benzoato	Tóp
	Dipropionato	Tóp
	Fosfato y acetato sódicos	Iny, oral
	Valerato	Tóp
Cortisol (hidrocortisona)	—	Iny, tóp, oral
	Acetato	Iny, tóp, sup, espuma rectal
	Cipionato	Oral
	Fosfato sódico	Iny
	Succinato sódico	Polvo iny
Cortisona	Acetato	Oral
Cortivazol	—	Iny
Deflazacort	Acetato	Oral
Dexametasona	—	Oral, tóp
	Acetato	Iny
	Fosfato sódico	Iny, tóp, inh
	Acetato	Iny
Metilprednisolona	—	Oral
	Acetato	Iny, tóp, enema
	Succinato sódico	Polvo iny
Parametasona	Acetato, fosfato	Oral, iny
Prednisolona	—	Oral
	Succinato	Iny, tóp
	Fosfato sódico	Iny, tóp
	Tebutato	Iny
Prednisona	—	Oral
Triamcinolona	—	Oral
	Acetónido	Iny, tóp, inh
	Diacetato	Oral, iny
	Hexacetónido	Iny
B. Uso tópico o inhalatorio exclusivamente		
Alclometasona	Flumetasona	
Beclometasona	Fluocinolona	
Budesonida	Fluocinónido	
Clobetasol	Fluocortina	
Clobetasona	Fluocortolona	
Desoximetasona	Fluorometolona	
Diclorisona	Flupamesona	
Diflorasona	Fluticasona	
Diflucortolona	Mometasona	
Fluclorolona	Prednicarbato	

inh: inhalatorio; iny: inyectable; sup: supositorio; tóp: tópica.

receptor está localizado en el citoplasma como un complejo proteico en unión con las proteínas de choque térmico (HSP) 90, p60/Hop, HSP-70 y HSP-40, y otras moléculas chaperones (fig. 52-3).

En presencia del ligando, el complejo se disocia y el receptor asociado al glucocorticoide se traslada al núcleo, en donde se une como homodímero a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) localizado en las zonas de regulación de los genes, denominadas elementos de respuesta glucocorticoide (GRE), y son las que dotan de especificidad a la modulación de la transcripción génica.

La regulación promovida por los glucocorticoides puede ser positiva si fomenta la síntesis de una determinada proteína, o negativa si la inhibe. Esta acción reguladora positiva o negativa es ejercida mediante la interacción directa del GR con el ADN (interacción proteína-ADN) o con otras proteínas nucleares (interacción proteína-proteína).

La *regulación positiva* de los genes diana exige la translocación de los dímeros de complejos glucocorticoide-GR desde el citoplasma al núcleo, en donde se unen a los GRE en la región promotora de los genes sensibles a glucocorticoides (v. fig. 52-3 A). Esto provoca el reclutamiento y la activación de moléculas coactivadoras de la transcripción, como son CBP, SRC-1 u otros cofactores que tienen actividad intrínseca para modificar la cromatina y promover el desenrollamiento de la estructura de ADN, lo cual favorece el reclutamiento la ARN polimerasa II. El proceso termina por activar los genes, como, por ejemplo, los que codifican enzimas gluconeogénicas (tirosina aminotransferasa, fosfoenolpirúvico carboxicinasa), o diversas proteínas que intervienen en la respuesta antiinflamatoria (v. más adelante). La fijación del GR al ADN es transitoria, dura solo unos segundos, pero los cambios generados tras esa fijación permanecen (memoria epigenética).

La *regulación negativa* promovida por los GR es más variable y puede tomar, al menos, dos formas: *a)* el receptor GR se asocia a GRE negativos que provocan la represión de la transducción génica, debido quizás a la interferencia en la unión de factores esenciales de la transcripción (v. fig. 52-3 *B*); parece que esto sucede en la regulación negativa de los promotores del gen de la osteocalcina y de la proopiomelanocortina, y *b)* el GR actúa por medio de una interacción proteína-proteína que supone la unión directa a otros factores de transcripción. Esta última forma va a ser determinante en la acción antiinflamatoria e inmunodepresora. Se sabe que muchos genes promotores de sustancias flogógenas son activados por estímulos

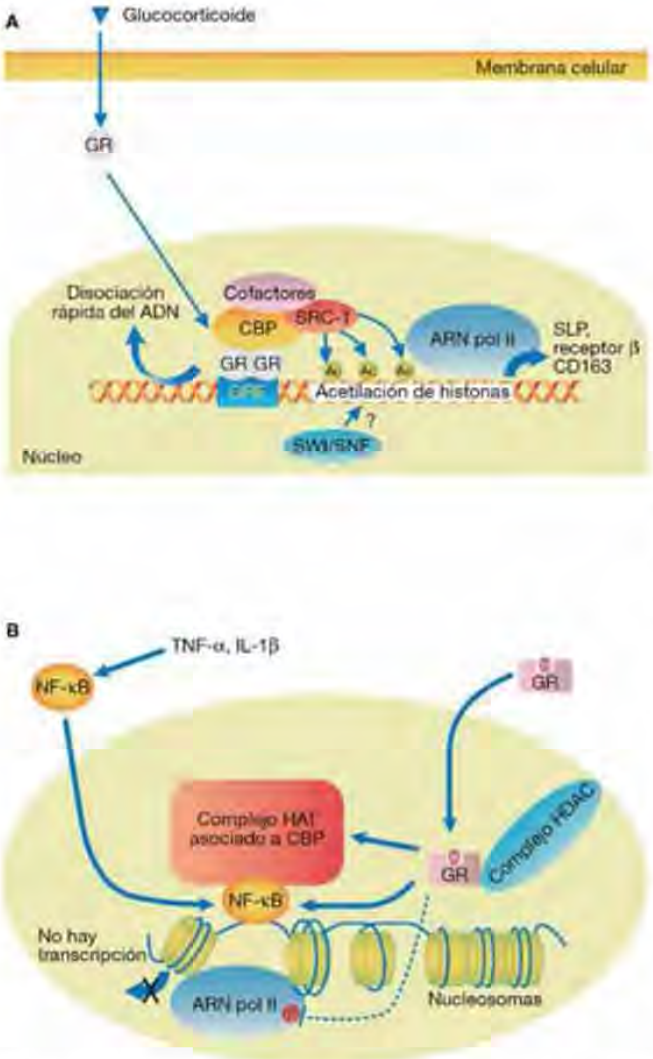


Figura 52-3 Acciones del glucocorticoide tras activar su receptor (GR). **A.** Procesos de activación de genes. **B.** Procesos de inhibición de genes. Los mecanismos se explican en el texto.

como son la interleucina IL-1β o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), capaces de activar el factor de transcripción (NF-κB) que es translocado al núcleo. El NF-κB se fija a un sitio específico de reconocimiento en la región promotora de los genes, y posteriormente recluta coactivadores de la transcripción, como es el CBP y el complejo HAT, que poseen actividad acetiladora de histonas. La acetilación de las histonas cromatínicas promueve el reclutamiento de la ARN polimerasa II, con la consiguiente transcripción de genes con actividad proinflamatoria. El GR activado por glucocorticoide y en forma monomérica pasa al núcleo y reduce la acetilación de histonas. El monómero GC interactúa con, e inhibe, la actividad acetiladora de los complejos coactivadores. Además, el GR es capaz de reclutar al complejo HDAC hasta el complejo NF-κB, provocando así la supresión de la síntesis de los genes, por ejemplo varios proinflamatorios (v. más adelante). Por último, el GR es capaz de reducir la fosforilación de los residuos de serina 2 dentro de región carboxiterminal de la ARN polimerasa II, reduciendo, de este modo, su capacidad para conseguir la elongación y reiniciación de ARNm.

4. Acciones fisiológicas y farmacológicas

La ausencia de hormonas corticales depleciona el glucógeno hepático y muscular, disminuye la glucemia, reduce la cantidad de nitrógeno no proteico en la orina, aumenta la eliminación de sodio en orina, disminuye el volumen plasmático, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco, desciende la presión arterial, disminuye la concentración de sodio en plasma y aumenta la de potasio, y pierde la capacidad de concentrar o de diluir la orina. La administración de corticoides restablece estas funciones y, si se administran dosis excesivas, aparece expansión del volumen plasmático, retención de sodio y pérdida de potasio, aumento de la presión arterial, incremento del glucógeno en hígado y músculo, aumento de la glucemia, reducción de la masa conjuntiva y muscular, y aumento de nitrógeno no proteico en orina; en determinadas circunstancias, además, inhiben la respuesta inflamatoria y ciertas manifestaciones de la respuesta inmunitaria.

Este conjunto de acciones son de dos tipos: *glucocorticoides*, representadas por la capacidad de almacenar glucógeno hepático y por la actividad antiinflamatoria, y *mineralocorticoides*, representadas por la capacidad de retener sodio y agua. Existe una clara disociación en la capacidad de los corticoides naturales para activar unas u otras acciones: el cortisol tiene mucha mayor actividad glucocorticoide que mineralocorticoide, mientras que con la aldosterona sucede lo contrario. Muchos análogos sintéticos del cortisol muestran potencias crecientes de acción glucocorticoide y decrecientes de acción mineralocorticoide, lo que permite una gran manejabilidad y mayor seguridad en el uso (tabla 52-2); sin embargo, la acción glucocorticoide se asocia a la capacidad de inhibir la actividad de la función hipotálamo-hipofisaria, provocando así la reducción en la función suprarrenal endógena.

4.1. Acciones metabólicas e hidroelectrolíticas

Los glucocorticoides aseguran la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. Para ello movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, son desaminados y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis); promueven la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa, reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos (piel, músculo, tejidos conjuntivo y graso). La actividad hepática deriva, en parte, del incremento en el acceso de sustratos y, en parte, del aumento en la síntesis de enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos. En consecuencia, el mantenimiento de la disponibilidad de hidratos de carbono se consigue mediante el incremento de la actividad catabólica proteica, manifestada por la aparición del equilibrio nitrogenado negativo.

En la acción crónica de los glucocorticoides participan otras hormonas, como el glucagón, que contribuye a la acción gluconeogénica, y la insulina, cuya secreción aumenta en presencia de glucocorticoides; en parte, contrarresta la acción catabólica y, en parte, contribuye a incrementar la síntesis de glucógeno.

En el tejido graso, los glucocorticoides ejercen efectos directos e indirectos. Puesto que aumentan el apetito y la ingesta calórica, e interfieren en la penetración de glucosa en las células, desencadenan la secreción de insulina; favorecen o estimulan la acción de otros agentes lipolíticos, como la de las catecolaminas que actúan por su activación de receptores y formación de AMPc para inducir la lipólisis. Asimismo, los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo, promoviendo su depósito en la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior. Dosis grandes de glucocorticoides pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos, pero esto ocurre cuando hay asociada una diabetes y está reducida la transferencia de lípidos desde el plasma hasta los tejidos.

Las acciones hidroelectrolíticas y su mecanismo son descritos más adelante en este capítulo. Pero, con independencia de estas acciones, provocan en el riñón un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, y aumentan el aclaramiento de agua libre.

Tabla 52-2 Perfil farmacológico de los principales esteroides corticales

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (oral)	Retención de Na*	Dosis diaria (mg) por encima de la cual se suprime el eje hipófiso-suprarrenal	
				Hombres	Mujeres
Hidrocortisona	1	20	1	20-30	15-25
Cortisona	0,8	25	0,8		
Prednisona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Prednisolona	4	5	0,8	7,5-10	7,5
Metilprednisolona	5	4	0,5	7,5-10	7,5
Triamcinolona	5	4	0	7,5-10	7,5
Parametasona	10	2	0	2,5-5	2,5
Betametasona	25-40	0,6	0	1-1,5	1-1,5
Dexametasona	30	0,5	0	1-1,5	1-1,5
Aldosterona	0	—	300		
Fludrocortisona	10	2	250	2,5-5	2,5
Deflazacort	5-10	6	0	6-10	6-10

4.2. Acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen la transudación líquida y la formación de edema, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces.

Varios son los mecanismos responsables de estas acciones. Los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales, y suprimen la producción o los efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. En general, se afecta más la llegada de leucocitos al foco que su función, y se afecta más la inmunidad celular que la humoral (v. cap. 24, apartado II, A, 2.1). La acción es múltiple, por cuanto afecta a muy diversos tipos de leucocitos.

Los mecanismos moleculares que explican la acción antiinflamatoria e inmunodepresora son el resultado de la interacción del glucocorticoide con los GRα y de su consiguiente acción transactivadora o transrepresora sobre los correspondientes genes (tabla 52-3). De hecho, facilita la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como es el caso de la lipocortina I, el antagonista del receptor de la IL-1, el inhibidor de la proteasa de leucocitos secretores, la fosfatasa 1 proteincinasa activada por mitógenos y la IL-10. En cambio, al interactuar como monómero con los factores de transcripción AP-1 y NF-κB, inhibirá la síntesis de la mayoría de genes proinflamatorios que es regulada por dichos factores, y que codifican numerosas citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular; lo mismo sucede con el factor nuclear de las células T activadas.

La inhibición de la entrada de los *neutrófilos* al foco inflamatorio se debe a que bloquean la expresión de las moléculas de adhesión celular que permiten la fijación de los leucocitos al endotelio inflamado. Este efecto de inhibición del atrapamiento de neutrófilos en el lugar inflamado es responsable de la neutrofilia que producen. A dosis farmacológicas, bloquean parcialmente las funciones de los neutrófilos (liberación de enzimas lisosómicas, estallido respiratorio, etc.). Los glucocorticoides antagonizan la diferenciación de los *macrófagos* e inhiben muchas de sus funciones: inhiben la producción de monocitos en la médula ósea, inhiben

Tabla 52-3 Genes sensibles a los glucocorticoides

Reducción de la transcripción
Quimiocinas: IL-8, RANTES, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxina
Citocinas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, IL-18, TNF-α, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, factor de células madre
Enzimas inducibles: óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa 2, fosfolipasa A_2
Receptores de endotelina 1: receptores NK_1, NK_2
Moléculas de adhesión: ICAM-1, selectina E
Aumento de la transcripción
Lipocortina 1/anexina 1 (inhibidor de fosfolipasa A_2)
CC10 (inhibidor de fosfolipasa A_2)
Adrenoceptor β_2
Antagonista receptor IL-1
IL-1R2
IκBα (inhibidor de NF-κB)
CD163
MAP cinasa fosfatasa 1 (MKP-1)

Según Adcock et al., 2004.

la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II, bloquean la síntesis de numerosas citocinas inflamatorias (IL-1 e IL-6, TNF-α, etc.), disminuyen la producción de eicosanoides inflamatorios e inhiben la expresión de la NO sintasa inducible (si se administran antes de que se ponga en marcha el proceso inflamatorio, pero no una vez que ya se ha iniciado). Los glucocorticoides reducen el recuento de *eosinófilos* y *basófilos* en sangre y disminuyen la acumulación de eosinófilos y *mastocitos* en las áreas donde se produce una reacción alérgica. Inhiben la liberación de histamina y leucotrieno C4 de los basófilos, e inhiben la desgranulación de los mastocitos. En las *células endoteliales* inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II y de las moléculas de adhesión celular ELAM-1, ICAM-1. En estas células, además, inhiben la secreción de diversas proteínas del complemento, de citocinas y de eicosanoides, ya que inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2 y la expresión de la ciclooxigenasa 2, mientras que la ciclooxigenasa 1 se ve poco afectada por los corticoides (v. cap. 21). Aunque inicialmente se pensó que los glucocorticoides inhibían directamente la actividad de la fosfolipasa A_2, se sabe que en realidad la inhiben de forma indirecta, al aumentar la síntesis de determinadas proteínas de la familia de la anexina, de las cuales la mejor conocida es la lipocortina 1.

En relación con los *linfocitos*, en la especie humana una dosis farmacológica de glucocorticoides produce linfopenia, afectándose todas las subpoblaciones linfocitarias. Esto, al parecer, se debe a la redistribución de los linfocitos circulantes a otras aéreas, particularmente la médula ósea, y se debe a cambios en la expresión de las moléculas de adhesión celular. Los linfocitos T inmaduros y, en algunas ocasiones, los linfocitos T activados son destruidos mediante apoptosis (muerte celular programada), mientras que los linfocitos maduros quiescentes no se ven afectados. Los glucocorticoides inhiben diversos procesos que conducen a la activación de los linfocitos T: bajan la producción de IL-2, interfieren en su acción y bloquean la síntesis de linfocinas, como las IL-3, IL-4 e IL-6 o el IFN-γ. Los linfocitos B, por el contrario, son relativamente resistentes a los efectos de los glucocorticoides; solo inhiben su proliferación si se administran antes de que se activen. A dosis pequeñas no afectan a la producción de anticuerpos, pero a dosis altas se aprecia un aumento del catabolismo y una disminución discreta de la síntesis, quizá por mecanismos indirectos (inhibición de las células T_H) (v. cap. 24).

A dosis farmacológicas, los glucocorticoides suprimen la proliferación y la función de los *fibroblastos* (síntesis de colágeno), lo que puede explicar su actividad inhibidora de la cicatrización. A la acción antiinflamatoria ya explicada se suma la capacidad de interferir en la síntesis de colágeno, por ejemplo, el colágeno VII que depende del gen *COL7A1*, cuya expresión es inhibida por los glucocorticoides.

4.3. Acciones cardiovasculares

Contribuyen tanto la actividad mineralocorticoide como la glucocorticoide; además, los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El volumen plasmático y el estado electrolítico regulados por la actividad mineralocorticoide desempeñan un papel indudable; su actividad exagerada y mantenida llega a causar hipertensión arterial, mientras que su hipofunción ocasiona hipotensión arterial, pero a la hipotensión addisoniana contribuye probablemente un factor miocárdico y otro vascular; esto explica que la administración de glucocorticoides en la hipotensión de una crisis addisoniana ocasione de inmediato una subida de presión arterial, sin dar tiempo a que se restablezca el volumen líquido.

Se admite que los glucocorticoides pueden ejercer en ciertas situaciones una acción antitóxica sobre el miocardio. En los vasos también favorecen su reactividad a las catecolaminas y otras sustancias presoras (angiotensina II); es posible que la inhibición de óxido nítrico (NO) sintasa a nivel vascular, antes mencionada, contribuya a reducir factores endógenos vasodilatadores que pueden ser particularmente liberados en situaciones de *shock* inmunológico y endotóxico. Ello explicaría la capacidad de los glucocorticoides para superar la hipotensión en estas situaciones.

4.4. Acciones musculoesqueléticas

Tanto la reducción como el exceso de actividad corticoidea provocan debilidad muscular, aunque por mecanismos diferentes. Las dosis excesivas de glucocorticoides provocan el catabolismo proteico en los músculos: inhiben parcialmente la captación y utilización de la glucosa, y estimulan la degradación e inhiben la síntesis de proteínas; esto explica la reducción de la masa muscular y la debilidad y la fatiga consiguientes. Existe, además, una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo.

En el hueso, los glucocorticoides afectan a su metabolismo por varios mecanismos: *a)* inhiben la formación de hueso al suprimir la proliferación y activación de los osteoblastos; *b)* reducen la absorción de Ca^{2+} en el intestino y facilitan su eliminación en el riñón, lo que provoca hiperactividad paratiroidea y la consiguiente estimulación osteoclástica; *c)* facilitan la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y *d)* inhiben la liberación de la hormona de crecimiento, IGRF-1 y TGF-β que intervienen en la homeostasis del hueso.

Se conocen algunos de los mecanismos moleculares responsables de estas acciones. Los glucocorticoides reducen la expresión de la osteocalcina mediante la interacción de los GR con GRE negativos; reducen la síntesis de colágeno tipo I por mecanismos de transrepresión mediada por GR en interacción con proteínas, y estimulan los osteoclastos al activar el gen del ligando de la osteoprogerina, un elemento que estimula los mecanismos de diferenciación y activación de los osteoclastos (v. cap. 56).

4.5. Acciones sobre otras hormonas

Administrados en cantidades elevadas durante la fase de crecimiento del niño y adolescente, los glucocorticoides bloquean la acción de algunos estímulos sobre la liberación de hormona de crecimiento, como se observa en los niños tratados de forma crónica. A ello se suma una acción inhibidora directa sobre los cartílagos de crecimiento (condrocitos). El resultado de ambas acciones es una detención del crecimiento del niño. Reducen la formación de T_3 a partir de T_4 (v. cap. 53).

4.6. Acciones en el sistema nervioso central

Dada la abundancia de receptores corticoides (GR y MR) en el sistema nervioso central (SNC), su acción fisiológica debe ser importante a corto y a largo plazo. La carencia de cortisol en la enfermedad de Addison y su exceso en la enfermedad de Cushing (o cuando se administran de forma exógena en abundancia) originan cuadros psiconeurológicos que comprenden desde la sensación de bienestar o de euforia hasta estados claramente psicóticos. Es frecuente que la hormona mejore el humor, pero puede provocar euforia, insomnio, intranquilidad o hiperactividad motora; en ocasiones produce ansiedad o depresión, o reacciones psicóticas (v. acciones de los *neuroesteroides* en el SNC en el cap. 25).

5. Características farmacocinéticas

En la tabla 52-4 se indican los principales datos farmacocinéticos. El cortisol se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de alrededor de 1 h, pero puede sufrir un metabolismo presistémico abundante y variable. Existen sales y ésteres solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, la administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. Aproximadamente el 90% del cortisol plasmático está unido a proteínas: el 10-15% a la albúmina y el 75-80% a la transcortina, una globulina que presenta gran afinidad por el cortisol, la aldosterona y la progesterona, pero menor capacidad fijadora que la albúmina; por ello, a las concentraciones normales de cortisol se encuentra

Tabla 52-4 Características farmacocinéticas de los glucocorticoides

Corticoide	Biodisponibilidad (%)	Semivida plasmática (min)	Semivida biológica (h)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)
Hidrocortisona	30-90	90	8-12	28-49	90
Dexametasona	90	300	36-54	70	66-77
Metilprednisolona	80-99	200	18-36	70-100	77
Prednisolona y prednisona	80	200	18-36	30-40	70-90
Triamcinolona		200	18-36	99-148	< cortisol
Deflazacort	90	200	36-54	—	40

ligado a la transcortina, pero cuando aumentan (por estrés, ACTH o administración exógena) se eleva la fracción unida a la albúmina y la fracción libre; solo esta pasa a los tejidos y es activa. En el hígado, el cortisol sufre reducción del doble enlace en posición 4,5 y del grupo cetónico en C3, que se hidroxila y posteriormente se conjuga con ácido glucurónico y sulfatos. La $t_{1/2}$ plasmática es de unos 90 min, pero la $t_{1/2}$ biológica es mucho mayor (v. tabla 52-4), lo cual indica que depende de la compleja modificación ejercida por el cortisol a la altura de su receptor esteroideo intracelular. Esto mismo ocurrirá con los preparados sintéticos.

Los numerosos derivados sintéticos se administran también por diversas vías en abundantes formas galénicas (v. tabla 52-1). Por vía tópica, el índice de absorción es pequeño, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos (v. cap. 72, apartado IV, B, 8). Por vía inhalatoria es inevitable la deglución del producto y su paso al aparato digestivo y consiguiente absorción; pero la biodisponibilidad en este caso es inferior en el 1% para la fluticasona y del 6 al 13% para el budesónido y la beclometasona, de modo que, por ejemplo, dos golpes inhalatorios de beclometasona cuatro veces al día (400 µg) equivalen a 7,5 mg de prednisona por vía oral, y cuando se administran enemas de retención puede llegar a absorberse hasta el 30% de la dosis de corticoide (v. cap. 41, apartado III). Es importante, en este sentido, tener en cuenta la correspondencia biológica de los diversos corticoides que se indica en la tabla 52-2.

Los corticoides sintéticos se absorben bien por vía oral, y su biodisponibilidad, en general, es superior a la del cortisol; el deflazacort es un profármaco que se hidroliza en el metabolito activo 21-OH deflazacort. Se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que el cortisol, perdiendo muchos de ellos la capacidad de unirse a la transcortina; por ello, pasan con mayor rapidez a los tejidos. El metabolismo hepático de todos los preparados es muy abundante, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación. La halogenación en posición 9, la desaturación del enlace 1,2 y la metilación en C2 o C16 prolongan las $t_{1/2}$ de eliminación plasmática y la biológica. El metabolismo es inducible por los fármacos inductores: fenitoína, rifampicina, etc.

La prednisona se convierte en prednisolona dentro del organismo por acción de una β-hidroxilasa, pero esta reacción puede ser bidireccional. Al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y, por consiguiente, su actividad biológica. La cinética de la prednisolona es dependiente de la dosis. La insuficiencia hepática y renal, y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y, por lo tanto, la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen.

6. Reacciones adversas e interacciones

6.1. Supresión de la secreción endógena

Por su capacidad de inhibir la secreción de CRH y ACTH, los esteroides naturales y sintéticos producen modificaciones estables en la hipófisis y en las suprarrenales en proporción a la dosis administrada y a la duración de la administración. En principio, dosis suprafisiológicas producen inhibición; si la duración es corta (no mayor de 7-10 días), la función adrenal se recupera de inmediato, pero, si se prolonga más de 2 semanas, los cambios atróficos se estabilizan, de manera que, al suspender bruscamente la medicación corticotropa, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. Cuando la administración se prolonga durante un tiempo y con dosis altas, situación frecuente en muchas de las aplicaciones de esteroides, como se verá más adelante, la recuperación de la secreción de ACTH y de cortisol llega a tardar varios meses en normalizarse (a veces, hasta 12 meses); la recuperación de la secreción basal diaria de cortisol ya puede estar restablecida, pero no responder de manera normal a situaciones que exigen una secreción aguda aumentada (estrés, infecciones, quemaduras, etc.), de ahí que en estas situaciones sea preciso aumentar la dosis de corticoide que se estaba administrando. Es preciso tener en cuenta la potencia glucocorticoidea del producto en cuestión y compararla con la del cortisol; es decir, 1 mg de prednisona tiene tanta capacidad inhibidora de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal como 5 mg de cortisol, etc. De todas maneras, existe una gran variabilidad en el grado de supresión del eje en pacientes tratados con dosis farmacológicas, que solo puede valorarse mediante pruebas, como la de la hipoglucemia insulínica, la de la metopirona, la del tetracosáctido o la de la CRH.

Los glucocorticoides inhiben la función del eje mediante su interacción con GR situados en las células del núcleo paraventricular del hipotálamo que secretan CRF, y en las células corticotropas de la hipófisis anterior que sintetizan la proopiomelanocortina (POMC) de la que procede la ACTH (v. cap. 25). En las células hipotalámicas, los GR inhiben la secreción de GRF por interacción con factores de transcripción no dependiente de ADN, mientras que, en las hipofisarias, la inhibición de la secreción de POMC se debe a la interacción directa de los GR con el ADN.

Las medidas que hay que adoptar frente a esta acción supresora son varias: *a)* excepto en casos de administración corta, aunque sea abundante, no suspender nunca la medicación con esteroides de forma brusca, sino reducirlos siempre lentamente, tanto más cuanto más se haya prolongado la administración del producto; la velocidad de reducción puede ser de unos 2,5 mg de prednisona cada 2 o 3 semanas; *b)* tratar de administrar siempre la menor dosis

posible, de ahí que en los casos de administración crónica el médico debe intentar ir reduciendo la dosis a niveles compatibles con el estado de la enfermedad y su sintomatología; *c)* en cuanto sea posible, y en los casos de administración crónica, se debe intentar pasar a la terapia alternante que se describe más abajo; *d)* si durante la fase de reducción o retirada de esteroides sobreviene una infección aguda, intervención quirúrgica, etc., vigilar los signos de hipocorticalismo (incluidos los del equilibrio hidrosalino) y aumentar de nuevo temporalmente la dosis de esteroide; *e)* usar con preferencia preparados de acción corta; *f)* administrar una dosis única por la mañana, y *g)* antes de retirar definitivamente el corticoide, realizar una de las pruebas antes referidas.

6.2. Otras reacciones adversas

Son numerosas y, a veces, suficientemente graves para justificar que la utilización de glucocorticoides sea lo más diferida posible. Dosis superiores a 100 mg/día de cortisol o equivalentes en esteroide sintético durante más de 2 semanas provocarán signos de hipercorticalismo o síndrome de Cushing, cuya intensidad dependerá de la dosis: aumento de peso, redistribución de la grasa en cara, cuello y abdomen, acné, retención de sodio y agua, hipertensión, tendencia a instaurar diabetes, hiperlipemia, osteoporosis, que debe ser tratada con vitamina D, detención del crecimiento en niños, adelgazamiento de la piel y trastornos en la cicatrización de heridas. Frente a lo inicialmente sugerido, el deflazacort no tiene menos efectos hiperglucemiantes y catabolizantes que la prednisona, a dosis equivalentes.

Pueden producir miopatías con debilidad de la musculatura proximal de las extremidades, aparte de la acción catabólica generalizada. La suspensión brusca de esteroides puede originar un cuadro de abstinencia caracterizado por dolores articulares, fiebre y síntomas generales, que, en el caso de un enfermo reumático, podría sugerir un agravamiento del cuadro; pero, si se trata del síndrome de retirada, no se acompaña de signos humorales (como aumento de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva, etc.).

Tanto en aplicación tópica como sistémica, los glucocorticoides pueden provocar alteraciones cutáneas; las más importantes son la atrofia de la epidermis y de la dermis, e incluso del subcutis, lo que origina las típicas estrías del hipercorticalismo y posibles problemas de cicatrización. La atrofia se debe a la inhibición de la proliferación celular (queratocitos y fibroblastos dérmicos), y a la reducción de la síntesis de proteínas por parte de fibroblastos, en especial las que conforman la matriz extracelular de la piel, como es el colágeno; se observa una importante reducción de la síntesis del colágeno I que conforma el 80% del colágeno total.

La incidencia de úlceras pépticas ha sido muy debatida; alteran la barrera mucosa, reducen la actividad regeneradora del epitelio y, en ocasiones, aumentan la acidez del jugo gástrico. En conjunto, parece que incrementan su incidencia, y se caracterizan por presentar poca sintomatología prodrómica y una alta proporción de complicaciones hemorrágicas y perforaciones. Aumentan también la incidencia de pancreatitis.

Las acciones antiinflamatoria e inmunodepresora facilitan la aparición de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas, que, además, pueden instaurarse y extenderse sin provocar señales de alarma, de ahí que sea preciso vigilarlas y valorar más cualquier signo.

La aplicación tópica en los ojos puede aumentar la presión intraocular al reducir el flujo de salida, sobre todo en glaucomas de ángulo abierto. En niños y en pacientes con artritis reumatoide se ha apreciado una mayor frecuencia en la aparición de cataratas subcapsulares.

Pueden ocasionar alteraciones psicológicas en forma de cambios de humor (euforia o depresión) y psicopatías de tipo maníaco-depresivo o esquizofrénico, incluso con intentos suicidas. Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal benigna.

Contraindicaciones absolutas o relativas a la administración de glucocorticoides son: úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes, osteoporosis, glaucoma, herpes simple oftálmico, tuberculosis y psicosis.

6.3. Interacciones

La carbamazepina, la fenitoína y la rifampicina inducen el metabolismo de los corticoides y pueden reducir su actividad; los anticonceptivos orales, el ketoconazol y el ritonavir inhiben su metabolismo y pueden elevar su concentración y actividad. Su empleo junto con tiazidas y diuréticos del asa puede incrementar la pérdida de K^+, y junto con los AINE puede aumentar la incidencia de úlceras gástricas. Reducen la actividad de los hipoglucemiantes y antihipertensores. Su interacción con la ciclosporina es variable. El antiemético aprepitant incrementa el nivel plasmático de dexametasona, lo que obliga a reducir la dosis.

7. Aplicaciones terapéuticas

Se administran como terapia sustitutiva en los diversos cuadros de insuficiencia suprarrenal, pero la causa de su extendido uso reside en su acción sintomática antiinflamatoria e inmunodepresora, mediante la cual controlan situaciones a veces muy graves. De acuerdo con ello, las dosis presentan fluctuaciones extraordinarias: desde las estrictamente sustitutivas de la secreción diaria de cortisol hasta cantidades que pueden llegar a ser 1.000 veces superiores. Como ya se ha indicado, las dosis altas aisladas (o únicas) no lesionan y en ese sentido resultan relativamente inocuas; los problemas surgen con la administración prolongada, que es la más frecuente.

7.1. Terapia de sustitución

Insuficiencia suprarrenal crónica. Si es primaria, se administra cortisol en dosis de 20 mg por vía oral por la mañana y 10 mg a media tarde. Con este programa, la mayoría de los pacientes necesitan 0,05-0,1 mg del mineralocorticoide fludrocortisona una vez al día por vía oral. Si se administra prednisona, hay que tener en cuenta que 5 mg corresponden a 20 mg de cortisol. En casos de infecciones, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, etc., es preciso aumentar la dosis a 80-100 mg/día de cortisol o incluso más. Si la insuficiencia es secundaria a insuficiencia hipofisaria, la dosis de cortisol es la misma, pero puede no ser necesaria la fludrocortisona.

Con el fin de conseguir niveles de hidrocortisona más estables, existe la formulación oral de hidrocortisona de liberación dual mediante tableta cuya parte externa es de liberación rápida y la interna de liberación diferida y sostenida. Se obtiene así un pico de cortisol inicial por la mañana, seguido de un descenso más lento y prolongado, con menos sobreexposición al cortisol durante la tarde y noche y las consiguientes ventajas metabólicas.

Insuficiencia suprarrenal aguda (crisis addisoniana). La carencia más importante es la de glucocorticoides, por lo que se deben administrar en grandes cantidades por vía intravenosa, junto con suero salino isotónico y glucosa (50 g en el primer litro). La inyección inicial es de 100 mg de hemisuccinato de cortisol en bolo; posteriormente se administran 100-200 mg en infusión continua (o 50 mg/6 h en bolo i.v. directo); con estas dosis, la actividad mineralocorticoide suele ser suficiente, pero, si se inyectan esteroides sintéticos que carecen de dicha actividad, puede asociarse fludrocortisona. Puede ser necesario administrar agentes inotrópicos para mejorar la actividad hemodinámica, como la dobutamina. Superado el episodio

agudo, el cortisol se administra por vía intramuscular, 25 mg cada 6-8 h durante 2 días, y después por vía oral.

Hiperplasia suprarrenal congénita. Se trata de un grupo de cuadros en los que existe un déficit congénito en algunas de las enzimas sintetizadoras de hormonas esteroideas; esto origina un incremento en la secreción de ACTH y una reacción hiperplásica de las suprarrenales, con acumulación de los compuestos sintetizados por encima del sitio donde se encuentra la deficiencia enzimática. Se han descrito deficiencias en la actividad de la 21-hidroxilasa (CYP21), 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa/17,20 liasa, 18-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, desmolasa y en otras proteínas esenciales en la esteroidogénesis (StAR, SF-1, etc.). La forma más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa (90%); cursa con reducción de cortisol y aumento de 17-hidroxiprogesterona (v. fig. 52-1), que se desvía hacia la síntesis de la testosterona con las correspondientes consecuencias clínicas. Si el fallo reside en la 11-hidroxilación, se acumularán el 11-desoxicortisol y la 11-desoxicorticosterona, apareciendo, a la larga, hipertensión. La deficiencia de la 17-hidroxilación se extiende también a las gónadas, por lo que aparecerá hipogonadismo con hiperaldosteronismo.

El tratamiento de estos casos exige la administración de glucocorticoides para suprimir la secreción de ACTH: cortisol por vía oral, 0,6 mg/kg/día en cuatro dosis, o por vía intramuscular, 25-100 mg/día inicialmente, para después bajar a 10-25 mg/m²/día. Si hay que administrar un mineralocorticoide (caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa): fludrocortisona en dosis de 0,15 mg/m²/día. Dado que estos pacientes suelen ser niños, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de su crecimiento (un crecimiento lento es el indicador más temprano de exceso de glucocorticoides) y de la edad ósea (si se acelera, indica hiperandrogenismo), así como determinar los metabolitos elevados en cada tipo de déficit enzimático y la renina plasmática. En la actualidad es posible diagnosticar la deficiencia de 21-hidroxilasa prenatalmente, lo que permite controlar el desarrollo masculino en fetos femeninos mediante tratamiento a la madre embarazada (dexametasona oral, 20 μg/kg).

7.2. Terapia en enfermedades no endocrinas

En muchas de las enfermedades se debe recurrir de entrada a los glucocorticoides; en otras, en cambio, en las que ciertamente son útiles, es preferible reservarlos como alternativa una vez que han fallado otros tratamientos, ya que la administración será crónica, y ello facilita la aparición de efectos secundarios. Las dosis y las vías de administración son extremadamente variables según la gravedad de la situación, la respuesta del paciente, la fase aguda o la fase estable de la enfermedad, la localización del cuadro, etc. Por su comodidad y coste, la administración de prednisona por vía oral suele constituir la forma de referencia, pero cualquier otro corticoide puede sustituirla teniendo en cuenta las formas galénicas de presentación (v. tabla 52-1) y las correspondencias farmacológicas (v. tabla 52-2).

Es preferible la terapia local (p. ej., intraarticular o intrabronquial) a la sistémica. En algunos casos es preferible asociarlos a otros agentes, lo que permite reducir la dosis y evitar la toxicidad (p. ej., de la azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina en pacientes que han recibido un trasplante).

a) *Enfermedades alérgicas:* edema angioneurótico, asma bronquial, rinitis alérgica, picaduras de insectos, enfermedad del suero, reacciones farmacológicas, urticaria, dermatitis por contacto y fiebre del heno. El esteroide tarda en actuar, por lo que, en situaciones graves, como en la reacción anafiláctica o en el edema angioneurótico, hay que recurrir a la adrenalina, 0,5-1 mg por vía subcutánea. La administración de esteroides en casos graves ha de ser por vía i.v. y a dosis elevadas (p. ej., 80-100 mg de metilprednisolona). En casos concretos, se puede recurrir a los preparados más específicos para uso tópico (v. tabla 52-1).
b) *Enfermedades vasculares del colágeno:* arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, síndromes mixtos del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoide y arteritis de la temporal. En algunos casos, como el lupus moderado o la artritis reumatoide, deben tratarse inicialmente con otros fármacos (v. cap. 23), mientras que en otros, como la polimiositis o la arteritis de la temporal, se requieren altas dosis de prednisona desde el principio; por ejemplo, bolos de metilprednisolona (1 g/m² de superficie corporal durante 1-5 días en el rechazo agudo, enfermedad de Goodpasture, lupus eritematoso grave, esclerosis múltiple en brote agudo, etc.).
c) *Miastenia grave:* véase el capítulo 14.
d) *Alteraciones hematológicas y oncológicas:* anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, anemia hemolítica autoinmunológica, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia linfoblástica, linfomas y mieloma múltiple. En el capítulo 59 se indican las dosis para enfermedades malignas, y en el capítulo 24 para las enfermedades autoinmunológicas.
e) *Enfermedades oculares:* uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis y neuritis óptica. Para las afecciones de la cámara anterior y del ojo externo se emplean soluciones de colirio; los preparados son muy numerosos. Para las inflamaciones del segmento posterior se requiere la vía oral: prednisona, 30 mg/día en varias dosis. Están contraindicados en el herpes simple; tampoco se deben emplear en caso de ulceraciones o abrasiones del ojo, porque demoran la cicatrización.
f) *Enfermedades gastrointestinales:* colitis ulcerosa, esprúe no tropical, enteritis regional y enfermedad inflamatoria. En el esprúe con sintomatología grave es conveniente administrar inicialmente prednisona, 30 mg/día durante 3-4 semanas, junto con la dieta libre de gluten. En la colitis ulcerosa, véase el capítulo 44. En lo posible, se debe pasar a la terapia alternante.
g) *Enfermedades hepáticas:* hepatitis autoinmune, necrosis hepática subaguda, hepatitis activa crónica y cirrosis no alcohólica en mujeres. Solo algunos pacientes con hepatitis activa crónica deben tratarse con esteroides: debe haber sintomatología activa, confirmación histológica de la gravedad de la evolución y reacción negativa para el antígeno B de superficie. La dosis de prednisolona en estos casos, así como en la necrosis hepática subaguda, es de 60-100 mg/día, que se disminuye a medida que mejora la evolución. La utilidad en la hepatitis alcohólica grave con signos de encefalopatía sigue siendo discutible.
h) *Hipercalcemias agudas:* véase el capítulo 56.
i) *Enfermedades neurológicas:* en la lesión traumática de la médula espinal, la aplicación de metilprednisolona dentro de las primeras 8 h parece que favorece la recuperación. En la esclerosis múltiple, cursos cortos de corticoides mejoran temporalmente algunos de los síntomas, pero no retrasan la evolución de la enfermedad. En el edema cerebral de carácter vasogénico, en particular asociado a tumores y metástasis, se emplea dexametasona en dosis de 6-10 mg por vía oral o intravenosa cada 6 h. En cambio, no es útil en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares; si al cabo de 2-3 días se aprecian focalidad y evolución sugestivas de edema, se emplea la dexametasona en la dosis antes señalada.
j) *Enfermedades pulmonares:* asma bronquial, en la que adquieren particular protagonismo los preparados inhalatorios (v. cap. 41, apartado III), neumonía por aspiración, prevención del distrés respiratorio infantil y sarcoidosis. En el caso del *niño prematuro* que puede desarrollar insuficiencia respiratoria, se administra a la madre betametasona, 12 mg por vía parenteral, seguida de otra dosis de 12 mg a las 18-24 h. En la sarcoidosis se administra 1 mg/kg/día de prednisona para generar remisión; después se mantiene con 10 mg/día o menos.
k) *Afectaciones dermatológicas:* dermatitis atópica, dermatosis, micosis fungoide, pénfigo, liquen simple, dermatitis seborreica, psoriasis, xerosis, etc. En el pénfigo se precisa una dosis de hasta 120 mg/día de prednisona para controlar la enfermedad. Para muchas de las afectaciones dérmicas se utilizan cremas y pomadas (v. cap. 72, apartado IV, B, 8).
l) *Enfermedades renales:* síndrome nefrótico, 60 mg de prednisona (2 mg/kg en niños, descontando el peso correspondiente al edema) durante 3-4 semanas; si mejora, se mantiene durante 1 año, administrando la dosis solo 3 días a la semana.
m) *Shock séptico:* aparte el *shock* anafiláctico, se recurre a veces a los glucocorticoides en altas dosis para otros tipos de *shock* (tóxico o séptico). Los resultados son muy controvertidos. En la *carditis reumática* se emplea en pacientes que no responden a los salicilatos o que presentan

pericarditis u otros signos graves que amenazan la vida del paciente; la dosis es de 40 mg/día de prednisona o incluso superior si hace falta.

n) *Artritis reumatoide:* solo en pacientes en los que fracasen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros antiartríticos más específicos, descritos en el capítulo 23; también pueden usarse moderadamente durante el tiempo de espera entre la iniciación de la terapia con fármacos de segunda línea y el comienzo de su acción, en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados con reposo, medidas físicas, AINE, etc. La dosis de prednisona puede ser de 10 mg, recurriendo, si es posible, a la terapia alternante; si esta se instaura, conviene asociar analgésicos menores, sobre todo en la tarde de los días *off*, para controlar mejor el dolor.

o) *Reacciones de rechazo*: véase el capítulo 24.

p) *Otras indicaciones:* en los vómitos provocados por antineoplásicos, la dexametasona (10-20 mg por vía i.v.) se emplea en asociación con benzamidas, anti-5-HT_3 y otros antieméticos (v. cap. 43).

q) *Infiltraciones tópicas:* puede estar indicada la inyección intraarticular con suspensiones microcristalinas de triamcinolona (5-20 mg) o de dexametasona en algunas situaciones. En la artritis reumatoide, para ayudar a controlar la inflamación de una o dos articulaciones que estén inflamadas más persistentemente, para aliviar síntomas focales mientras se espera la respuesta a las sales de oro, penicilamina, etc., para facilitar la corrección de una deformación y para controlar la monoartritis. En las osteoartritis, para aliviar el componente inflamatorio, sobre todo cuando los síntomas son muy agudos y existe líquido articular. En las sinovitis por precipitación de cristales, si no hay respuesta al tratamiento general (p. ej., en la gota). En la capsulitis adhesiva, por ejemplo, el «hombro congelado»; en ciertas afecciones de tejidos blandos: bursitis, tenosinovitis, peritendinitis, epicondilitis, etc., y en algunas lesiones espinales que no ceden a tratamientos convencionales mediante infiltración en ligamentos interespinosos, articulaciones sacroilíacas. No se deben usar las infiltraciones si existen lesiones sépticas de la piel por el riesgo de introducir y difundir la infección; en la enfermedad inflamatoria crónica o degenerativa; en la tendinitis crónica por el riesgo de rotura ni en los desgarros de tejidos blandos, en los que puede alterar su reparación.

7.3. Terapia alternante

Cuando hay que administrar dosis altas de esteroides durante períodos prolongados de tiempo, se recurre a la terapia alternante, que consiste en administrar toda la dosis de corticoide necesaria para 48 h en el primer día por la mañana y descansar el siguiente. Con ello se consigue reducir varios de los efectos secundarios: la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, ya que se deja 1 día entero para que se recupere, y el equilibrio negativo de nitrógeno y calcio. La terapia alternante debe hacerse exclusivamente con los preparados de acción intermedia: prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona. Es posible que en la tarde del segundo día reaparezcan algunos síntomas, que pueden ser controlados con otro tipo de medicación (analgésicos, broncodilatadores, etc.). Suele ser útil en el tratamiento del asma, la nefrosis, la colitis ulcerosa, la miastenia grave y algunos casos de lupus; en cambio, no suele ser útil en la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y los cuadros hematológicos malignos. La terapia alternante debe instaurarse solo después de que la enfermedad haya sido controlada con una dosis diaria y estable. El paso de la dosis diaria a la dosis alternante debe ser gradual. Una vez transferida toda la dosis a un solo día, se pueden continuar los intentos de reducir la dosis hasta donde la sintomatología lo permita.

II. Mineralocorticoides

1. Origen, biosíntesis y regulación

La **aldosterona** se forma en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal mediante la oxidación de la corticosterona (v. fig. 52-1) y la formación de un aldehído en la posición 18. El precursor **11-desoxicorticosterona** posee ya actividad mineralocorticoidea, aunque su potencia es el 3% de la aldosterona. El cortisol, como ya se ha indicado, tiene también actividad mineralocorticoidea (v. tabla 52-2). En la práctica clínica, se emplea el derivado sintético **fludrocortisona** (v. fig. 52-2), que es activa por vía oral.

La biosíntesis y secreción diaria de aldosterona es de 30-150 µg. No depende tan intensamente de la secreción de ACTH como el cortisol, pero la actividad hipofisaria, a través de algunos fragmentos de proopiomelanocortina que contengan ACTH, puede facilitar su secreción. El estímulo mayor es la angiotensina II (v. cap. 22), la cual activa receptores específicos localizados en las células de la glomerulosa, provocando activación del ciclo de fosfoinosítidos y participación del Ca^{2+}; como consecuencia, se produce la activación de la desmolasa y la conversión de la corticosterona en aldosterona.

De lo expuesto se desprende que la regulación de la secreción de aldosterona depende muy directamente de los factores que regulan la secreción de renina. Factores estimuladores son: la depleción de Na^+ y de líquido extracelular, la reducción en la presión de perfusión de la arteria renal, la actividad β-adrenérgica, las prostaglandinas, la sobrecarga de K^+; el K^+ puede estimular, incluso, la secreción de aldosterona por acción directa sobre la corteza suprarrenal. Por el contrario, el aumento en la carga de Na^+, la expansión de líquido extracelular o el aumento de la presión de perfusión en la arteria renal reducen la producción de renina. La actividad de la glomerulosa puede ser inhibida directamente por la acción de la dopamina, lo que explicaría que la activación de receptores dopaminérgicos provoque inhibición de la reabsorción de Na^+ y que bloqueadores dopaminérgicos, como la metoclopramida, lleguen a facilitar la secreción de aldosterona. La actividad también es inhibida por los péptidos natriuréticos auricular y ventricular o cerebral, así como por la disminución del K^+.

A diferencia de la aldosterona, la secreción de corticosterona depende exclusivamente de la secreción hipofisaria.

2. Acciones mineralocorticoides

La aldosterona activa el receptor MR, como se ha explicado anteriormente. La activación del complejo aldosterona-receptor en el núcleo desencadena, probablemente, la síntesis de enzimas que, en último término, facilitan el transporte de Na^+. Sin embargo, el sitio específico de acción de estas enzimas es más discutible. Se acepta que la estimulación de la entrada de Na^+ a través de la membrana luminal o apical de la célula tubular renal es consecuencia de un transporte pasivo que se ve facilitado por el gradiente creado por la activación del transporte activo en la membrana basal o lateral de la célula, es decir, la proteína formada por la activación del receptor aldosterónico estimularía, por ejemplo, la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ localizada en la membrana basal, que bombea Na^+ desde el interior hacia el exterior intersticial de la célula (v. fig. 47-2 D). Se sabe que la aldosterona incrementa la actividad de varias enzimas mitocondriales relacionadas con la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP); el aumento de ATP podría actuar como una fuente de energía para las bombas de sodio y para aumentar su número o su actividad, pero la aldosterona estimula también la actividad de la fosfolipasa y de la aciltransferasa y la formación de ácidos grasos, lo que puede repercutir en cambios estructurales de membrana que faciliten el transporte iónico.

En el túbulo contorneado distal, la aldosterona facilita la reabsorción de Na^+ y la eliminación de potasio, amonio, magnesio y calcio. El efecto neto del aumento de reabsorción de Na^+ genera un potencial más negativo en la luz del túbulo que estimula la secreción de K^+ y H^+. Por eso, en situaciones de hiperaldosteronismo, el equilibrio de Na^+ es positivo, hay expansión del volumen líquido extracelular,

hipopotasemia, alcalosis, contracción del volumen extracelular e hidratación celular, ya que el líquido extracelular se vuelve hipoosmótico y el agua se desplaza al compartimento intracelular. Para que haya pérdida de K^+ bajo la acción de la aldosterona, tiene que llegar una carga suficiente de Na^+ al túbulo distal, pero, si la ingesta de Na^+ es pequeña, la carga que llega al túbulo distal es insuficiente para que la facilitación de la reabsorción genere el potencial necesario para eliminar K^+.

Los mineralocorticoides no influyen por sí mismos sobre la hemodinámica intrarrenal; los glucocorticoides mantienen adecuadamente el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que explica que el cortisol, a pesar de tener una acción mineralocorticoidea y facilitar, por lo tanto, la reabsorción de Na^+, pueda incrementar, en algunas ocasiones, la diuresis.

En el tubo intestinal, los glucocorticoides desempeñan un papel más importante que la aldosterona en el transporte iónico, tras la activación de receptores cortisólicos y aldosterónicos; facilitan la reabsorción de Na^+ y la eliminación de K^+; reducen también la absorción de Ca^{2+}, que contribuye, junto con otros factores ya comentados, a provocar la desmineralización ósea.

La aldosterona reduce la concentración de Na^+ y aumenta la de K^+ tanto en la saliva como también en el sudor.

3. Características farmacocinéticas

La aldosterona no se utiliza por su escasa manejabilidad. Se fija poco a las proteínas del plasma y tiene un $t_{1/2}$ de 15-20 min. Se metaboliza en el hígado con rapidez. La desoxicorticosterona tiene escasa biodisponibilidad por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral; su $t_{1/2}$ es de unos 70 min. La fludrocortisona, derivado sintético, presenta un índice mineralocorticoide/glucocorticoide muy elevado; se absorbe suficientemente bien por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ biológica que permite administrarla una vez al día.

4. Reacciones adversas

Producen retención de sodio y agua, que origina edemas, hipertensión, cefaleas e hipertrofia ventricular izquierda. La depleción potásica y de hidrogeniones origina alcalosis hipopotasémica, con parálisis musculares y alteraciones de la actividad miocárdica. La sobredosificación se trata interrumpiendo el tratamiento y administrando diuréticos junto con potasio.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la insuficiencia suprarrenal global, aguda o crónica, en asociación con glucocorticoides. En la aguda, la administración de altas dosis de cortisol junto con solución salina suele ser suficiente para restaurar el control hidrosalino. En la insuficiencia crónica, la dosis de fludrocortisona oscila entre 0,05 y 0,1 mg/día; si el preparado glucocorticoide es sintético, necesitará ser completado con dosis mayores de fludrocortisona. Esta también se emplea en el tratamiento de la hipotensión ortostática debida a insuficiencia vegetativa y en los hipoaldosteronismos selectivos.

III. Inhibidores de la síntesis y antagonistas

Se utilizan en las situaciones clínicas que cursan con hipercortisolismo (enfermedad de Cushing), de origen hipofisario (adenomas de células corticotropas) o suprarrenal (tumores e hiperplasia).

El **ketoconazol fue** el primero que inició la prestigiada serie imidazólica de antifúngicos (v. cap. 67, apartado III, A, 5). Mediante unión del N de su anillo imidazólico al Fe del grupo hemo de citocromos, a dosis altas inhibe la actividad de CYP17, y a dosis aún más altas la de CYP11A1, reduciendo los niveles de cortisol y testosterona. Mejora con rapidez los síntomas clínicos, con regresión de la diabetes, hipopotasemia, hipertensión, hirsutismo y depresión. Se inicia con 200 mg dos veces al día y se sube a 600-800 mg/día. Puede provocar ginecomastia (el 13% de los varones), síntomas gastrointestinales y erupciones cutáneas; la elevación asintomática de enzimas hepáticas no contraindica el seguimiento, pero, en ocasiones, puede provocar hepatitis. Se está ensayando la actividad del derivado **fluconazol.**

La **metirapona** inhibe la 11β-hidroxilasa (CYP11B1 y CYP11B2) por combinarse con el citocromo P450, con lo que interfiere en la síntesis de cortisol y corticosterona, permaneciendo el primero en forma de 11-desoxicortisol (v. fig. 52-1). Como el producto no ejerce acción inhibidora sobre la secreción de ACTH, esta aumentará al desaparecer la acción del cortisol y estimulará la secreción de 11-desoxicortisol, cuya eliminación urinaria estará aumentada. A dosis altas puede llegar a inhibir también la hidroxilación en C20. A veces se utiliza como medida terapéutica para tratar el hipercorticalismo de neoplasias suprarrenales que funcionan en forma autónoma o síndromes de Cushing por hiperactividad hipofisaria, pero su principal aplicación es en las pruebas de función hipofisaria con el fin de valorar la capacidad de la hipófisis para responder a la caída de cortisol. En el síndrome de Cushing de origen hipofisario, la respuesta en secreción de ACTH y 11-desoxicortisol plasmáticos y de 17-hidroxicorticoides urinarios será superior a la normal; en la mayoría de los síndromes de Cushing debidos a producción ectópica de ACTH no habrá respuesta a la metirapona. En los pacientes con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, el fármaco no producirá el debido aumento de ACTH ni de los esteroides adrenales. Suelen administrarse 300-500 mg cada 4 h durante seis dosis para asegurar un bloqueo completo de la síntesis. La administración prolongada puede originar hipertensión y signos de virilización (acné, hirsutismo).

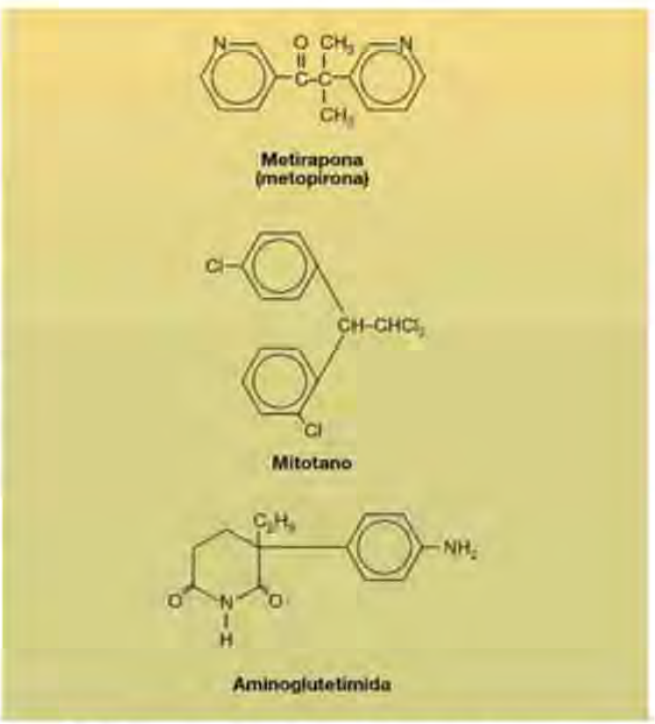


Figura 52-4 Estructuras de inhibidores de la síntesis de corticoides.

El **mitotano (o,p'-DDD) posee una** estructura similar a los insecticidas DDT y DDD (fig. 52-4), provoca una acción citotóxica relativamente selectiva sobre las células de la corteza suprarrenal, normales o neoplásicas, en particular en las zonas fasciculada y reticular. Se absorbe bien por vía oral; se acumula en el tejido graso, por lo que queda retenido en el organismo durante varias semanas. El 60% de una dosis se elimina por las heces sin metabolizar. Se utiliza en el carcinoma inoperable adrenocortical, a la dosis inicial oral de 8-10 g (dividida en varias tomas para reducir la toxicidad digestiva); la dosis diaria es variable según la tolerancia: 2-16 g/día, que se debe mantener durante 3 meses. Provoca anorexia, náuseas y vómitos con frecuencia, somnolencia y letargia, y dermatitis. Actualmente se recurre a quimioterápicos antineoplásicos.

El **etomidato** es un agente empleado en anestesia (v. cap. 28), que, a dosis hipnóticas (0,3 mg/kg), e incluso a dosis que no provocan hipnosis (0,04 mg/kg), inhibe transitoriamente la 11-hidroxilasa (6-18 h). A dosis más altas inhibe también la colesterol desmolasa. Se ha empleado para sedar temporalmente a pacientes agitados con síndrome de Cushing. La utilización de perfusiones continuas de este fármaco durante días está contraindicada, ya que aumenta la mortalidad en estos pacientes, probablemente por la insuficiencia suprarrenal que produce.

El **pasireótido** es un análogo de la somatostatina con especial afinidad por el subtipo de receptor sst_5 (40 veces mayor que la del octreótido), abundante en las células de los adenomas corticotropos de la hipófisis (v. cap. 49). Su utilización está ya autorizada en el síndrome de Cushing. Puede producir diarrea, náuseas e hiperglucemia (40%). La dosis es de 600-900 µg dos veces al día por vía s.c.

La **aminoglutetimida** inhibe CYP11A1: la hidroxilación del colesterol, su conversión en pregnenolona y la síntesis de todos los corticoesteroides; además, antagoniza CYP11B1 y CYP19 (aromatasa). Se ha utilizado en cuadros de hipercorticalismo, incluidas las neoplasias, pero ha sido retirada del mercado.

La **mifepristona,** un antagonista del receptor gestágeno (v. cap. 51), a dosis altas inhibe el receptor glucocorticoide y bloquea de ese modo la autorregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con lo que provoca un aumento de la secreción de ACTH y cortisol. Por esta acción antagonista se está ensayando su utilización en situaciones de hipercorticalismo.

BIBLIOGRAFÍA

Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. Proc Am Thorac Soc 2004;1:247-54.

Axelrod L. Glucocorticoid therapy. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5th ed. Philadelpia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 2329-42.

Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. Allergy 2001;56:928-36.

Berris KK, Repp AL, Kleerkoper M. Glucorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:446.

Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Ann Intern Med 1993;119:1198-208.

Christ M, Haseroth K, Falkenstein E, Wehling M. Nongenomic steroid actions: fact or fantasy? Vitam Horm 1999;57:325-73.

Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? Pituitary 2012;15:330-41.

Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency- a worldwide patient survey. BMC Endocr Disord 2012;13:12-8.

Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients. Crit Care Clin 2006;22:245-53.

Jenkins BD, Pullen CB, Darimont BD. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2000;11:79-85.

Johansson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: A prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:473-81.

Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptors and their mechanisms of action. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5th ed. Philadelpia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 2311-8.

Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. Rev Med Interne 2013 Jan 10;.

Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res Rev 1997;24:1-27.

Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995;50:317-33.

Minnecci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichaker PO, Natanson C. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 2004; 141:47-56.

Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid physiology. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 2287-309.

Nielsen LP, Mygind N, Dahl R. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: superior relief? Drugs 2001;61:1563-79.

Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1283-91.

Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoid influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. Endocr Rev 2000;21:55-89.

Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol & Therap 2002;96:23-43.

Spahn JD, Szefler SJ. Steroid therapy for asthma in children. Curr Opin Pediatr 2007;19:300-5.

Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? N Engl J Med 1983;309:45-7.

Stahn C, Buttgereit G. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4:525-33.

Stewart PM, Edwards CRW. Specificity of the mineralocorticoid receptor. Crucial role of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase. Trends Endocrinol Metab. 1990;1:225-30.

Capítulo **53**

Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos

J.A. Amado y J. Flórez

I. Hormonas tiroideas

1. Estructura y biosíntesis

Las hormonas tiroideas son la **tetrayodotironina o tiroxina** (T_4) y la **triyodotironina** (T_3), que poseen estructura de aminoácidos derivados de la tironina, yodada en cuatro y en tres posiciones, respectivamente (fig. 53-1). Ambas se sintetizan en las células epiteliales de la glándula tiroides, alineadas en la pared de los folículos. El tiroides posee además las células C, que producen calcitonina (v. cap. 56).

La secreción tiroidea está sometida a la influencia reguladora constante del eje hipotálamo-hipofisario, en los términos descritos en el capítulo 49. Existe un mecanismo de autorregulación muy preciso mediante el cual tanto la T_3 como la T_4 inhiben la respuesta de la tirotropina (TSH) a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (fig. 53-2).

1.1. Transporte y acumulación del yodo

El yoduro penetra en la célula tiroidea desde la sangre y el líquido extracelular por un sistema de transporte activo contra gradiente electroquímico, por acción del cotransportador sodio/ioduro (Na^+/I^- Symporter: NIS), que se encuentra en la membrana basolateral de la célula folicular. NIS es una glucoproteína de membrana que promueve la entrada conjunta de 2 Na^+ y 1 I^-. El Na^+ vuelve a salir a favor de una ATPasa-Na^+-K^+, mientras que el I^- es translocado desde el citoplasma al espacio coloide a través de la membrana apical que tapiza el folículo, mediante la acción de un transportador Cl^-/I^- (pendrina) y otro transportador de I^- (AIT).

La capacidad de concentrar yodo es muy grande: alcanza en la célula tiroidea concentraciones 20-40 veces mayores que las del plasma. Pero esta capacidad no es selectiva para el I^-, por cuanto los mismos mecanismos pueden concentrar otros aniones, entre los que destacan el perclorato y el pertecnetato, que llegan a actuar como inhibidores competitivos. El tiocianato, otro anión monovalente que inhibe el transporte de yoduros, no es concentrado en la glándula y actúa quizá desacoplando la fosforilación oxidativa del tiroides. La TSH activa y el propio I^- inhibe el sistema de transporte, como se explicará más adelante.

Otros tejidos de origen intradérmico, como las glándulas salivales, mamarias y gástricas, concentran, asimismo, yodo por un mecanismo parecido que también es inhibido por los iones antes señalados, pero no responden a la acción estimuladora de la TSH, probablemente porque carecen de los receptores específicos.

1.2. Procesos de oxidación y acoplamiento

Una vez introducido el yoduro, se inician las reacciones en cadena para sintetizar las hormonas tiroideas. Consisten en la yodación de radicales tirosilo presentes en la molécula de tiroglobulina, una glucoproteína (peso molecular: 660.000) que contiene glucosamina, manosa, fucosa, galactosa y ácido siálico. La molécula de tiroglobulina consta de cuatro cadenas peptídicas y contiene unos 120 residuos de tirosina, de los cuales solo unos pocos llegarán a ser yodados, aunque la cantidad varía según las circunstancias.

La primera reacción consiste en la oxidación del yoduro y la incorporación del producto intermedio resultante en los radicales tirosilo de la molécula de tiroglobulina, para formar monoyodotirosilo (MIT) y diyodotirosilo (DIT) (fig. 53-3). Esta oxidación se realiza mediante peroxidasas que abundan en la membrana apical de la célula tiroidea y utilizan peróxido de hidrógeno. El producto intermedio de la peroxidación del yoduro, es decir, la forma activa puede ser el ión yodinio (I^+) o un radical libre de yodo. Posteriormente se acoplan dos radicales de DIT para formar un radical tetrayodotironilo propio de la T_4, que estará formado por dos anillos diyodados unidos por un enlace éter; un radical MIT se puede unir a otro DIT para formar el radical triyodotironilo propio de la T_3. Las síntesis de yodotironinas mediante la reacción de acoplamiento requieren condiciones oxidativas en las que interviene la misma peroxidasa, aunque existen algunas diferencias de tipo fisiológico entre ambas reacciones; por ejemplo, la reacción de acoplamiento suele ser más sensible a determinados factores que la reacción de yodación de los radicales tirosilo.

1.3. Liberación de las hormonas y su regulación

La liberación de los radicales triyodotironilo y tetrayodotironilo, anclados en la molécula de tiroglobulina, para pasar a T_3 y T_4, exige la proteólisis llevada a cabo en la célula folicular. Los estímulos apropiados (p. ej., la TSH) provocan la formación de «fagolisosomas», en los cuales se encuentran proteasas que producen la hidrólisis de tiroglobulina para liberar T_3 y T_4, que pasan a la circulación, y MIT y DIT, que permanecen dentro de la célula y sufren procesos de desyodación para que el yodo vuelva a ser utilizado.

Todo el proceso de síntesis y liberación se encuentra regulado por diversos factores, de los que la TSH y el propio yodo son los más importantes. La TSH, mediante activación del AMPc, estimula el transporte activo de yoduro, la actividad peroxidásica que interviene en la halogenación del radical tirosilo y en el acoplamiento, la actividad proteásica que libera T_3 y T_4 e, incluso, la deshalogenación de MIT y DIT en la célula tiroidea. El yodo controla, por una parte, el sistema de transporte activo, de forma que su velocidad de transporte y su sensibilidad a la TSH varían inversamente con la concentración glandular de yodo orgánico; y, por la otra, el exceso de yodo frena los procesos de proteólisis y de liberación de hormonas tiroideas. No se conoce exactamente el mecanismo por el que actúa el yodo: se sabe que inhibe la estimulación de la adenilil ciclasa tiroidea producida por la TSH o por las inmunoglobulinas estimuladoras de la enfermedad de Graves, y que la yodación creciente de la tiroglobulina (la cual aumenta cuando el ambiente de yodo es elevado) la hace más resistente a la hidrólisis de las proteasas.

La T_4 se produce exclusivamente en el tiroides (80-100 μg/día) y se considera una prohormona, mientras que la T_3 (30-40 μg/día) es la hormona biológicamente activa. Contrariamente a la T_4, tan solo el 20% de la T_3 se debe a secreción directa del tiroides; el 80% restante se produce en tejidos extratiroideos por monodesyodación de la T_4. Existen tres tipos de desyodasas: D1 a D3. Las D1 y D2 (desyodasas del anillo externo; v. fig. 53-3) son las que convierten T_4 en T_3: la D1 se expresa principalmente en el hígado, riñón, tiroides e hipófisis, mientras que la D2 lo hace en el SNC, tejido adiposo pardo y tiroides; la D3 actúa sobre el anillo interno y convierte la T_4 en iT_3 que es inactiva (fig. 53-4).

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

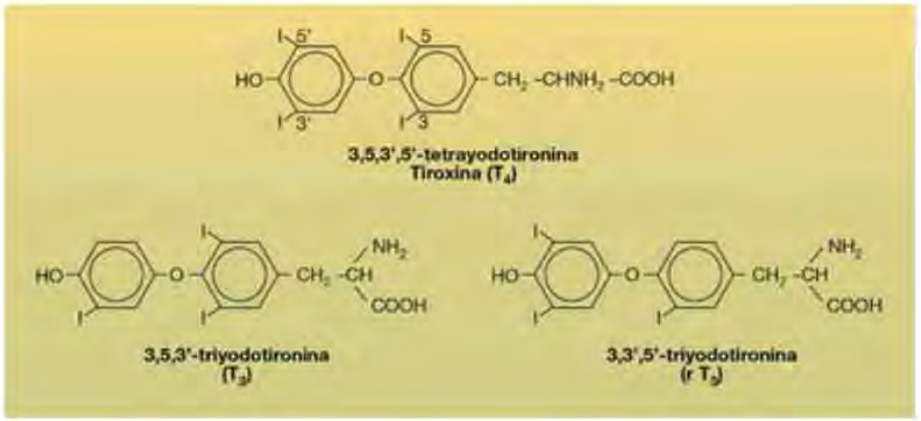


Figura 53-1 Estructura de las hormonas tiroideas.

2. Transporte y metabolismo

T_4 y T_3 se encuentran en el plasma unidas a diversas proteínas. El 60% de la T_4 circulante está unida a una inter-α-globulina fijadora de tiroxina (TBG), que es una glucoproteína; el 30% está unido a una prealbúmina (TBPA), y el 5%, a la albúmina; solo el 0,03% de T_4 está en forma libre. La T_3 no tiene afinidad por la TBPA y se fija a la TBG, aunque con menor afinidad que la T_4; se encuentra el 0,3-0,5% en forma libre. La enorme extensión de la fracción unida a proteínas la dota de cualidades de órgano de depósito, mostrando un equilibrio con la fracción libre, que es la forma activa.

Son varios los factores fisiológicos, patológicos y farmacológicos que pueden interferir en la unión a proteínas y que, indirectamente, podrían alterar la actividad tiroidea (tabla 53-1); pero si los procesos de aclaramiento y regulación son normales, entran en juego mecanismos de compensación que equilibran el incremento o disminución en la unión a proteínas sin que se modifique la concentración de T_4 libre ni su velocidad de acceso y acción en los tejidos.

El depósito extratiroideo de T_4 es de 800-1.000 μg y en su mayor parte es extracelular. La velocidad de recambio de la T_4 es del 10% diario, por lo que, en ausencia de secreción, el organismo dispone de T_4 en cantidades apreciables durante varias semanas (su $t_{1/2}$ en la circulación es de unos 7-8 días en las personas eutiroideas; se alarga en el hipotiroidismo y se acorta en el hipertiroidismo). La baja velocidad de recambio de la T_4 se debe básicamente a la intensa fijación de esta hormona a sus proteínas transportadoras.

La tasa de producción diaria total de T_3 es de 30-45 μg. El depósito extratiroideo de T_3 contiene aproximadamente 50 μg y se localiza, en su mayor parte, intracelularmente. La T_3 se degrada mucho más rápidamente que la T_4, siendo su velocidad de recambio del 50% diario. Por ello, la disminución de la producción de T_3 altera rápidamente su disponibilidad a nivel tisular (su $t_{1/2}$ en sangre es de 1 día).

Aproximadamente, el 40% de la T_4 secretada por el tiroides es convertida en un metabolito inactivo, la T_3 inversa (rT_3), por la acción de la 5-desyodasa o desyodasa del anillo interno (tipo D3), que elimina el I en posición 5 o 3. La producción diaria de rT_3 es de 30-40 μg, de la que más del 95% es de origen extratiroideo y se aclara de la circulación incluso más rápidamente que la T_3. El 20% restante de T_4 se inactiva mediante: *a)* conjugación con sulfato o glucuronato; *b)* desaminación oxidativa y descarboxilación, lo que

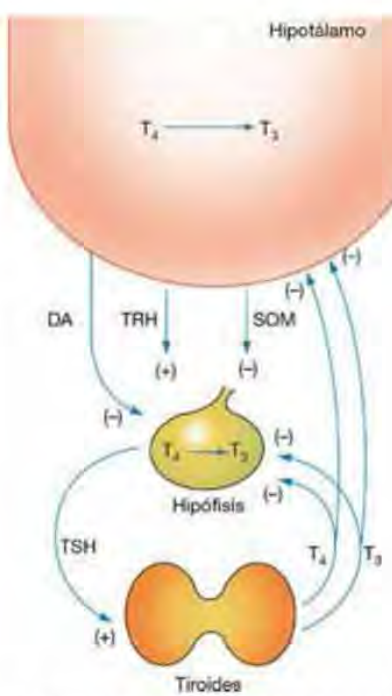


Figura 53-2 Mecanismos de autorregulación de la secreción de hormonas tiroideas. La somatostatina (SOM) y la dopamina (DA) no se consideran inhibidores selectivos. TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: tirotropina.

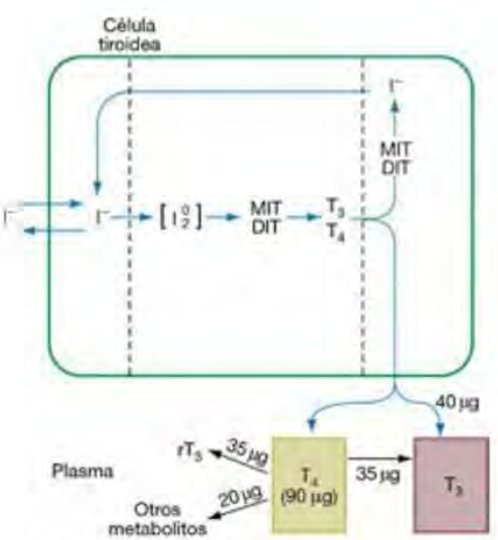


Figura 53-3 Procesos de captación de transporte de yodo y síntesis, liberación y metabolización de hormonas tiroideas. DIT: diyodotirosito; MIT: monoyodotirosito.

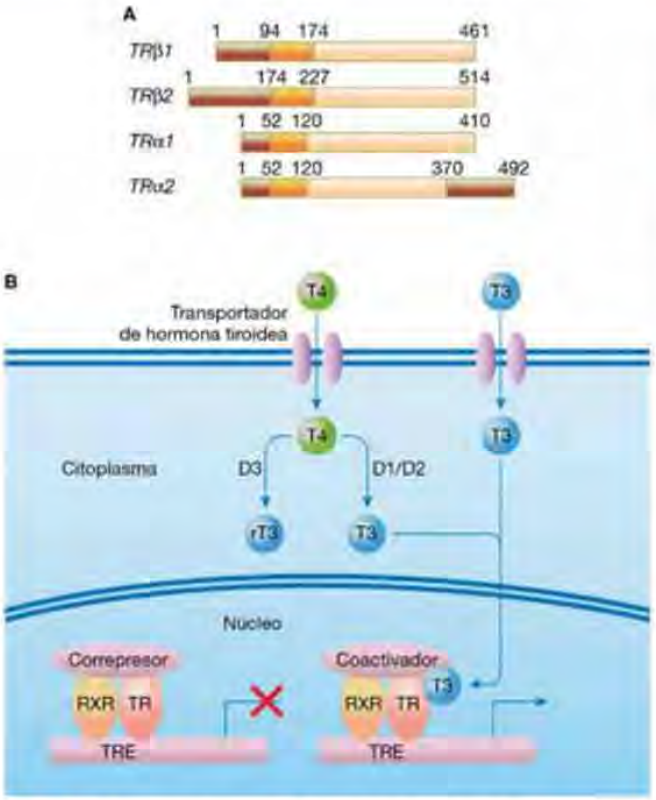


Figura 53-4 Acción nuclear de la hormona tiroidea. **A.** Estructuras de las principales isoformas de los receptores tiroideos (v. el texto). **B.** En tejidos específicos, los transportadores (p. ej., MCT8) trasladan T_4 y T_3 al interior de la célula. Las desiodasas convierten T_4 en T_3 activo o rT_3 inactivo. Un TR no asociado a ligando activo se heterodimeriza con RXR, se fija al TRE (elemento de respuesta a tiroxina) y a un correpresor, impidiendo la expresión del gen. La fijación de T_3 al dominio fijador de ligando en el TRE promueve un movimiento de la hélice 12 carboxiterminal, fractura de la fijación del correpresor y promoción de la fijación del coactivador, originando el reclutamiento de la polimerasa III y la iniciación de la transcripción génica. *(Modificado de Brent, 2012.)*

produce ácido 3,5,3′,5′-tetrayodotiroacético (TETRAC), y *c)* rotura del enlace éter, con formación de mono y diyodotirosina. La T_3 y la rT_3 pueden sufrir desyodaciones sucesivas hasta convertirse en monoyodotironinas y en tironina, pueden conjugarse con sulfato o glucuronato, pueden convertirse en los correspondientes ácidos triyodotiroacéticos (TRIAC) y sufrir rotura del enlace éter.

3. Mecanismo de acción

Las hormonas tiroideas penetran en las células a través de transportadores específicos (v. fig. 53-4), de los que el mejor conocido es el MCT8 *(monocarboxylate transporter 8)*, que transporta las dos hormonas en ambas direcciones; su mutación origina el síndrome de Allan-Herndon-Mulley con niveles alterados de hormona y afectación neurológica. La T_3 activa receptores nucleares específicos (receptores de la hormona tiroidea, TR), de la superfamilia descrita en el capítulo 3; su afinidad por la T_4 es 10 veces menor, de manera que *in vivo* los TR están ocupados casi exclusivamente por T_3. A diferencia de los receptores de las hormonas esteroideas, que se localizan en el citoplasma y solo se translocan al núcleo cuando entran en contacto con su ligando, los receptores de las hormonas tiroideas se localizan continuamente en el núcleo. Tras su interacción, los TR se unen al ADN en las regiones reguladoras de diversos genes (elementos de respuesta de las hormonas tiroideas: TRE) y

Tabla 53-1 Circunstancias que alteran la fijación de T_4 a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) (con o sin modificación de los niveles de TBG circulantes)

Aumentan la fijación
Trastornos genéticos: hiperproducción de TBG
Trastornos adquiridos:
Hormonales: estados hiperestrogénicos (embarazo, recién nacido, tumores productores de estrógenos, mola hidatiforme o anticonceptivos orales), hipotiroidismo y tamoxifeno
Otros fármacos: perfenazina, opioides, clofibrato y 5-fluorouracilo
Enfermedades no endocrinas: porfiria aguda intermitente, hepatitis vírica aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, carcinoma hepatocelular, mieloma, hipogammaglobulinemia y colagenosis
Reducen la fijación
Trastornos genéticos: deficiencia congénita parcial o total de TBG y síndrome de las glucoproteínas con deficiente glucosilación
Trastornos adquiridos:
Hormonales: andrógenos y anabolizantes, glucocorticoides a dosis altas, acromegalia activa, hipertiroidismo y danazol
Fármacos: L-asparraginasa, antiinflamatorios no esteroideos, ácido nicotínico, fenitoína, diazepam, furosemida y sulfonilureas
Enfermedades no endocrinas: enfermedades graves, malnutrición, enteropatía con pérdida de proteínas, galactosemia, síndrome nefrótico y cirrosis hepática

modifican su expresión positiva o negativamente. Se conoce un buen número de genes regulados por la T_3 y probablemente quedan bastantes por identificar (tabla 53-2).

Los TR son codificados por dos genes, THRA y THRB, localizados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente, con patrones de expresión diferentes durante el desarrollo y en los tejidos adultos. El THRA codifica el TRα1, al que se fija la T_3, que se expresa predominantemente en el cerebro (muy tempranamente), corazón y músculo estriado, y los TRα2 y TRα3, a los que no se fija la T_3. Los productos THRB son tres receptores que fijan la T_3; el TRβ1 se expresa extensamente en diversos órganos, el TRβ2 principalmente en el cerebro, retina, oído interno, y el TRβ3 en el hígado y el riñón.

Los TR se encuentran también en localizaciones extranucleares, por ejemplo en la membrana de células vasculares y miocárdicas, y su activación por las hormonas producen efectos no genómicos, como puede ser la activación de fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K), que origina la fosforilación y activación de PKB/Akt, de amplia repercusión en el metabolismo celular; o la activación de la MAP cinasa por parte de la T_4.

4. Acciones biológicas

La acción de la hormona tiroidea es esencial para el desarrollo del organismo, el crecimiento, la diferenciación neural y la regulación metabólica. Las acciones selectivas de la hormona tiroidea, a través de sus receptores, se ven influenciadas por: *a)* la disponibilidad local del ligando fisiológico, *b)* el transporte de la hormona al interior de la célula mediante los MCT, *c)* la expresión relativa y la distribución de las isoformas TR y coactivadores y coexpresores nucleares, y *d)* la secuencia y localización del TRE.

4.1. Acciones metabólicas

Los efectos metabólicos varían de unos tejidos a otros. Aumentan marcadamente el consumo de O_2 en el corazón, músculo esquelético, hígado, riñón y aparato gastrointestinal, mientras que el

Tabla 53-2 Genes regulados por las hormonas tiroideas

Regulación positiva
Hormona de crecimiento (rata)
Somatomamotropina coriónica
Cadena pesada a de la miosina
ATPasa-Ca^2
ATPasa-Na + /K+ (ambas subunidades de la enzima)
β_1-adrenoceptor
Proteína básica de la mielina
Proteína PCP2 de las células de Purkinje
Glucoproteína cerebral RC3
Enzima málica
Fosfoenolpiruvato carboxicinasa
Glucocinasa
Acetil-CoA carboxilasa
HMG-CoA reductasa
Piruvatocinasa
Sintetasa de ácidos grasos
6-fosfofructo-2 quinasa
6-fosfogluconato deshidrogenasa
β-ATPasa mitocondrial
Citocromo C-oxidasa
Apolipoproteína A1
Receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL)
Proteína desacopladora
Transportadores de glucosa (GLUT)
Péptido atrial natriurético
Adrenomedulina
Endotelina
Angiotensinógeno
Fibronectina
Factor de crecimiento de los nervios
Factor de crecimiento epidérmico
Regulación negativa
Subunidad α de la tirotropina (TSH)
Subunidad β de la TSH
Hormona liberadora de tirotropina
Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Cadena pesada β de la miosina
Subunidad β de proteínas G
Molécula de adhesión de las células nerviosas
Receptor β_2 de la T_3
Monooxigenasa α-amidante de peptidilglicina

consumo varía poco en el cerebro, bazo o gónadas. Esto no quiere decir que el cerebro, por ejemplo, no responda a las hormonas tiroideas; de hecho, tanto su exceso como su defecto producen cambios espectaculares en el funcionamiento cerebral (v. más adelante). El aumento de la termogénesis se debe al aumento del metabolismo oxidativo mitocondrial (activación de diferentes proteínas mitocondriales), que pone en marcha el consumo de ATP, que, a su vez, se produce como consecuencia del aumento de actividad del sistema ATPasa-Na^+/K^+. En el corazón también aumenta la actividad de otras ATPasas.

Afectan el metabolismo de los principios inmediatos: proteínas, hidratos de carbono y lípidos, pero esta acción no es unívoca, sino que depende de la situación previa de la persona y de la dosis utilizada. Buena parte de su acción general es incrementar la síntesis de proteínas, sean estructurales o enzimáticas, y aun dentro de las enzimas, unas pueden tener un papel anabólico y otras catabólico. El crecimiento en general del individuo requiere la participación conjunta de la hormona de crecimiento, de los factores variados de crecimiento y de la hormona tiroidea. El exceso de actividad tiroidea significa, en cambio, un incremento de gasto energético, que conduce a un equilibrio nitrogenado negativo. En relación con el metabolismo de los hidratos de carbono, existe una sinergia entre las acciones tiroidea y adrenérgica, pero también entre la tiroxina y la insulina, para facilitar la síntesis de glucógeno y la utilización de glucosa en la célula muscular y el adipocito.

En este sentido, la dosis es fundamental: dosis pequeñas aumentan la síntesis de glucógeno en presencia de insulina, mientras que dosis grandes aumentan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Además, las hormonas tiroideas facilitan la absorción intestinal de glucosa y galactosa.

Incrementan el metabolismo lipídico, y afectan más la degradación de los lípidos que su síntesis. Facilitan la lipólisis a través de la activación del sistema adenilil ciclasa, en sinergia con la actividad simpática y con la hormona del crecimiento, el glucagón y los corticoides. Aumentan también la oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye a la acción calorígena. Asimismo, estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, quizá como consecuencia de la mayor disponibilidad de sus componentes, y aceleran la salida de los triglicéridos del plasma por activación de la lipoproteína lipasa. Reducen el colesterol plasmático a pesar de que facilitan su síntesis en el hígado, porque estimulan su excreción y su conversión en ácidos biliares, al tiempo que aceleran la velocidad de recambio de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) plasmáticas.

Finalmente, las hormonas tiroideas participan en la síntesis y el mantenimiento del nivel adecuado de algunas vitaminas, y en su transformación en cofactores enzimáticos; tanto la deficiencia como el exceso de actividad hormonal perjudican la acción de estos principios.

4.2. Acciones sobre órganos

Además de contribuir al desarrollo general de todos los órganos y tejidos, conviene destacar algunos hechos diferenciales. La tiroxina fetal e inmediatamente posnatal es imprescindible para el desarrollo de las neuronas y el crecimiento de sus prolongaciones. La deficiencia en la infancia y en el adulto representa una reducción progresiva en la reaccionabilidad del sistema nervioso, tanto en aspectos sensorimotores como intelectuales. En el corazón, acorta la relajación diastólica y aumenta la velocidad y fuerza de contracción por la acción de TRα1 sobre diversas proteínas implicadas en dichos procesos.

La marcada interacción entre tiroxina y sistema simpático se debe a la existencia de ciertas confluencias sinérgicas, como es la potenciación mutua de efectos, pero no se conocen bien todavía los mecanismos responsables; estos pueden estar en el receptor adrenérgico (p. ej., aumento de su número), o en un nivel posterior, sobre las actividades posreceptor.

5. Preparados hormonales: características e interacciones

Existen tres tipos de preparados: la **levotiroxina,** la **triyodotironina** o **liotironina,** y una **combinación** de T_4 y T_3 en proporción 9:1. En España solo se dispone de levotiroxina. En el tratamiento habitual del hipotiroidismo se utiliza de forma casi universal la levotiroxina en dosis única diaria, ya que su larga $t_{1/2}$ biológica (7 días) y su conversión periférica en T_3 permiten mantener concentraciones plasmáticas estables de T_4 y T_3, incluso aunque el paciente omita alguna dosis de forma esporádica, mientras que la administración oral de T_3 produce variaciones en sus concentraciones plasmáticas y la omisión de una dosis origina amplias oscilaciones. La asociación de T_4 y T_3 no ofrece ninguna ventaja, incluso puede provocar temporalmente niveles suprafisiológicos de T_3, con manifestaciones clínicas, como palpitaciones.

En personas normotiroideas se estima que el 60-80% de una dosis oral de T_4 pasa a la circulación general, pero existe considerable

variabilidad inter- e intraindividual. La T_4 se absorbe fundamentalmente en el yeyuno proximal y medio. La absorción no parece que varíe de forma significativa hasta los 70 años; el hipotiroidismo aumenta su absorción. Se absorbe mejor en ayunas que asociada a la comida. Tras ingerir levotiroxina, las concentraciones séricas de T_4 alcanzan un pico a las 2-4 h, con un incremento promedio del 10-15% sobre la concentración basal, mientras que la elevación de T_3 es mucho más lenta debido al tiempo que se requiere para convertir la T_4 en T_3.

Interacciones. Reducen la absorción de T_4 determinados alimentos, como las nueces, y las fórmulas pediátricas que contienen soja o semilla de algodón. También reducen su absorción los procesos digestivos, en los que se reduce la superficie de absorción (síndrome de intestino corto, esprúe, etc.), la cirrosis hepática y la aclorhidria. Algunos pacientes con gastroyeyunostomía pueden presentar un aumento de la absorción de T_4, de causa poco clara. Entre los fármacos que interfieren su absorción se encuentran el carbón activado, el hidróxido de aluminio, la colestiramina y el colestipol, el sulfato y el gluconato ferroso, el propranolol y el sucralfato (su administración debe separarse al menos 4 h de la de T_4 para evitar esta interacción). El fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

6. Aplicaciones terapéuticas

Hipotiroidismo primario del adulto. La dosis inicial de levotiroxina debe ser pequeña, pues en el paciente hipotiroideo hay un estado de hipersensibilidad: 25-50 µg/día de T_4. Existe el peligro de provocar insuficiencia cardíaca o coronaria, especialmente en los pacientes de edad avanzada, o con hipotiroidismo de muy larga duración o cardiopatía previa, por lo que en estos casos se emplean las dosis más bajas y debe vigilarse la respuesta cardíaca y la de la T_4 libre y TSH en sangre al tratamiento. Si aparece angina, se considerará cirugía coronaria revascularizante, aunque el enfermo no esté todavía eutiroideo. En personas jóvenes o en las que el hipotiroidismo se ha desarrollado rápidamente, se puede empezar con 100 µg/día.

El paciente suele notar una mejoría del estado general en 2 semanas, con disminución de peso, pero la recuperación de la anemia, voz ronca y cambios de piel y pelo puede retrasarse meses. La dosis se incrementará en 25 µg cada 3-6 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que será la más baja con que se obtengan cifras normales de T_4 libre y TSH (0,25-5 mU/L). Las necesidades pueden variar dependiendo de si existe secreción tiroidea residual o no. La determinación de la TSH permite mantener la dosis entre 100 y 150 µg/día en hombres y entre 75 y 100 µg/día en mujeres (media de 1,6 µg de T_4/kg de peso/día). Se debe evitar el hipertiroidismo subclínico (T_4 libre con cifras altas dentro del intervalo normal, con TSH indetectable), por sus desfavorables efectos sobre el sistema cardiovascular y el hueso. Cuando se alcanza la dosis adecuada, es suficiente monitorizar una vez al año los niveles de T_4 y TSH.

Hipotiroidismo primario subclínico. Son pacientes asintomáticos con niveles de T_4 libre en intervalos bajos de la normalidad y TSH elevada. Si la TSH es inferior a 10 mU/L, no es necesario tratarlo, pero debe establecerse un control periódico de la evolución de los parámetros hormonales. Si la TSH es superior a 10 mU/L, se puede administrar T_4 a dosis crecientes hasta normalizar la TSH, ya que el paciente puede notar mejoría del estado general o de quejas aparentemente inespecíficas, pero debidas al hipotiroidismo. Asimismo, pueden mejorar determinados parámetros biológicos (colesterol en sangre, contractilidad miocárdica, etc.).

Hipotiroidismo en el anciano. Los ancianos, en general, tienen una menor producción diaria de T_4 que los jóvenes, por lo que la dosis de mantenimiento puede ser algo más baja.

Hipotiroidismo neonatal. Los recién nacidos hipotiroideos requieren dosis de L-tiroxina proporcionalmente mucho más altas que los adultos: dosis inicial de 10-15 µg/kg de peso durante los primeros 6 meses, que se baja posteriormente de acuerdo con las cifras de T_4 libre y TSH.

Hipotiroidismo en el embarazo. El embarazo aumenta las necesidades de T_4 por varias razones: paso de T_4 en pequeñas cantidades al feto a través de la placenta, aumento de las proteínas plasmáticas transportadoras, y actividad 5-desyodasa de la placenta, de ahí que a medida que se eleve la TSH se debe aumentar la dosis de T_4. La dosis suele elevarse el 25-50% por encima de la previa al embarazo.

Hipotiroidismo de origen hipotalámico o hipofisario. Las necesidades de T_4 suelen ser iguales a las del hipotiroidismo primario, pero antes de administrarla se debe excluir la existencia de un hipocortisolismo, ya que en este caso su administración puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda. En el seguimiento de estos pacientes no sirve la determinación de TSH. Se procurará mantener los niveles de T_4 libre algo por encima de la media de la normalidad.

Hipotiroidismo transitorio. Aunque la mayor parte de los pacientes hipotiroideos necesitan T_4 durante toda su vida, debe tenerse en cuenta que determinados tipos de hipotiroidismo pueden corregirse de forma espontánea, por lo que es innecesaria su administración (tiroiditis posparto, tiroiditis subaguda, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo posquirúrgico).

Coma mixedematoso. El tratamiento del coma mixedematoso se dirige no solo a restablecer una función tiroidea normal, sino también a corregir las anomalías ventilatorias, cardiovasculares, termorreguladoras, hidroelectrolíticas e infecciosas que habitualmente lo acompañan, lo que exige su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Se aconseja la administración de 10 µg de T_3 cada 4 h i.v. hasta que el paciente pueda ser tratado por vía oral, ya que la T_3 atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la T_4, y esta ha de convertirse en T_3 para hacer sus efectos, por lo que la respuesta a la T_4 por vía intravenosa es más lenta. Si no se dispone de T_3, se puede usar T_4 i.v. a dosis altas (300-500 µg) en bolo único, seguido de 50-100 µg/día i.v. hasta que el paciente pueda ingerir por la boca.

Bocio simple. La administración de 100-150 µg/día de T_4 reduce el tamaño del bocio en un número significativo de pacientes (depende de la duración del bocio y de la duración del tratamiento), aunque, al suspender la T_4, el bocio suele volver a aumentar de tamaño. Se suele utilizar en pacientes jóvenes en los que se ha excluido previamente que tengan la TSH suprimida. Ha de garantizarse que el paciente ingiera cantidades adecuadas de yodo.

Nódulo tiroideo solitario. La T_4 puede disminuir el tamaño del nódulo, pero no se aconseja su uso sin hacer previamente una punción-aspiración del nódulo, ya que es necesario descartar la existencia de un carcinoma.

Bocio multinodular. La administración de T_4 es de eficacia dudosa y se corre el riesgo de provocar una tirotoxicosis, ya que algunos de los nódulos pueden producir hormonas tiroideas de forma autónoma.

Prevención de recurrencia del bocio tras tiroidectomía parcial por bocio. La administración de T_4 puede prevenir la recurrencia del bocio, pero hay casos resistentes.

Tratamiento del carcinoma tiroideo diferenciado de origen folicular. En estos pacientes se debe practicar una tiroidectomía total, seguida de administración de yodo radiactivo a dosis ablativas, para destruir los restos de tejido tiroideo que puedan existir. Además, se debe administrar T_4 a la menor dosis capaz de conseguir concentraciones de TSH por debajo de 0,05-0,1 mU/L, de manera que es posible que el paciente presente síntomas ligeros de hipertiroidismo. La dosis media se sitúa en torno a 2,7 µg/kg/día.

Síndrome eutiroideo del paciente. Estos pacientes, aunque presentan niveles bajos de T_3 por inhibición de la conversión periférica de T_4 a T_3, no mejoran al darles T_3 (de hecho, pueden empeorar). La

utilización de T_3 en cirugía cardíaca o en donantes de órganos en muerte cerebral tampoco parece justificada.

7. Reacciones adversas

Son las propias de las manifestaciones de hipertiroidismo: sensación de calor, hiperactividad cardíaca, temblor, sudoración, intranquilidad, nerviosismo, debilidad muscular, insomnio y pérdida de peso.

II. Fármacos antitiroideos

1. Características químicas

Si bien son varias las estructuras químicas que han mostrado tener actividad antitiroidea, la que resultó más utilizable en la práctica clínica fue la tiourea, de la que derivan los compuestos **propiltiouracilo, tiamazol** o **metimazol,** y **carbimazol,** que en el organismo se convierte en tiamazol (v. fig. 53-4); todos ellos conforman el grupo de las tionamidas.

2. Mecanismos de acción

Actúan principalmente en el tiroides, donde inhiben la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida. Para ello inhiben la incorporación de la forma oxidada del yodo en los residuos tirosilo de la molécula de tiroglobulina. Los fármacos interactúan con las peroxidasas del tiroides cuando el grupo hem de la enzima se encuentra en su forma oxidada, e incluso ellos mismos sirven de sustrato para la enzima, habiéndose producido formas yodadas de fármacos en el tiroides. De forma complementaria, interfieren en la reacción de acoplamiento entre residuos de yodotirosilo, impidiendo así la formación de yodotironilos; para algunos autores, la inhibición de la reacción de acoplamiento es más sensible a la acción de las tioureas que la reacción de yodación. Lógicamente, existe un período de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos, ya que previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada. Este período de latencia puede ser prolongado si previamente se ha administrado abundante yodo o si el bocio es muy grande. Una vez agotada, la respuesta al fármaco depende ya solo de su velocidad de absorción y acumulación en el tiroides.

A nivel periférico, el propiltiouracilo, pero no el tiamazol, inhibe la monodesyodación de la T_4, catalizada por la 5'-desyodasa D1, lo que causa un descenso más rápido de la T_3 sérica. Asimismo, a concentraciones mayores que las requeridas para inhibir la síntesis de tiroxina, pueden interferir en la respuesta autoinmunitaria de la enfermedad de Basedow, reduciendo la infiltración linfocítica en el tiroides.

3. Características farmacocinéticas

El propiltiouracilo y el tiamazol se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 60-80%; los $t_{máx}$ para ambos compuestos son de 1-2 h. Se concentran en la glándula tiroides, por lo que la duración de la acción no guarda relación con el curso de las concentraciones plasmáticas. Aunque la $t_{1/2}$ del propiltiouracilo es de 75 min y la del tiamazol es de 4 a 13 h, 100 mg de propiltiouracilo llegan a inhibir el 60% de la síntesis durante 7 h, mientras que 10 mg de tiamazol inhiben el 90% de la síntesis durante más de 24 h. En consecuencia, el primero se administra tres veces al día, mientras que basta una sola dosis diaria para el segundo, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. En parte se metabolizan en el hígado y en parte se eliminan por el riñón en forma activa; por eso, las $t_{1/2}$ aumentan en caso de insuficiencia hepática o renal.

La antigua preferencia del propiltiouracilo sobre el tiamazol en el embarazo ya no es mantenida: ambos pasan la barrera placentaria de manera semejante, y preocupan más las reacciones adversas del primero (v. más adelante).

4. Reacciones adversas

La reacción más frecuente es la leucopenia, benigna y pasajera, que aparece en el 12% de los adultos y el 25% de los niños, y que no requiere la suspensión de la medicación ni es el pródromo de una agranulocitosis. Pueden aparecer erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, artralgias, que exigen cambiar de preparado, aunque existe sensibilidad cruzada hasta en el 50% de los casos. La agranulocitosis se produce con ambos compuestos; suele aparecer en los primeros 3 meses de administración, de forma repentina, y se trata de una reacción autoinmunológica con anticuerpos antigranulocitos; es preciso interrumpir la medicación y no administrar otro preparado, porque existe sensibilidad cruzada. Quizá la agranulocitosis sea más frecuente con dosis altas de tiamazol que con dosis bajas o con dosis convencionales de propiltiouracilo; se ha calculado en Cataluña un riesgo de aparición de agranulocitosis por tiamazol de 99 casos por millón de prescripciones. En el seguimiento de los pacientes no es necesario hacer recuentos leucocitarios, aunque se les debe advertir de que avisen a su médico si presentan una infección (p. ej., faringitis) o fiebre.

Reacciones más esporádicas son: hepatitis tóxica asociada al propiltiouracilo de carácter también inmunológico, que ha obligado a restringir fuertemente su utilización; vasculitis y síndromes de tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico y pérdida del gusto (con tiamazol), e hipoprotrombinemia (con propiltiouracilo).

La sobredosificación produce, lógicamente, hipotiroidismo y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (bocio causado por tionamidas).

5. Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo debido a la enfermedad de Basedow, particularmente en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas, y en el hipertiroidismo debido al bocio nodular tóxico, como medio de controlar la actividad tiroidea en espera de la intervención quirúrgica o del tratamiento con yodo radiactivo. En cambio, no están indicados en el hipertiroidismo de la tiroiditis subaguda o linfocítica, porque se debe a la liberación y no a la hiperproducción de hormonas tiroideas. En cualquier caso, la terapia tiene otras alternativas válidas, como el yodo radiactivo o la exéresis quirúrgica, a las que se puede recurrir desde el principio o cuando fallen los antitiroideos.

En principio, cualquier fármaco es útil. Las dosis de tiamazol y carbimazol son de 30 mg/día en una o dos dosis. El propiltiouracilo, no comercializado en España, tiene la ventaja de que inhibe la transformación de T_4 en T_3 en los tejidos, y los inconvenientes de que hay que administrarlo tres veces al día y es potencialmente más tóxico; su dosis se inicia con 75-100 mg/8 h, aunque se puede llegar a los 1.000-1.200 mg/día.

En la *enfermedad de Basedow,* la mejoría tarda varios días en aparecer, a veces varias semanas; en general se recomienda mantener la medicación durante 1 año como mínimo.

Para mantener las hormonas tiroideas en cifras normales existen dos pautas: mantener dosis altas de antitiroideos y añadir T_4, o disminuir las dosis de antitiroideos hasta alcanzar la dosis mínima, que consigue cifras normales. Este método es más engorroso. Se ha sugerido que la asociación de T_4 con antitiroideos disminuye la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y la frecuencia de recidivas, al disminuir la presentación de antígenos a los linfocitos, aunque este es un tema controvertido. La determinación de T_4 libre sirve para realizar los correspondientes ajustes en el tratamiento. En cambio, no es útil medir TSH en los tres primeros meses del tratamiento, ya que la hipófisis tarda en recuperarse del exceso de T_3 a que ha estado sometida.

Al suspender la medicación, alrededor del 50% de los pacientes mantienen un funcionamiento normal del tiroides durante largos períodos de tiempo; en el resto, la enfermedad recidiva en el primer año posterior al tratamiento, lo que implica la necesidad de recurrir a una terapia ablativa del tiroides (yodo radiactivo o cirugía), una vez que se hayan normalizado las cifras de T_4 libre. La recidiva ocurre más frecuentemente a los 3-6 meses de suspendido el tratamiento.

En la *crisis* o *tormenta tiroidea*, se debe atender al complejo cuadro sintomático pluriorgánico (fiebre, depleción hidroelectrolítica y factor desencadenante). En cuanto a la utilización de tionamidas, se recomienda el propiltiouracilo, donde haya, en una dosis inicial de 300-400 mg, seguidos de 200 mg cada 4 h. La coadministración de yodo (v. más adelante) se iniciará 1-2 h después de haber administrado el antitiroideo. Se administrará, además, propranolol por vía oral, 20-40 mg/6 h, o por vía i.v. 2 a 5 mg/6-8 h, junto con 50 mg de cortisol por vía i.v./6-8 h.

En la *mujer embarazada* se emplea tiamazol/carbimazol, hasta 20 mg/día, o propiltiouracilo, 100-150 mg/8 h, que se va reduciendo según la evolución hasta 50-75 mg/8 h. Se debe evitar el hipotiroidismo, por los posibles efectos indeseables sobre el feto. El carbimazol ocasionalmente produce aplasia cutánea en el feto.

III. Yodo

1. Necesidades fisiológicas

El yodo es un nutriente esencial que ha de ingerirse en cantidades adecuadas para prevenir los *trastornos por déficit de yodo*. El yodo contenido en los alimentos y en el agua se encuentra predominantemente en forma de yoduro y su biodisponibilidad es muy alta, pero su contenido puede variar mucho de unas zonas geológicas a otras. La ración dietética recomendada de yodo oscila entre 90 µg/día en los niños de menos de 6 años y 200 µg/día en las mujeres embarazadas y lactantes. La deficiencia de yodo durante el desarrollo cerebral puede ocasionar daño cerebral irreversible y discapacidad intelectual, por lo que es particularmente importante garantizar un adecuado aporte de yodo a la mujer embarazada o lactante y a los niños.

La yodación universal de la sal, es decir, la fortificación de toda la sal para consumo humano y animal, incluyendo la sal utilizada por la industria de la alimentación, es una forma eficaz de evitar el déficit de yodo. Se trata de consumir sal yodada, pero no aumentar el consumo de sal, que aumenta el riesgo de hipertensión. En España, por ley, la sal yodada contiene 60 mg de yodo por kg de sal o 60 ppm, que suministra suficiente yodo con un consumo de sal superior a 3 g/día, pero su consumo no es universal. Teniendo en cuenta el déficit de yodo en diversas zonas España, se aconseja a las mujeres embarazadas y lactantes la ingesta de un comprimido de 200 µg de yodo al día en forma de yoduro potásico.

2. Yoduros

2.1. Acciones y mecanismo de acción

El yoduro inhibe de manera inmediata la actividad del tiroides. Reduce la vascularidad y endurece la consistencia de la glándula, disminuye el tamaño de las células y frena la respuesta a la TSH. A nivel intracelular, el yodo interfiere en varios procesos: la captación activa del propio ión, la formación de yodotirosina y yodotironina, y los mecanismos de endocitosis de coloide y liberación de hormonas. Este último mecanismo es el responsable de su acción inmediata, inhibiendo la respuesta a estímulos liberadores, como la TSH y el AMPc. Sin embargo, la acción del yoduro no es permanente, sino que aparecen otros fenómenos de escape que restan eficacia al producto y obligan a tomar otras medidas; incluso, la situación posterior se caracteriza por el incremento de la actividad tiroidea.

2.2. Reacciones adversas

Las reacciones agudas por hipersensibilidad pueden aparecer de forma inmediata o varias horas después de haber administrado el yoduro. Pueden producirse angioedema, edema de glotis, hemorragias cutáneas, enfermedad del suero, púrpura trombocitopénica y periarteritis nudosa. La intoxicación crónica o yodismo guarda relación con la dosis. Aparecen alteraciones del gusto, quemazón de la mucosa oral, aumento de salivación, coriza, estornudos, irritación de los ojos con inflamación de párpados, cefalea, hiperactividad de glándulas en la mucosa traqueobronquial, inflamación de glándulas salivales, lesiones variadas en la piel e irritación gástrica. Los síntomas desaparecen al suspender el tratamiento.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Los yoduros a dosis farmacológicas se emplean como preparación de la intervención quirúrgica y para frenar la crisis hipertiroidea junto con el propranolol y fármacos antitiroideos. Conviene administrar el yodo después de iniciar el tratamiento con el antitiroideo, para no restar eficacia a la acción de este fármaco. Se administra en forma de **solución de Lugol,** que contiene el 5% de yodo y el 10% de yoduro potásico; el yodo es reducido a yoduro en el intestino; esta solución contiene 8 mg de yoduro por gota. Existen también la solución saturada de **yoduro potásico,** que contiene 50 mg de yoduro por gota, y una solución de **yoduro sódico** para vía intravenosa (1-2 g en 10 mL). La dosis más recomendable es de 50-150 mg/día en gotas de solución de Lugol, por vía oral, aunque suelen administrarse hasta 500 mg/día. No se debe administrar el yodo durante más de 1 o 2 semanas para evitar fenómenos de escape y de reactivación tiroidea.

3. Yodo radiactivo

Se emplea el ^{131}I, que tiene una semivida de 8 días. Se administra por vía oral y se concentra en el tiroides, donde emite sus radiaciones X y partículas β desde el coloide al que se ha incorporado. De este modo, lesiona las células tiroideas de forma prácticamente exclusiva.

Se utiliza principalmente en el tratamiento del hipertiroidismo, en dosis relacionada con el grado de captación, el tamaño y el peso de la glándula; a pesar de ello, el resultado final es variable, pudiendo resultar la dosis escasa o excesiva. La dosis más recomendada varía entre 80 y 150 µCi por gramo de peso calculado del tiroides, pero a veces suele ser necesaria una dosis mayor, sobre todo en ciertos casos de bocio multinodular o de adenomas tóxicos. En tanto

no se consigue la acción antitiroidea, se debe controlar al paciente con propranolol y/o fármacos antitiroideos.

El hipotiroidismo resultante de una dosis excesiva puede aparecer a las pocas semanas o varios meses después del tratamiento, por lo que se debe mantener la vigilancia durante un tiempo suficientemente prolongado; esta es la principal desventaja del tratamiento, ya que su frecuencia es relativamente alta a pesar de los cálculos previos realizados y tanto más alta cuantos más años transcurren desde la administración; por eso no se indica el yodo radiactivo en el hipertiroidismo infantil. En la mujer embarazada está contraindicado, porque su acumulación en el tiroides fetal provocará hipotiroidismo irreversible en el feto.

No se ha demostrado que el yodo radiactivo aumente la incidencia de leucemias o de otros cánceres; de hecho, el riesgo de cáncer de tiroides es menor que en pacientes tratados con antitiroideos.

IV. Otros fármacos

1. Bloqueantes β-adrenérgicos y antagonistas del calcio

Antagonizan en grado variable algunas de las manifestaciones de la tirotoxicosis en las que interviene la hiperactividad simpática, por lo que mejoran determinados síntomas. Reducen el temblor, la ansiedad, la retracción palpebral, la debilidad muscular, las palpitaciones, la frecuencia cardíaca, la sudoración excesiva y la excreción de calcio; pero no modifican los trastornos cardíacos independientes de la actividad adrenérgica (p. ej., la contractilidad miocárdica), el metabolismo basal, la secreción del tiroides o el bocio; tienen la ventaja de su acción rápida, aunque sea incompleta y estrictamente sintomática. Se emplean en las fases iniciales del tratamiento en todos los pacientes, hasta que las tioureas hagan su efecto. Se utilizan solos, sin tioureas, en algunas situaciones de hipertiroidismo transitorio (tiroiditis subaguda e hipertiroidismo neonatal leve de los hijos de madres con enfermedad de Basedow). Se utiliza, sobre todo, el propranolol 40-80 mg/6-8 h. También han demostrado su utilidad el **nadolol** (80 mg/día) o el **atenolol** (50-100 mg/día) en dosis única. En cuanto a sus complicaciones y contraindicaciones, véase el capítulo 17.

El **diltiazem,** antagonista del Ca^{2+} (v. cap. 37), mejora a los pacientes hipertiroideos de modo similar al de los bloqueantes β-adrenérgicos. La dosis es de 60 mg/6 h, por vía oral.

2. Dexametasona

Sirve para producir un rápido alivio de la crisis tiroidea en dosis de 2 mg/6 h, inhibiendo la secreción glandular de la T_4 y su conversión en T_3. La administración conjunta de dexametasona, yoduros y propiltiouracilo a un paciente con tirotoxicosis grave consigue una reducción muy rápida de la T_3 plasmática, normalizándola en 24-48 h.

3. Derivados yodados

La amiodarona y los contrastes yodados utilizados en radiodiagnóstico (ácido iopanoico e ipodato sódico) también inhiben la conversión de T_4 en T_3. De hecho, el ipodato puede ser un buen coadyuvante en el tratamiento del hipertiroidismo cuando interesa reducir los niveles de T_3. Además, el yodo liberado al metabolizarse estos compuestos bloquea la liberación de hormonas del tiroides. La amiodarona, además, antagoniza los efectos de la T_3 a nivel nuclear.

4. Carbonato de litio

El litio inhibe la secreción de hormonas tiroideas, en dosis de entre 600 y 900 mg/día, sin afectar a la captación de yodo. Debe administrarse como coadyuvante en el tratamiento, vigilando que los niveles de litio se mantengan dentro del intervalo terapéutico (0,5-1,2 mEq/L), ya que concentraciones más elevadas ocasionarán reacciones adversas (v. cap. 32).

V. Nuevas perspectivas

La diferente localización y papel funcional de los diversos subtipos de TR promovió el desarrollo de productos que los activen específicamente, y de este modo utilizar acciones tiroideas selectivas con reducción de efectos adversos. Son los nuevos **tiromiméticos.** $TR\beta_1$ predomina en el hígado, mientras que $TR\alpha_1$ lo hace en corazón y cerebro. Varios agonistas selectivos $TR\beta_1$ (p. ej., sobetiroma, epotiroma) muestran importantes acciones metabólicas sin afectar a la actividad cardíaca: reducción del colesterol en mayor grado que las estatinas, los triglicéridos y las lipoproteínas; pero parecen afectar al metabolismo óseo. Igualmente, pacientes con mutaciones del transportador MCT8 podrían beneficiarse de tiromiméticos que no requieran dicha molécula para penetrar en la célula (p. ej., DITPA), pero todavía no se ha conseguido un producto clínicamente útil. Se han sintetizado también antagonistas selectivos; su empleo clínico está pendiente de estudio.

Las **tironaminas** (TAM) son una nueva clase de compuestos endógenos cuya estructura es similar a la de la hormona tiroidea y derivados desyodados, posibles ligandos de unos receptores de la clase GPCR llamados TAAR *(trace amine associated receptors).* Se han aislado dos TAM: 3-yodotironamina (3-T_1AM) y tironamina (T_0AM), cuya administración exógena produce hipotermia profunda, hiperglucemia, reducción de frecuencia y contractilidad cardíacas, reducción del cociente respiratorio, cetonuria y reducción de tejido graso. Se desconocen sus funciones endógenas, pero sus efectos pueden aportar ventajas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

Arsanjani R, McCarren M, Bahl JJ, Goldman S. Translational potential of thyroid hormone and its analogs. J Mol Cell Cardiol 2011;51:506-11.

Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging 2012;7:97-111.

Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Rey FE, Escobar GM. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. Trends Endocr Metab 2007;18:338-43.

Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:249-59.

Brent GA. Graves' disease. N Eng J Med 2008;358:2594-605.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 2012;122:3035-43.

Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanisms. Endocrinology 2009;150:1091-6.

Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. Endocrinologist 1995;5:222-8.

Cooper DS, Rivkees S. Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1881-2.

Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. Endoc Rev 2003;24:48-77.

Grijota-Martínez C, Samarut E, Scanlan TS, Morte B, Bernal J. In vivo activity of the thyroid hormone receptor beta- and α-selective agonists GC-24 and CO23 on rat liver, heart, and brain. Endocrinology 2011;152:1136-42.

Hirano T, Kagechika H. Thyromimetics: a review of recent reports and patents (2004-2009). Expert Opin Ther Pat 2010;20:213-28.

Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med 2007;22:224-31.

Piehl S, Hoefig CS, Scanlan TS, Köhrle J.Thyronamines--past, present, and future. Endocr Rev 201; 32: 64-80.

Prpić M, Jukić T, Murgić J, Borić M, Stanicić J, Kusić Z. Postoperative use of radioiodine (131-I): review of recommendations and guidelines. Coll Antropol 2011;35:587-94.

Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone dependent brain development. Endocr Rev 1997;18:462-75.

Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. Endocrinologist 1994;4:391-9.

Wilson C. Endocrine disorders in pregnancy: Updated guidelines for the management of thyroid disorders in pregnancy. Nat Rev Endocrinol 2012;8:624.

Capítulo 54

Insulina y fármacos antidiabéticos. Glucagón

J.C. Flórez

I. Planteamiento general

Se denomina diabetes mellitus (DM) a un grupo de síndromes caracterizados por la presencia de hiperglucemia crónica a la que en general se asocia, en grado variable, un conjunto de complicaciones vasculares y sistémicas. Son enfermedades frecuentes, de prevalencia creciente en todos los países, que conllevan alta morbimortalidad. En los países en que se ha estudiado, es la enfermedad que consume más recursos sanitarios.

Se presenta agrupada en varios síndromes. En el tipo 1, antiguamente denominada juvenil o dependiente de insulina (DM de tipo 1), se aprecia en el momento del diagnóstico la virtual desaparición de las células β del páncreas encargadas de producir insulina, debido a un proceso autoinmune (tipo 1 autoinmune) o, si este no es apreciado, tipo 1 idiopático. Comprende el 10% de los casos de diabetes. Por lo general, aparece antes de los 30 años, pero puede manifestarse a cualquier edad (diabetes autoinmune latente en el adulto, LADA). No está asociada a la obesidad. Biológicamente se caracteriza por insulinopenia, que determina el cuadro clínico y su tratamiento.

El grupo de síndromes de tipo 2, antes denominada diabetes no dependiente de insulina (DM de tipo 2), es mucho más frecuente (hacia el 80-90% de todos los casos de diabetes) y, en general, de aparición más tardía, y suele asociarse a la obesidad. En este grupo de síndromes, el páncreas segrega cantidades muy variables de insulina, de forma que su concentración plasmática puede ser normal o incluso superior a la normal, pero relativamente insuficiente para mantener niveles normales de glucemia. Esto indica que en el tipo 2 puede existir una resistencia a la acción de la insulina, es decir, una excesiva producción hepática de glucosa y una deficiente utilización periférica a pesar de la presencia de la insulina, por lo que hay una deficiencia relativa en la secreción de la hormona.

La resistencia a la insulina es el denominador común de un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por obesidad centrípeta con elevada relación cintura/cadera, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y, a menudo, hiperuricemia, esteatosis hepática y alteración de la trombólisis. Este síndrome plurimetabólico *(síndrome metabólico X)* es un claro predisponente a la ateroesclerosis temprana y a la cardiopatía isquémica.

El tercer grupo está constituido por la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas o asociada a síndromes congénitos, endocrinopatías, etc. Se presenta a veces una diabetes constitucional que suele ser reversible. La tolerancia anormal a la glucosa con valores glucémicos intermedios entre los normales y los diabéticos se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes y puede exigir también intervención terapéutica.

Un caso especial lo constituye la diabetes gestacional, que ocurre en mujeres con cierta predisposición a la intolerancia a la glucosa, la cual es exacerbada por el embarazo. La placenta segrega el lactógeno placentario humano, una hormona que contribuye a la resistencia progresiva a la insulina asociada a la gestación.

Finalmente, diversas mutaciones en genes específicos causan la diabetes monogénica tipo MODY (siglas inglesas de la diabetes juvenil de inicio adulto), caracterizada por un patrón de transmisión autosómica dominante en al menos tres generaciones, inicio temprano (habitualmente antes de los 25 años) y no dependencia de la insulina. En la actualidad se incluye como criterio diagnóstico la ausencia de obesidad, para distinguirla de la diabetes de tipo 2 en adolescentes obesos (cuya incidencia está en alza mayoritariamente en poblaciones no europeas). Recientemente se han descrito otros síndromes de diabetes neonatal causada por mutaciones en genes que actúan en las células β del páncreas, como el de la insulina o los genes que codifican dos moléculas involucradas en la detección de la glucosa, el receptor de las sulfonilureas SUR1 y el canal de K+ sensible a ATP (KATP) de la subfamilia de Kir6.2 (v. cap. 3).

Independientemente de los factores etiológicos de la diabetes, existe un desequilibrio entre las acciones contrapuestas de la insulina, por un lado, y del glucagón, catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento y otros factores, por el otro.

Derivados de estas y otras alteraciones fisiopatológicas surgen numerosos trastornos bioquímicos debidos a: *a)* la incapacidad de las células de distintos órganos para disponer de sustratos energéticos y otras sustancias, y *b)* la elevación de las concentraciones sanguíneas de tales sustratos (de las cuales la más fácil de detectar es la hiperglucemia) capaces de provocar alteraciones funcionales y estructurales observables en todo el organismo. La hiperglucemia, por sí misma, lesiona los endotelios vasculares y la propia célula β del islote pancreático en que se produce insulina, y puede ser la responsable, en parte, de la progresiva incapacidad de estas células para segregar insulina: glucotoxicidad. Otro tanto ocurre con la lipotoxicidad, en relación con elevadas concentraciones de ácidos grasos libres.

La terapia de la diabetes se centra en tres objetivos íntimamente relacionados: *a)* mejorar la utilización celular de la glucosa y otros nutrientes (aminoácidos, glicerol, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, etc.); *b)* normalizar al máximo posible los niveles de glucemia y otras alteraciones, sin perturbar de manera notable el estilo de vida del paciente, y *c)* prevenir un buen número de graves complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares: retinopatía, nefropatía, neuropatía, lesiones cutáneas y, sobre todo, la ateroesclerosis de diversas localizaciones. El tratamiento actual de la persona con diabetes exige un abordaje múltiple, dirigido a ajustar en lo posible los valores de glucemia de forma permanente y a prevenir y tratar las alteraciones metabólicas antes señaladas y las complicaciones que surgen en el desarrollo de la enfermedad.

Este tratamiento implica la realización de ejercicio físico adecuado a cada caso, dieta ajustada a las necesidades vitales de cada persona,

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

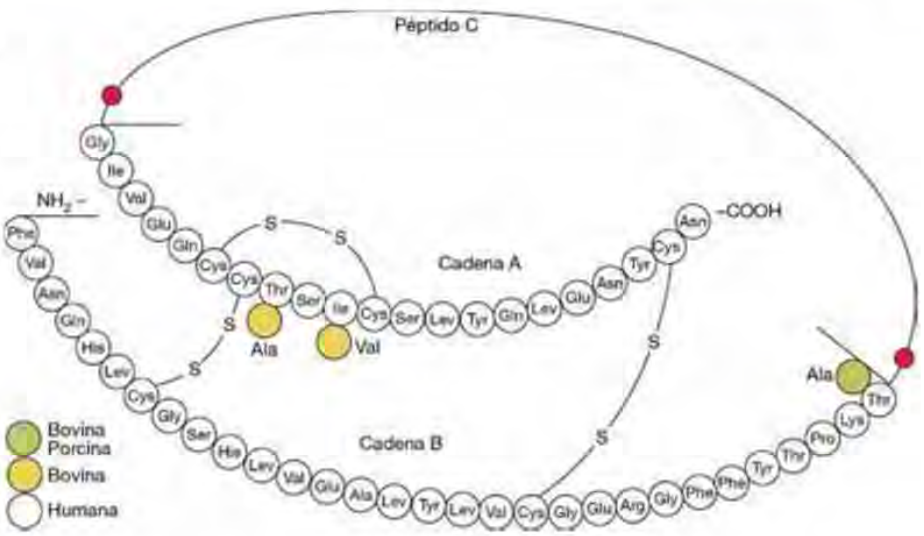


Figura 54-1 Esquema de la insulina; el péptido C está representado por la línea continua a partir de los dos puntos rojos.

insulina y los diversos fármacos disponibles capaces de reducir los valores de glucemia. A ello se añade la prevención y tratamiento de la obesidad, la enfermedad vascular con sus manifestaciones sistémicas, el alivio del dolor neuropático, la disfunción sexual, etc. Es imprescindible el cese del consumo de tabaco en cuanto se establece el diagnóstico de diabetes.

II. Insulina

1. Origen y características químicas

La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos (5,8 kD) sintetizado por las células β del páncreas. Consta de dos cadenas, la A, con 21 aminoácidos, y la B, con 30, unidas entre sí por dos puentes disulfuro (fig. 54-1); la cadena A tiene, además, otro puente disulfuro entre sus aminoácidos 6 y 11. Ambas cadenas provienen de un precursor, la proinsulina, en el que las cadenas A y B están conectadas entre sí por dos pares de aminoácidos básicos y por otro péptido, el C, que une la terminación carboxi del péptido B con la terminación amino del A.

La proinsulina deriva de la preproinsulina, un péptido de 11,5 kD cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11. La transcripción del gen de proinsulina es dependiente de glucosa. La célula β es, junto con las células hepáticas, única en poseer un mecanismo sensor de glucosa consistente en la acción combinada de una isoforma específica del transportador de glucosa GLUT2 y una hexocinasa, la glucocinasa. La proinsulina es almacenada en gránulos de secreción, donde es hidrolizada mediante la acción de convertasas a insulina y péptido C, que son cosegregados en cantidades equimolares. La insulina es almacenada en los gránulos formando cristales, en los que están unidos dos átomos de cinc con seis moléculas de insulina. La exocitosis, mediante la cual la insulina sale de los gránulos de secreción, es también un proceso dependiente de la glucosa.

2. Liberación de insulina y su regulación

La liberación de insulina en el páncreas está sometida a múltiples factores de regulación, químicos, nerviosos y hormonales, pero son las modificaciones de los principales sustratos energéticos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos) los que inducen modificaciones inmediatas en la respuesta. La secreción de insulina es continua, en forma de pulsos frecuentes, incluso durante el ayuno. Después de una comida se libera insulina en forma de un elevado pico secretor (primera fase), seguida de una segunda fase secretora de menor amplitud y mayor duración. La primera fase falta a menudo en la diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa. Desde el páncreas, la insulina es vertida a la vena porta y al hígado, uno de sus principales órganos diana. De uno a dos tercios de la insulina captada por el hígado no aparece en la sangre suprahepática. Un individuo sano no obeso secreta de 18 a 40 U de insulina al día, la mitad de las cuales aproximadamente en los períodos postabsortivos.

La concentración de insulina en el plasma sufre considerables fluctuaciones a lo largo del día en intervalos cortos de tiempo, es decir, se convierte en un modelo de homeostasis aguda que asegura la disponibilidad de los sustratos energéticos para desarrollar los principales procesos anabólicos. El factor clave en el proceso de secreción de insulina es la existencia de unos canales específicos de K^+ que son activados por ATP o por el aumento de la relación ATP/ADP (v. cap. 3) (fig. 54-2).

Habitualmente, a las concentraciones usuales de ATP, estos canales están abiertos y contribuyen a mantener el potencial de membrana en reposo de las células β. Cuando el nivel de glucosa aumenta en el líquido que baña a la célula, fundamentalmente entre 3 y 10 mmol/L, la glucosa penetra en la célula a través del transportador GLUT2 y es metabolizada a glucosa-6-fosfato por la glucocinasa, cuyo gen es regulado por la insulina. La glucosa-6-fosfato entra así en procesos de glucólisis o del ciclo de Krebs, que aumentan el nivel intracelular de ATP o la relación ATP/ADP. Este aumento inhibe el canal de K^+ sensible a ATP (K_{ATP}) de la subfamilia de Kir6.2 (v. cap. 3) (v. fig. 54-2). La inhibición de la salida de K^+ despolariza un área de la superficie de la célula, lo que activa los canales de Ca^{2+} tipo L de la membrana celular, penetra Ca^{2+} que se une a la calmodulina y desencadena los procesos dependientes de Ca^{2+}, que determinan la liberación de insulina. La glucosa en altas concentraciones sensibiliza la célula y facilita una mayor secreción de insulina provocada por otros estímulos. Cuanto mayor sea el número de moléculas de glucosa transportadas al interior de la célula β, mayor será la superficie celular despolarizada y el número de canales de calcio activados, y mayor la cantidad de insulina segregada.

El aumento de Ca^{2+} puede producirse por la activación de otros sistemas de transducción mediados por diversos mediadores que participan en los mecanismos de regulación de la secreción de insulina. El glucagón y el péptido inhibidor gastrointestinal estimulan la adenilil ciclasa (proteína G_s),

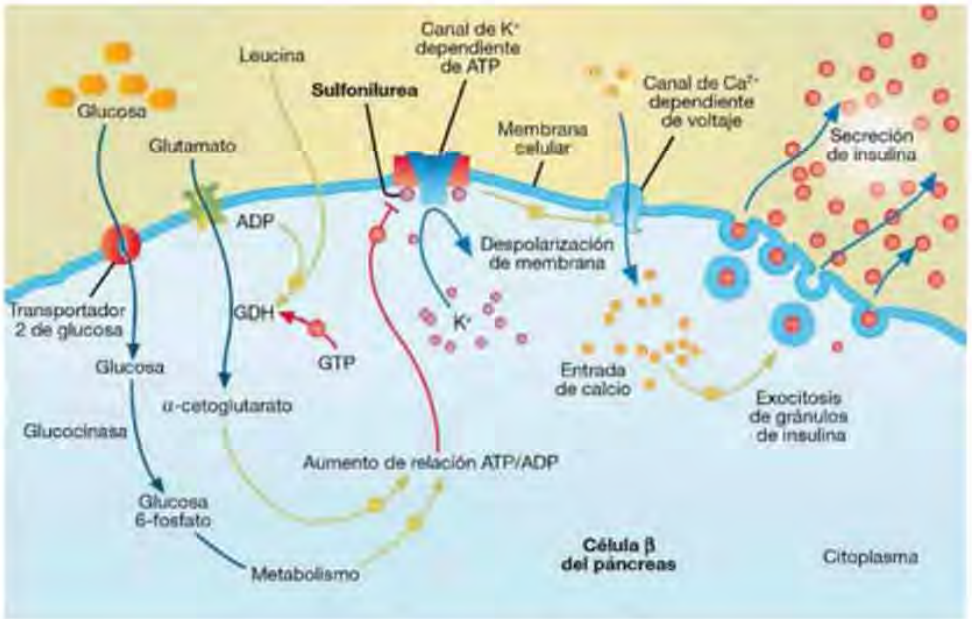


Figura. 54-2 Mecanismo de la secreción de la insulina en las células β del páncreas y de la acción de las sulfonilureas.

incrementan el AMPc y este activa los canales de Ca^{2+}; en cambio, la somatostatina y la estimulación α_2-adrenérgica inhiben la adenilil ciclasa (proteína G_i) y reducen la secreción de insulina, de forma que los antagonistas α_2 la aumentan, mientras que los antagonistas α la disminuyen. La acetilcolina y la colecistocinina activan el canal de Ca^{2+} por mecanismos mediados por otras proteínas G. Finalmente, es posible que los mismos canales de K^+ dependientes de ATP puedan ser abiertos por sistemas que requieren proteínas G, como quizá sea el caso de la somatostatina y la bombesina.

Existen relaciones, en parte de tipo paracrino, entre las hormonas del páncreas: la insulina (células β), el glucagón (células α) y la somatostatina (células ∂). El glucagón estimula la secreción de insulina y de somatostatina, mientras que la somatostatina inhibe la secreción de insulina y glucagón. El flujo sanguíneo circula en el islote desde las células β hacia las α y ∂; de este modo, la somatostatina ha de pasar por la circulación general para poder llegar a las células β y α; en cambio, la insulina puede desempeñar un papel paracrino y estimular la secreción de glucagón y polipéptido pancreático.

3. Receptor insulínico y mecanismo de acción

La insulina se fija a receptores específicos de membrana situados en las células sensibles a la insulina (fig. 54-3). Estos receptores pertenecen al grupo de los *receptores con actividad tirosincinasa* (v. cap. 3, apartado II, B, 2) sobre los que actúan diversos factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento de insulina (IGF).

El receptor insulínico es una proteína que consta de dos subunidades proteicas, la α y la β, cuyos pesos moleculares son 135 y 90 kD, respectivamente; ambas subunidades derivan de una proteína común cuyo gen es codificado en el brazo corto del cromosoma 19. Ambas unidades están duplicadas y en proporciones iguales, unidas por puentes disulfuro. La insulina se fija selectivamente a la subunidad α; como consecuencia de esta fijación, se forma un complejo homodimérico entre dos receptores idénticos y la subunidad β se autofosforila.

En preparaciones de receptores insulínicos aislados, la fosforilación ocurre exclusivamente en los residuos de tirosina, mientras que en células intactas se aprecia también en los aminoácidos serina y treonina. El receptor insulínico, además de autofosforilarse, fosforila a otras proteínas citosólicas llamadas sustratos del receptor insulínico (IRS) en sus residuos de tirosina (v. fig. 54-3); estos productos posteriormente se fijarán a dominios SH2 de otras proteínas (p. ej., GRB2), y estas a la proteína Sos hasta conseguir la activación de Ras y la cascada de cinasas descritas en el capítulo 3 (v. fig. 54-3).

La acción celular de la insulina es *pleiotrópica*, es decir, se manifiesta en forma de un conjunto de acciones celulares que involucran muy diversas funciones con una determinada secuencia temporal. En los primeros segundos tras la fijación de la insulina a su receptor se producen los fenómenos de autofosforilación y activación de la tirosincinasa que forma parte constitutiva del receptor. En cuestión de minutos se aprecian la activación del transporte de hexosas (glucosa), la alteración de las actividades de un conjunto de enzimas intracelulares, la modificación en la regulación de genes, la internación del receptor insulínico y su regulación por disminución, y la fosforilación del receptor insulínico por parte de otras cinasas. Todos estos efectos no requieren la síntesis de nuevas proteínas. Finalmente, si se mantiene el contacto con la insulina, aparecen las acciones tardías: la transcripción de genes diana, la inducción de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), proteínas y lípidos, la influencia sobre el crecimiento celular, la regulación a la baja del receptor insulínico, etc. (v. fig. 54-3).

La *activación del transporte* de hexosas provocada por la insulina en las células musculares y en los adipocitos (pero no en las neuronas) se debe a la redistribución intracelular de moléculas transportadoras. La fijación de la insulina a su receptor promueve la activación del transportador GLUT1 de la membrana plasmática y la movilización en forma de exocitosis de vesículas endosómicas cuyas membranas están cargadas de moléculas de transportador GLUT4, de forma que quedan expuestas en la membrana plasmática, donde, además, son activadas por la insulina y producen la captación de la glucosa extracelular. De este modo, hay un gran incremento de moléculas transportadoras de glucosa, al igual que de su actividad.

El transporte de glucosa en el cerebro no es dependiente de insulina. Esto permite que, aun en presencia de bajas concentraciones de insulina, como las que existen en el ayuno, pueda asegurarse la captación cerebral de glucosa, el único carburante metabólico del cerebro en condiciones normales.

La *acción metabólica* es independiente de la anterior. Representa en gran parte la activación intracelular de procesos de desfosforilación y fosforilación enzimáticas que se deben a la activación de cinasas (fosforilantes) y fosfatasas (desfosforilantes) provocadas por la activación inicial de la proteína tirosincinasa. La desfosforilación de la glucógeno sintetasa y pirúvico deshidrogenasa, provocada por las correspondientes fosfatasas, implica la activación de estas

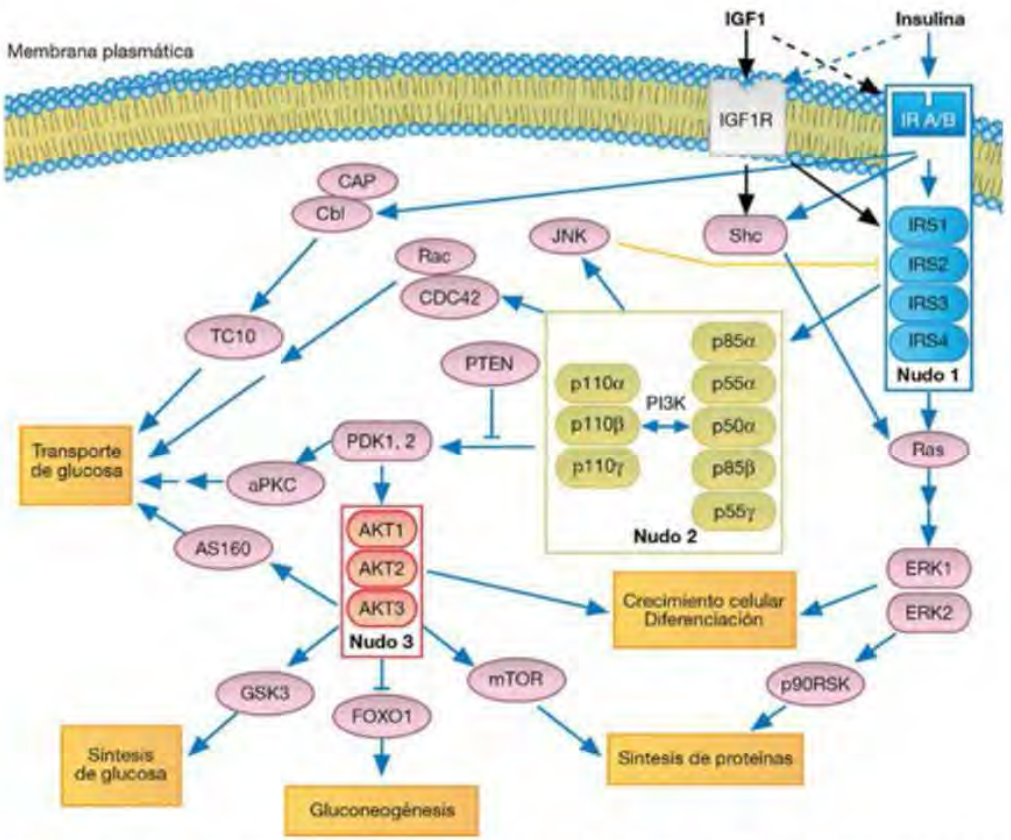


Figura. 54-3 La estimulación del receptor de insulina (IR) y del receptor del factor 1 de crecimiento insulínico (IGF-1R) activa una extensa red de vías de señalización en las que destacan tres «nudos» de comunicación entre las diversas vías. El 1 está formado por los sustratos de IR (IRS1 a IRS4) que son fosforilados en sus residuos tirosina; el 2 está formado por la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) con sus diversas subunidades reguladoras y catalíticas; el 3 está formado por las tres isoformas AKT/proteincinasa B. Diversas unidades proteicas actúan como efectoras o moduladoras de estos nudos de comunicación. De la interacción en las vías de esta red nacen los principales efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa, la síntesis de glucosa, la neoglucogénesis, la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la diferenciación celular. *(Adaptado de Taniguchi et al., 2006.)*

enzimas, con lo cual se favorecen de forma respectiva, la síntesis de glucógeno y la de acetil-CoA, con la consiguiente síntesis de ácidos grasos. Igualmente se activa la glucólisis y se inhibe la gluconeogénesis, todo lo cual conduce a la utilización de la glucosa y el descenso de sus concentraciones plasmáticas.

La insulina, a la larga, tiene la capacidad de provocar la *síntesis de ADN* y ejercer funciones propias de un factor de crecimiento. Esto lo hace tras la activación de su receptor específico o el de los factores de crecimiento de tipo insulina (IGF) (v. fig. 54-3). Para ello es necesario que su acción se traduzca en una acción en el núcleo, lo que se consigue a partir de la activación de la proteína Ras y de la sucesiva cascada de cinasas, hasta que la MAP-cinasa penetra en el núcleo, fosforila el TCF y este se asocia a la SRF, tal y como se explica en el capítulo 3. En esta acción anabólica tiene un importante papel el incremento que causa en la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas.

4. Efectos fisiofarmacológicos

Aunque el efecto más visible de la insulina es la reducción de la glucemia, su influencia real es la de promover el almacenamiento de las fuentes energéticas (glucosa y lípidos) y su utilización en las correspondientes células especializadas. Es, pues, un factor anabólico de primera clase que actúa en algunos sistemas sinérgicamente con los IGF, como se explica en el capítulo 49 (v. fig. 49-5).

En el **hígado:** favorece la actividad de la glucógeno sintetasa, estimulando la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa. Inhibe la conversión de ácidos grasos y aminoácidos en cetoácidos y la de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). A la larga, provoca la actividad de las enzimas piruvatocinasa, fosfofructocinasa y glucocinasa, que son glucolíticas, mientras que inhibe las enzimas gluconeogénicas: piruvato carboxilasa, fosfoenolpirúvico carboxicinasa, fructosa difosfatasa y glucosa-6 fosfatasa. Su acción en el hígado es, pues, fundamentalmente opuesta a la que produce el AMPc; pero la insulina no modifica los niveles basales de AMPc, sino que suprime el aumento de AMPc producido por otras hormonas (glucagón y adrenalina) y, como se ha indicado, reduce la sensibilidad de la proteincinasa dependiente de AMPc a la estimulación por AMPc (tabla 54-1).

En el **músculo:** acelera el transporte de glucosa al interior de la célula por activación del sistema transportador, induce la glucógeno sintetasa e inhibe la fosforilasa. Al mismo tiempo, estimula el transporte de algunos aminoácidos al interior de la célula y promueve la actividad ribosómica para sintetizar proteínas (v. tabla 54-1).

En el **tejido adiposo:** favorece el depósito de grasa. Para ello, reduce la lipólisis intracelular mediante la inhibición de la lipasa intracelular; favorece el transporte de glucosa a las células para generar glicerofosfato, necesario para la esterificación de ácidos grasos y formación de triglicéridos, y activa la lipoproteína lipasa del plasma que, al hidrolizar los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas, proporciona ácidos grasos para su ulterior esterificación dentro de

Tabla 54-1 Efectos de la insulina en sus células diana

Metabolismo	Célula hepática	Célula de tejido adiposo	Célula muscular
Carbohidratos	↓ gluconeogénesis	↑ captación de glucosa	↑ captación de glucosa
	↓ glucogenólisis	↑ síntesis de glicerol	
	↑ glucólisis		↑ glucólisis
	↑ glucogénesis		↑ glucogénesis
Grasa	↑ lipogénesis	↑ síntesis de triglicéridos	—
	↓ lipólisis	↑ síntesis de ácidos grasos	
		↓ lipólisis	
Proteínas	↓ catabolismo proteico	—	↑ captación de aminoácidos
			↑ síntesis de proteínas

las células. La disponibilidad de ácidos grasos aumenta, además, por la estimulación de la conversión del piruvato en acetil-CoA (v. tabla 54-1).

Otros efectos: en el cerebro existen receptores insulínicos similares a los periféricos; están distribuidos de manera heterogénea, con predominio en el prosencéfalo y en el sistema límbico-hipotálamo. No participan en funciones de transporte de glucosa, pero es posible que modulen ciertas funciones neuronales de crecimiento, diferenciación y actividad neuronal y, además regulen funciones relacionadas con la homeostasia nutricional y metabólica del individuo.

La insulina favorece también el transporte de K^+ en las células; en el riñón favorece la reabsorción de Na^+ y en las gónadas favorece la esteroidogénesis (p. ej., la síntesis de testosterona en el ovario).

5. Tipos y formas de insulina

La insulina se obtiene por tecnología recombinante a partir de plásmidos ADN inyectados en *Escherichia coli* o en levaduras. El producto resultante es la denominada **insulina humana biosintética,** que alcanza una pureza del 100%, ya que no contiene proinsulina, péptido C ni otros péptidos. Las mismas técnicas recombinantes se utilizan para la obtención de nuevos análogos con objetivos terapéuticos.

La insulina nativa se caracteriza por actuar rápidamente y durante un espacio de tiempo corto. Su $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de 2-5 min, aunque la acción biológica se prolonga mucho más tiempo. El jugo gástrico hidroliza la cadena polipeptídica de la insulina, por lo que es necesario administrarla por vía parenteral. Se prepara en solución cristalina, que puede ser inyectada por cualquier vía, incluida la intravenosa. Para retrasar su absorción y prolongar su acción, se han utilizado diversas técnicas: *a)* adicionar cantidades equimolares de protamina, lo que origina la **insulina NPH isofánica;** *b)* obtener cristales de insulina y cinc de diverso tamaño, dependiendo la velocidad de absorción del tamaño de los cristales: **insulinas lentas y ultralentas,** y *c)* combinar fracciones diversas de insulina regular y retardada, con el fin de que el comienzo sea rápido y la duración prolongada: **insulinas bifásicas.** Todas estas modificaciones originan preparados en suspensión que no se pueden administrar por vía intravenosa. En la tabla 54-2 se indican los preparados de insulina disponibles en España de acuerdo con la rapidez de su acción; en general, los de acción más rápida tienen una duración de acción más corta (fig. 54-4).

Se han ido introduciendo análogos de insulina, que aparecen en la tabla 54-2. La molécula ha sido modificada mediante el cambio de posición de algunos aminoácidos, de forma que se modifica la farmacocinética del preparado con el objetivo de buscar perfiles glucémicos más similares a los fisiológicos.

Por ejemplo, la **insulina lispro,** en la que se han invertido los aminoácidos 28 (prolina) y 29 (lisina) de la cadena B; la **insulina aspart,** en que la prolina de la posición 28 de esa misma cadena ha sido sustituida por asparragina; o la **insulina glulisina,** en la que la asparragina en la posición 3 de la cadena B ha sido sustituida por lisina, y la lisina de la posición 29 por glutamato. De esta forma, la insulina inyectada se mantiene en forma de monómero, con lo que la absorción es más rápida que la de la insulina regular que forma hexámeros, de más lenta absorción; además, es el monómero la forma molecular que actúa sobre el receptor de insulina o de IGF-1. También el efecto hipoglucemiante es de más corta duración. Por su rápida acción, se debe prevenir al paciente de que debe comer inmediatamente después de inyectarse.

Se han realizado otras modificaciones para imitar la secreción y el efecto de la insulina secretada en ausencia de estímulos alimentarios. Por ejemplo, la **glargina,** en la que se han introducido una molécula de glicocola en lugar de la asparragina de la posición A21 y se han añadido dos moléculas de arginina en la posición terminal NH_2 de la cadena B; esto hace que la preparación de insulina sea soluble en un entorno ácido (pH 4), pero se precipite en hexámeros de alto orden en un entorno fisiológico (pH 7,4), liberando moléculas de insulina paulatinamente en una curva gradual y sostenida. Del mismo modo, en la **insulina detemir** se ha eliminado la treonina en la posición 30 de la cadena B y se le ha añadido una cadena de ácidos grasos de 14 carbonos en la posición 29, lo que hace que esta insulina se fije a la albúmina y solo se disocie de manera gradual. Ambos análogos de acción prolongada se pueden administrar una sola vez al día, y su curva farmacocinética esencialmente plana en estado estable ayuda a evitar los episodios hipoglucémicos (v. fig. 54-4).

La estructura molecular (especie) influye sobre sus propiedades farmacocinéticas: la insulina humana se absorbe más rápidamente que la porcina o vacuna. La absorción está influida, además, por numerosos factores, como son el pH de la preparación, la concentración, el lugar y la profundidad de

Tabla 54-2 Preparados de insulina disponibles en España

Insulina	Marca comercial	Comienzo del efecto	Efecto máximo	Duración total	Presentación
A. De acción rápida					
Insulina humana (normal, soluble o regular)	Actrapid (Novo/Nordisk)	0,5 h (s.c.), 10 min (i.v.)	1-3 h	8 h (s.c.), 30-60 min (i.v.)	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Humulina regular (Lilly)	0,5 h (s.c.), 10 min (i.v.)	1-3 h	5-7 h (s.c.), 60 min (i.v.)	Vial 10 mL
Insulina lispro	Humalog (Lilly)	15 min	30-70 min	2-5 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
Insulina glulisina	Apidra (Aventis)	20 min	1 h	4 h	Pluma 3 mL
Insulina aspart	Novorapid (Novo/ Nordisk)	15 min	40 min	4-6 h	Pluma 3 mL
B. De acción intermedia					
Insulina lispro protamina	Humalog NPL (Lilly)	1-2 h	6 h	15 h	Pluma 3 mL
Insulina NPH	Humulina NPH (Lilly)	1 h	2-8 h	18-20 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Insulatard (Novo/ Nordisk)	1,5 h	4-12 h	24 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
C. Mezclas bifásicas					
Normal/NPH 30/70	Humulina 30:70 (Lilly)	0,5 h	1-8 h	24 h	Vial 10 mL, pluma 3 mL
	Mixtard 30 (Novo/ Nordisk)	0,5 h	2-8 h	14 h	
Insulina lispro/NPH 25/75	Humalog MIX 25 (Lilly)	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h	Pluma 3 mL
Insulina lispro/NPH 50/50	Humalog MIX 50 (Lilly)	0,25 h	0,5-1,2	2-5 h	Pluma 3 mL
Insulina aspart/NPH 30/70	Novomix (Novo/Nordisk)	0,5-1,3 h	1-4 h	24 h	Pluma 3 mL
Insulina aspart/NPH 50/50					Pluma 3 mL
Insulina aspart/NPH 30/50					Pluma 3 mL
D. De acción lenta					
Insulina detemir	Levemir (Novo/ Nordisk)	1-2	6-8 h	10-18 h	Pluma 3 mL
Insulina glargina	Lantus (Aventis)	1 h	5 h	18-24 h	Vial 10 mL, cartucho 3 mL, pluma 3 mL

i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea.

la inyección, la mayor o menor vasodilatación local, la temperatura y la degradación en el lugar de la inyección, la presencia y características de anticuerpos antiinsulina, etc. La absorción es más rápida en las siguientes condiciones: pH neutro de la preparación, preparación soluble, menor tamaño de los cristales, baja concentración, mayor profundidad de la inyección; es también más rápida en el músculo que en el tejido subcutáneo. En el abdomen, el efecto es menos duradero que en la nalga, el muslo o la región deltoidea. La degradación metabólica de la insulina tiene lugar fundamentalmente en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Por tanto, la $t_{1/2}$ de la insulina se prolonga en pacientes con insuficiencia. Una fracción de la insulina circulante es degradada por los receptores celulares de insulina, y una fracción es degradada mediante su internación en distintas células.

Los valores que se suelen indicar sobre período de latencia, efecto máximo y duración total de la acción hipoglucemiante se refieren a los observados después de la inyección subcutánea, comúnmente empleada en clínica (v. fig. 54-4). Son solo aproximados, porque varían en función de la velocidad de absorción, como se ha visto con la intensidad de la hiperglucemia, la contribución de los mecanismos de regulación –variable de un paciente diabético a otro– y el valor de anticuerpos de insulina, ya que estos tienden a prolongar la $t_{1/2}$ de la insulina. La variabilidad también puede deberse a cambios en el número y las propiedades de los receptores insulínicos, así como en los procesos bioquímicos intracelulares dependientes de la activación del receptor, que modificarán la intensidad y el curso temporal de la respuesta a la insulina. El exceso de corticoides inhibe la liberación de insulina y disminuye la respuesta a ella. La acidosis, ciertos tipos de obesidad y lipodistrofias, así como la comida muy grasa pueden reducir el número o la capacidad de fijación de los receptores insulínicos.

Es preciso ajustar la dosis a cada paciente en los distintos momentos de su evolución. La administración intravenosa de insulina en dosis de 0,1 U/kg es suficiente para provocar

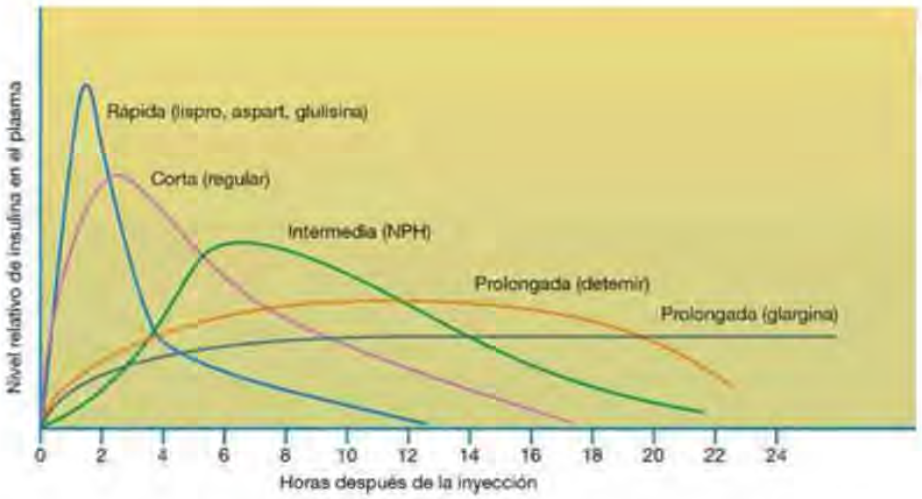


Figura 54-4 Curva de concentraciones plasmáticas de diversas formas de insulina administrada por vía subcutánea en la especie humana.

hipoglucemia en la mayoría de las ocasiones. Por vía subcutánea, la dosis es muy variable; en general, oscila entre 0,2 y 1 U/kg/día, frecuentemente más.

6. Reacciones adversas

La principal y más frecuente es la hipoglucemia debida a un exceso, tanto absoluto como relativo, de la insulina administrada. Se entiende por exceso relativo el debido a un cambio en los hábitos del paciente que desequilibra la relación entre dosis de insulina y glucemia, previamente establecida: exceso de ejercicio, retraso en la comida o reducción calórica. Para evitar la hipoglucemia, es preciso educar al paciente sobre las necesidades y acciones de la insulina y alertarlo sobre los síntomas característicos. Con los preparados de acción rápida y corta predominan los síntomas de hiperactividad vegetativa, tanto simpática como parasimpática (sudor, temblor, taquicardia, palpitaciones, náuseas y sensación de hambre), que puede llegar a convulsiones y coma, mientras que con los de acción mantenida predominan los síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC): confusión mental, comportamientos extraños y coma (tabla 54-3). Su tratamiento exige la administración inmediata de glucosa, utilizando la vía más apropiada a la situación y la gravedad del cuadro: oral en caso de mantenimiento de la conciencia, por vía intravenosa (20-50 mL de solución hipertónica de glucosa) en caso de pérdida de conciencia. El glucagón, 1 mg por vía intramuscular, puede ser suficiente para recuperar la conciencia en unos 15 min.

Los preparados de insulina poseen capacidad antigénica que originan dos tipos de reacciones: *alérgicas*, muy infrecuentes, debidas antiguamente a contaminantes del preparado, y de *resistencia*, por aparición de anticuerpos antiinsulina que pueden ser generados incluso por la insulina humana.

Pueden aparecer reacciones *lipodistróficas* en forma de atrofia o hipertrofia en el tejido celular subcutáneo de los sitios de inyección, poco corrientes con las modernas insulinas. No es infrecuente que al comienzo del tratamiento aparezca el *edema insulínico*, cuya causa no se ha establecido; es pasajero y carece de significación clínica. La insulina ocasiona vasodilatación.

Se ha invocado la acción lipógena de la insulina en el desarrollo de la aterogénesis, basándose en modelos animales, pero aún no se ha establecido con claridad si la mayor prevalencia de ateroesclerosis en pacientes con DM de tipo 2 se debe, en parte, a la hiperinsulinemia que suele estar presente en fases prolongadas de su evolución o es inducida por fármacos hipoglucemiantes. Esta complicación diabética está igualmente presente en la DM de tipo 1, que no cursa con hiperinsulinemia. En estudios a largo plazo, como el UKPDS, el tratamiento más intensivo de pacientes con DM de tipo 2 se asoció a menor impacto de las complicaciones macrovasculares. Finalmente, en una amplia serie de pacientes con insulinomas, algunos de larga duración, no se apreció una mayor frecuencia o gravedad de la ateroesclerosis.

Tabla 54-3 Signos y síntomas de hipoglucemia

Adrenérgicos		Neuroglucopénicos
Palpitaciones Sudoración Ansiedad Hambre Temblor	Se presentan episódicamente y duran de minutos a horas	Cefalea Falta de concentración Fatiga Confusión mental Conducta extraña Alucinaciones Amnesia Convulsiones Coma Signos de focalidad: – Afasia – Hemiplejía Trastornos de las facultades intelectuales

7. Aplicaciones terapéuticas

Es obligada la administración de insulina como tratamiento continuado de la DM de tipo 1, la cetoacidosis diabética, el coma hiperosmolar no cetósico en pacientes con DM de tipo 2, la lactacidosis diabética y la diabetes en el embarazo (tanto gestacional como preexistente). Se ha de emplear también en situaciones especiales de pacientes con DM de tipo 2, como episodios quirúrgicos, infarto agudo de miocardio, infecciones, pancreatitis y otras descompensaciones agudas. También se aplicará en pacientes con DM de tipo 2 sin obesidad cuando la dieta y los demás fármacos adecuadamente administrados no basten para obtener un control metabólico correcto. Se ha apreciado que muchos de los pacientes con fallo «secundario» a las sulfonilureas son, en realidad, pacientes con DM de tipo 1 de lento desarrollo (diabetes autoinmune latente en el adulto, LADA); son insulopénicos y requieren insulina.

En cuanto al *modo de administración*, el objetivo es conseguir un buen control de la diabetes basándose en los siguientes criterios: *a)* energía, bienestar, fuerza y peso normales; *b)* los valores de glucemia han de ser lo más normales posible: es deseable mantener el nivel de 4-6 mmol/L en ayunas o antes de las comidas, 6-8 mmol/L 1-2 h después de las comidas; *c)* evitar en lo posible episodios hipoglucémicos; *d)* evitar la glucosuria, y *e)* mantener los valores de hemoglobina glicada HbA_{1c} por debajo del 7%. Todas estas metas tienen como objetivo primario mejorar y prolongar la vida del paciente y obtener el mejor bienestar posible, así como evitar complicaciones macro- y microvasculares o retrasar su desarrollo.

Antes de iniciar todo tratamiento, el médico debe explicar a su paciente las razones de utilización, establecer los objetivos, advertir de los efectos secundarios, muy particularmente la hipoglucemia, e insistir en la necesidad de ajustar la dosis de forma periódica. Si procede, conviene educar al familiar más allegado (p. ej., los padres, el cónyuge) sobre la dieta más adecuada, la forma de administrar la insulina y qué hacer en casos de posible hipoglucemia.

La dosis total diaria debe ser fraccionada convenientemente en función del tipo de insulina, de la propia dosis, del tipo y la cantidad de alimentos en cada comida y de los datos de control obtenidos previamente, de si el paciente hace o no ejercicio y su intensidad y duración, o de si presenta alguna enfermedad asociada o requiere otros fármacos. En general, requiere frecuentes controles del efecto obtenido, porque las oscilaciones de las excursiones glucémicas son muy variables en las personas con DM de tipo 1; una determinación esporádica de glucemia o glucosuria no basta para establecer si la pauta terapéutica empleada es la adecuada ni si es necesario introducir cambios en el tipo, la frecuencia o la cantidad de insulina. El parámetro estándar de control es el nivel (%) de HbA_{1c}.

El uso crónico de insulina ha de individualizarse. Puede iniciarse con 0,1 U/kg/día en niños en las primeras semanas y, más adelante, seguir con 0,2-0,3 U/kg/día. En general, los adultos requieren 0,2-1 U/kg/día, con reajustes variables y frecuentes, en relación con el grado de control, la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias, excesivo aumento de peso, etc. Los requerimientos diarios suelen ser más estables en adultos, especialmente con DM de tipo 2, y en la diabetes gestacional.

Existen múltiples estrategias en la iniciación y mantenimiento de la terapia con insulina (fig. 54-4). En la diabetes de tipo 1, en la que la insulina es de uso obligado y continuo, el patrón que mejor reproduce la curva fisiológica endógena incluye una insulina basal de acción prolongada en combinación con inyecciones de insulina de acción corta antes de cada comida (insulina prandial). Otra estrategia válida, tanto para la diabetes de tipo 1 como para la de tipo 2, incluye la combinación de insulina NPH y regular a primera hora de la mañana, insulina regular con la comida e insulina NPH con la cena. Para los pacientes con diabetes de tipo 2, especialmente al iniciar su tratamiento con insulina, una o dos inyecciones diarias (p. ej., de insulina basal solamente, o quizá bifásica) pueden ser suficientes. Es útil como aproximación general la «regla de los tercios»: dos tercios de la dosis diaria de insulina suele administrarse como insulina basal y un tercio como insulina prandial, y dos tercios de la dosis total se administra por la mañana y un tercio por la noche. Obviamente, estas fracciones variarán dependiendo de los hábitos alimenticios del paciente y de su grado de resistencia a la insulina.

En la cetoacidosis diabética, la insulina debe administrarse inicialmente a altas dosis; con 2-10 U por hora por vía intravenosa se consiguen buenos descensos de glucemia y apreciables descensos de la hiperpotasemia que frecuentemente acompaña, y mejoría de la acidosis. En general, resulta adecuada la dosis inicial de 0,1 U/kg, seguida de una similar cada hora, controlándose el efecto con frecuencia y ajustando las cantidades sucesivas. La insulina está diluida en solución salina o glucosalina, pues es indispensable reponer abundantemente los fluidos y electrólitos. Pasado el episodio agudo se administra la insulina por vía subcutánea: se recomienda que la infusión de insulina intravenosa continúe al menos 1-2 h después de la primera administración subcutánea de insulina, para que se mantenga un nivel adecuado y constante de insulina en sangre. Esta pauta sirve para tratar el coma hiperosmolar no cetósico, aunque las dosis necesarias suelen ser mayores, y la lactacidosis.

Nuevas formas de administración de insulina. Existe el intento permanente de conseguir que el control de la glucemia sea constante durante todo el día, con la esperanza de reducir así algunas de las complicaciones de la diabetes. Son muchos los estudios controlados de hasta 15 años de seguimiento en los que se ha comprobado que la prevalencia y la gravedad de las lesiones angiopáticas son mayores en los grupos de pacientes que tienen niveles más altos de HbA_{1c} y están peor controlados; este impacto se reduce cuando se consigue un mejor control metabólico. Para ello se han diseñado dispositivos que permitan una infusión intravenosa o subcutánea constante de insulina, cuya velocidad se ajusta en función de los valores de glucemia alcanzados. La glucemia puede medirse por los métodos habituales (control de circuito abierto) y, en función de los resultados, ajustar externamente la dosis, o bien puede medirse por un sistema interno (circuito cerrado) que ajusta automáticamente la velocidad de infusión de insulina de acuerdo con el nivel. Para mejorar los métodos de administración se han desarrollado sistemas que puedan alcanzar a una mayor proporción de la población afectada.

a) *Bombas implantables.* Son dispositivos que permiten la inyección continua de cantidades muy pequeñas de insulina o sus análogos, en general en el tejido celular subcutáneo. Estas microcantidades se absorben de forma más completa y mucho más predeciblemente que los relativamente grandes volúmenes de la insulina inyectada de manera convencional. En general se asocian a episodios de hipoglucemia menos frecuentes y más leves, y en muchos casos a un mejor grado de control metabólico. En el ensayo DCCT, los pacientes con bomba, como grupo, obtuvieron un nivel de HbA_{1c} un 0,2% menor que los que utilizaron múltiples inyecciones diarias, dentro del grupo de control intensivo. Su uso requiere un alto grado de educación específica y de atención por el propio paciente y el equipo terapéutico.
b) *Jet-inyectores* que introducen la insulina a alta presión por vía subcutánea; no utilizan aguja. La acción de la insulina es más rápida.
c) *«Plumas» de insulina* con agujas desechables que inyectan la cantidad seleccionada del preparado mediante un breve impulso. Han desplazado casi totalmente a las antiguas jeringas, a las que superan por su facilidad de manejo y precisión, y se han convertido en el modo habitual de administración de insulina para la gran mayoría de los pacientes.

III. Fármacos estimulantes de la secreción de insulina

Existen varios tipos de moléculas que facilitan o estimulan la secreción de insulina como consecuencia de su interacción con los canales de potasio dependientes de ATP descritos anteriormente (v. fig. 54-2). Estos canales están constituidos por cuatro subunidades Kir6.2, que forman el canal, y cuatro unidades que regulan su estado de actividad, SUR1, con las que pueden interactuar moléculas de sulfonilureas en un sitio probablemente diferente al sitio específico de unión del ATP. A la misma subunidad SUR1 pueden unirse moléculas de derivados de la meglitinida, semejantes en su estructura molecular a la porción no sulfonilureica de la glibenclamida, y moléculas de una nueva clase de compuestos que son derivados de la fenilalanina. Estas moléculas tienen distintos grados de afinidad por el receptor, de permanencia en su fijación al receptor, de su disociación, etc., lo que explica las diferencias en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos.

A. Sulfonilureas

Son derivados de las sulfamidas, en los cuales la estructura sulfonilurea constituye el grupo esencial de la actividad hipoglucemiante (fig. 54-5). Diversas sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea han originado compuestos cuya potencia y propiedades farmacocinéticas difieren notablemente.

1. Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Es preciso distinguir entre la acción a corto y a largo plazo. A corto plazo, las sulfonilureas provocan la liberación de insulina preformada

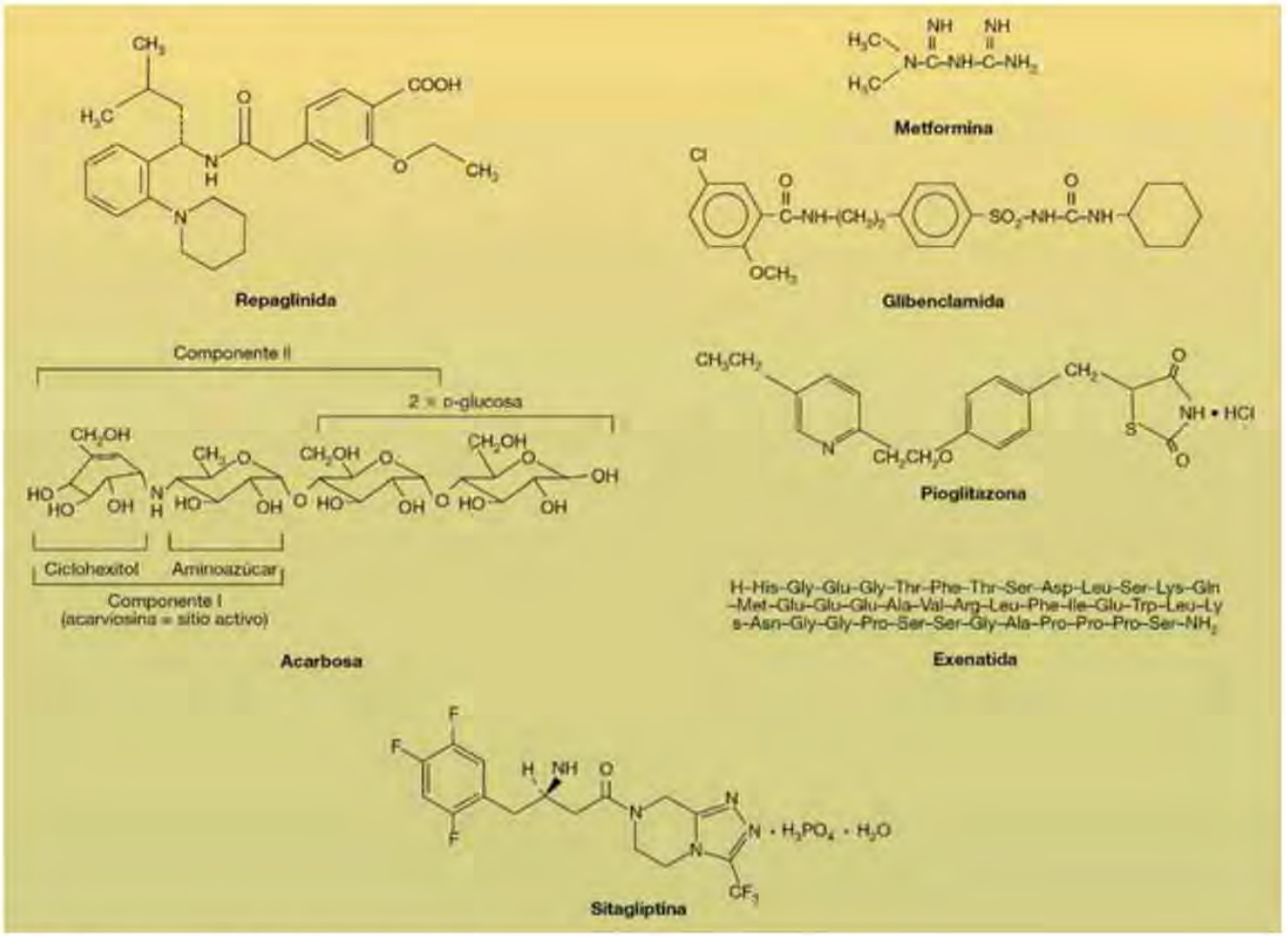


Figura. 54-5 Estructura de hipoglucemiantes no insulínicos.

en las células β del páncreas. Para ello, actúan con gran afinidad sobre los sitios de unión del dominio transmembrana 12 a 17 en la subunidad SUR1 de los canales de K^+ dependientes de ATP, a los que se une la tolbutamida (v. fig. 54-2). A los sitios del dominio 1 a 5 se uniría la meglitinida, que forma parte de la molécula de glibenclamida. Esta doble unión posiblemente explique la alta afinidad de la glibenclamida, y su potencia y la prolongada actividad sobre la célula β. La interacción de las sulfonilureas con SUR1 induce cambios en su configuración y en moléculas fijadoras de nucleótidos del Kir6.2. Como consecuencia de esta acción, el canal se cierra y la despolarización causada facilita la secreción de insulina. Para ello es preciso que las células β sean funcionantes. Esta acción liberadora es potenciada por otros estímulos, como el de la propia glucosa, si bien es apreciable incluso en células β que han perdido su sensibilidad a la glucosa.

La consecuencia inmediata y el efecto fundamental es la reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa. En gran medida este descenso se debe a la disminución de la producción hepática de glucosa, al aumentar las cantidades de insulina del páncreas que llegan al hígado. El descenso en los niveles de glucemia disminuye la glucotoxicidad a la que son sensibles las células β del páncreas. El descenso de la glucemia se traduce en la consiguiente mejoría de los síntomas agudos propios de la diabetes. Este descenso es proporcional a la potencia, variable de un fármaco a otro, y a la concentración plasmática del producto, pudiendo ocasionar hipoglucemia. Es más problemática la eficacia hipoglucemiante de las sulfonilureas a largo plazo, la cual depende, en gran medida, de la capacidad de la célula β de responder a elevadas concentraciones de glucosa.

Aparece un fallo secundario cuando el paciente pierde su capacidad para producir insulina como resultado de la progresiva pérdida de capacidad para segregarla en la evolución natural de la DM de tipo 2, tal vez como resultado de la glucotoxicidad o gluco- y lipotoxicidad combinadas, glucosilación del receptor de la sufonilurea, o cualquier otro mecanismo. La presencia de resistencia a la insulina, característica de este tipo de diabetes, será un factor sobreañadido que puede acelerar la aparición de un fallo secundario a las sulfonilureas; el más frecuente es la incapacidad de realizar dieta adecuada y la persistencia de la obesidad.

Las sulfonilureas pueden producir efectos no relacionados con la glucemia. La clorpropamida tiene propiedades antidiuréticas e inhibe la alcohol deshidrogenasa, por lo que puede producir reacciones de tipo disulfiram en presencia de alcohol. La gliclazida tiene efectos antitrombóticos, al parecer por reducir la agregación plaquetaria, por lo que podría ser útil en el tratamiento de las microangiopatías diabéticas.

2. Características farmacocinéticas

Se indican en la tabla 54-4. Se absorben muy bien por vía oral. Se fijan fuertemente a proteínas, entre el 88 y el 99%. Las que, además,

Tabla 54-4 Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Fármaco	Semivida (h)	Fijación a proteínas (%)	Metabolitos	Eliminación renal (% de dosis)	Duración del efecto (h)	Dosis diaria (mg)	Número de dosis/día
Acetohexamida	3,5-11		Activos e inactivos	60	12-18	500-1.500	2
Tolbutamida	4-25	95-97	Inactivos	100[a]	6-12	500-3.000	2-3
Tolazamida	7		Inactivos y activos	95	12-18	100-1.000	1-2
Clorpropamida	24-48	88-96	Activos e inactivos	6-60	20-60	100-500	1
Glibenclamida	10-16	99	Inactivos	50	10-24	1,5-20	1-2
Glibornurida	5-12	95	Inactivos	65	12-24	4-50	1-2
Gliclazida	12	94	Inactivos	60-70	6-24	80-240	1-2
Glimepirida	9,2	>99	Activos e inactivos	60	16-24	2-8	1
Glipentida	4	95	Inactivos	60	6-12	2,5-20	2
Glipizida	3-7	92-99	Inactivos	68[a]	6-12	2,5-30	1-2
Gliquidona	1,5	>90	Inactivos	<5	6-12	15-20	2-3

[a]Se excretan principalmente como metabolitos inactivos.

presentan un volumen de distribución pequeño (clorpropamida, tolbutamida y glipizida) serán más susceptibles de sufrir interacciones por desplazamiento de proteínas. Se metabolizan en proporción variable; en algunos casos, los metabolitos mantienen cierta actividad hipoglucemiante. La eliminación renal es muy variada, pero, en general, la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable; la gliquidona, sin embargo, se elimina de manera casi exclusiva por la bilis. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

3. Reacciones adversas

La más frecuente es la hipoglucemia, de intensidad variable, a veces muy intensa e incluso mortal. La duración del episodio es también variable, a veces sostenida, aunque se trate con soluciones de glucosa. La duración de estas hipoglucemias ha sido en muchas ocasiones más prolongada en pacientes tratados con glibenclamida o clorpropamida, tal vez en relación con sus más prolongadas $t_{1/2}$ plasmáticas o de activación del receptor; por ello, su empleo ha de ser restringido e incluso evitado en los ancianos y en los enfermos hepáticos y renales, y deben tenerse en cuenta las interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos. La posibilidad de aparición de hipoglucemia y su anticipación y tratamiento exigen las mismas actitudes educacionales del paciente que en el caso del empleo de insulina. Suelen provocar aumento de peso.

En ocasiones producen molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad de diverso tipo, localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). En ocasiones se ha descrito ictericia colestásica por clorpropamida.

4. Interacciones con fármacos

a) **Farmacocinéticas.** La actividad hipoglucemiante guarda estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas, por lo que las posibles interacciones de otros fármacos con ellas adquieren particular importancia clínica. Muchas de ellas se han observado en relación con la tolbutamida y la clorpropamida, y no con otros fármacos del grupo, pero es conveniente tenerlas presentes como actitud preventiva. Debido a su elevada unión a proteínas, pueden ser desplazadas por dosis altas de salicilato, ciertas sulfamidas, las pirazolidindionas y el clofibrato; este desplazamiento produce una elevación pasajera de las concentraciones de sulfonilurea libre, por lo que su repercusión clínica es también corta. Más importancia tiene la inhibición de la biotransformación por parte del dicumarol, el cloranfenicol, las pirazolidindionas y el sulfafenazol, lo que provoca un aumento mantenido de la actividad hipoglucemiante. Igual repercusión tiene la inhibición de la secreción renal, que puede ser producida por salicilatos, probenecida y pirazolidindionas. La inducción enzimática reducirá la actividad hipoglucemiante; esto es lo que ocurre con la rifampicina, el fenobarbital y el alcohol cuando se ingieren cantidades grandes de forma crónica.

b) **Farmacodinámicas.** Diversos fármacos interfieren en la acción de las sulfonilureas, porque actúan sobre distintos aspectos de la regulación de la glucemia. Las tiazidas, la furosemida y el diazóxido inhiben la liberación de la insulina,

y los glucocorticoides y los anticonceptivos aumentan la gluconeogénesis, por lo que todos ellos se oponen a la actividad de las sulfonilureas. En cambio, la acción hipoglucemiante puede ser incrementada por los salicilatos, que aumentan la secreción de insulina y favorecen, a dosis elevadas, la glucólisis, y por los β-bloqueantes, que reducen la gluconeogénesis y suprimen la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia. También la ingestión aguda de alcohol puede aumentar la hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis.

B. Derivados de la meglitinida

La **meglitinida** es la secuencia no sulfonílica de la sulfonilurea glibenclamida; esta fracción es capaz de unirse por su cuenta a la subunidad SUR1 del canal de K^+ dependiente de ATP. De la meglitinida derivan dos análogos: la **repaglinida,** que es un enantiómero S activo de un derivado del ácido carbamoil-metilbenzoico, y la **nateglinida,** que es un derivado de la D-fenilalanina (v. fig. 54-5).

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Al igual que las sulfonilureas, ambos productos se fijan a la subunidad SUR1 del canal de K^+ dependiente de ATP en las células β del páncreas, provocan su cierre, despolarizan la célula, favorecen la entrada de Ca^{2+} y promueven la liberación de insulina. Esta acción, a diferencia de lo que ocurre con las sulfonilureas, es estrictamente dependiente de la presencia de glucosa, ya que en su ausencia no son capaces de actuar. Sin embargo, los sitios de fijación a dicha subunidad y la dinámica de esa asociación son diferentes de los de la sulfonilurea, consiguiendo que la liberación y secreción de insulina estén más finamente ajustadas a los valores de la hiperglucemia posprandial; de este modo, puede haber un mejor control de los cambios de los valores de glucemia después de las comidas.

Se han diferenciado al menos tres sitios diferentes de fijación de las sulfonilureas y de la repaglinida; uno de ellos, situado en los dominios 1-5 del receptor SUR, muestra alta afinidad por la repaglinida y baja afinidad por la glibenclamida (3,6 frente a 14,4 nmol/L, respectivamente), lo que se corresponde exactamente con las diferencias de potencia entre ambos fármacos. Mutaciones puntuales realizadas en el sitio de fijación de las sulfonilureas al canal de K^+ suprimen la acción de las sulfonilureas y de la nateglinida, pero no la de la repaglinida. Tanto la repaglinida como la nateglinida actúan con mayor rapidez que las sulfonilureas y muestran selectividad por los canales de K^+ dependientes de ATP de las células pancreáticas, frente a las sulfonilureas, que también los inhiben en otros tejidos. Por otra parte, la inhibición de la corriente de K^+ inducida por la nateglinida es más breve que la inducida por las sulfonilureas y repaglinida. Esto puede contribuir a que su acción sea más breve. Además, destaca el hecho de que ambas favorecen también en el páncreas la liberación de somatostatina, pero no la de glucagón.

Como consecuencia de estas acciones, ambos fármacos son particularmente eficaces para reducir o controlar la hiperglucemia posprandial, uno de los mayores problemas de la DM de tipo 2. Ello repercute en un mejor control de los niveles de glucemia y HbA_{1c} a lo largo del día, incluso si se analizan después del ayuno nocturno. Su mayor dependencia de la presencia de glucosa (en relación directa con su concentración) hace que el riesgo de hipoglucemia en ayunas o cuando se omite la comida sea menor.

2. Características farmacocinéticas

La repaglinida se absorbe por vía oral con rapidez ($t_{máx} < 1$ h); se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en más del 98% y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación inferior a 1 h a causa de su rápida metabolización por CYP3A4 y glucuronidasas. La afectación hepática puede incrementar su concentración, pero la afectación renal leve o moderada no altera la eliminación del fármaco.

La nateglinida también se absorbe con rapidez, con una biodisponibilidad superior al 70% y un $t_{máx}$ de alrededor de 1 h; tomada 10 min antes de una comida grasa, la absorción es aún más rápida, pero tomada después de la comida, la rapidez de absorción disminuye. Se une a proteínas plasmáticas en un 97%. La $t_{1/2}$ de eliminación es de alrededor de 1,5 h. Es ampliamente metabolizada por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, eliminándose los metabolitos por la orina. La cirrosis hepática ligera o moderada puede reducir el aclaramiento.

3. Reacciones adversas

Al igual que las sulfonilureas, pueden producir hipoglucemia dependiente de la dosis, pero quizá la nateglinida lo haga con menor frecuencia que la repaglinida, y ambas con menor intensidad que las sulfonilureas. Pueden producir algunas molestias gastrointestinales moderadas y, rara vez, reacciones de hipersensibilidad. También pueden incrementar el peso de los pacientes.

Pese a su intensa metabolización de carácter microsómico, no se han descrito interacciones con los fármacos inhibidores habituales.

C. Utilización terapéutica

Los objetivos terapéuticos que se persiguen con la aplicación de los fármacos que promueven la liberación de insulina son similares a los expuestos para la propia insulina. La utilización terapéutica es similar para todos ellos. Están indicados en pacientes con DM de tipo 2 que no se controlan suficientemente solo con ejercicio y dieta. Han de ser seleccionados cuidadosamente: pacientes con DM de tipo 2, en general mayores de 40 años, casi siempre con antecedentes familiares de diabetes, muchas veces obesos y sin tendencia a la cetosis. Deben analizarse el tipo y la intensidad de ejercicio y la dieta, y realizar los oportunos ajustes en estas medidas, que casi nunca son fáciles de poner en práctica de manera mantenida.

Conviene empezar la administración de fármacos con dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente según la respuesta; las dosis de sulfonilureas se indican en la tabla 54-4. Es preciso recordar la potencia de cada preparado y su semivida; la glibenclamida es el prototipo de las sulfonilureas potentes; la tolbutamida lo es muy poco, por lo que puede ser preferible utilizarla en ancianos; la clorpropamida es de acción muy prolongada, útil en pacientes reacios al cumplimiento terapéutico. En general se utilizan una o dos dosis diarias según las características del fármaco y la respuesta del paciente. La dosis de repaglinida es de 0,25 a 4 mg administrados antes de cada comida y no debe tomarse si se va a omitir alguna toma de alimento. La dosis de nateglinida varía de 60 a 120 mg antes de cada comida, en general tres veces al día.

En el embarazo debe usarse la insulina, porque el paso de sulfonilureas al feto estimula las células β, de su páncreas, ya de por sí hipertrofiadas por la propia diabetes materna. Este tipo de fármacos también está contraindicado en pacientes diabéticos sometidos a intervenciones quirúrgicas, en situaciones de mucho estrés, en traumatismos y en pacientes con intensa insuficiencia hepática o renal, los cuales requieren insulina.

En la gran mayoría de pacientes con DM de tipo 2 no se consiguen los objetivos terapéuticos señalados con ninguno de los agentes empleados en monoterapia, por lo que es necesario asociar estos fármacos a la insulina o a otros fármacos (metformina, glitazonas o inhibidores de las α-glucosidasas) para mejorar el control de la glucemia. Es muy adecuado combinar agentes secretagogos de la insulina y los que mejoran la resistencia a la insulina. A veces debe recurrirse, además, a acarbosa o a insulina, preferentemente a última hora del día.

IV. Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina

Puesto que la resistencia a la insulina es un problema fundamental en la DM de tipo 2, la utilización de fármacos que puedan reducir esta resistencia se ha convertido en un objetivo prioritario. A diferencia de los secretagogos, reducen los niveles de insulina y ello puede ser también ventajoso, porque a sus propiedades hipoglucemiantes pueden añadir efectos beneficiosos sobre la dislipemia, la hipertensión o la actividad fibrinolítica. Pertenecen a este grupo de fármacos las biguanidas y las tiazolidindionas.

A. Biguanidas

Son derivados biguanídicos, de los que el único actualmente aceptado es la metformina (v. fig. 54-5).

1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

La metformina es antihiperglucemiante, pero no es hipoglucemiante: no produce hipoglucemia, sino que reduce la hiperglucemia basal y posprandial. No afecta a la secreción pancreática, pero no es activa en ausencia de insulina. Entre las acciones que produce destacan las siguientes: aumento de la penetración de glucosa en los tejidos con aumento de su metabolismo, en particular de la glucólisis anaeróbica; reducción de la gluconeogénesis hepática y de la síntesis de glucosa, y reducción de la absorción intestinal de la glucosa, si bien la repercusión de este efecto debe ser escasa en seres humanos.

La metformina mejora el perfil dislipidémico de las personas con diabetes: puede reducir los triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), y a veces incrementa el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). También puede mejorar el estado fibrinolítico y reducir la agregación plaquetaria.

En el hepatocito, la metformina inhibe la gluconeogénesis, activa una proteincinasa dependiente de AMP (AMP-PK), lo que reduce la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa; induce la oxidación de ácidos grasos y suprime la expresión de enzimas lipogénicas. En el músculo, la metformina activa también la AMP-PK y aumenta la captación de glucosa, un efecto que es aditivo al de la insulina. Esta activación de la AMP-PK suprime la expresión del ARNm del factor de transcripción SREBP-1, que es uno de los variados factores implicados en la patogenia de la resistencia a la insulina. A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores GLUT4 desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina (v. apartado II, 3) y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con DM de tipo 2, provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1.

Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan las concentraciones de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los valores de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en pacientes con valores aumentados de VLDL. El aumento de la actividad fibrinolítica puede deberse al aumento de los valores del activador tisular del plasminógeno y a la reducción de los del antígeno de este activador y del PAI-1.

2. Características farmacocinéticas

La metformina se absorbe bien por vía oral; no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, y se elimina casi por completo por orina en forma activa (el 90% de una dosis oral en 12 h). Su $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de 2-4 h, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día, a no ser que se use un preparado de liberación prolongada.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son las gastrointestinales: anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea, que aparecen en el 5-20% de los pacientes. La reacción más grave, aunque infrecuente, es la acidosis láctica: la reducción de la gluconeogénesis a partir de la alanina, el piruvato y el lactato puede facilitar la acumulación de ácido láctico. La acidosis láctica puede llegar a ser letal, pero solo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática, o en el alcoholismo; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorecen la producción de lactato. No se debe usar, por lo tanto, en estos pacientes y en situaciones en las que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y shock). El tratamiento requiere infusión de bicarbonato, insulina, líquidos y potasio.

4. Aplicaciones terapéuticas

La metformina puede emplearse en la DM de tipo 2, con los mismos objetivos y condiciones de uso ya expuestos para otros agentes orales. Puede sustituir a estos cuando no son tolerados o han fracasado, y administrarse en asociación con ellos o con insulina. De hecho, se ha comprobado que mejora el control de la glucemia en la DM de tipo 1 cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia. Pero, dada la posibilidad de cetoacidosis diabética en pacientes con DM de tipo 1, la adición de metformina a su régimen insulínico se ha de realizar con sumo cuidado y, en general, no es necesaria. Aventaja a las sulfonilureas por producir menos grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso corporal, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o con insulina, reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo. Esta última característica hace que se utilice en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos, en el que a veces facilita la fertilidad. La dosis es de 1-3 g/día, en 1-3 tomas diarias.

B. Tiazolidindionas (glitazonas)

Son fármacos antihiperglucemiantes que se caracterizan por sensibilizar o incrementar la acción de la insulina sin que aumente su secreción, por lo que son útiles en situaciones en las que se desarrolla la resistencia a la insulina. El único representante de este grupo cuyo uso no está restringido en Europa y Estados Unidos es la **pioglitazona** (v. fig. 54-5).

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Se fijan de manera directa y actúan sobre uno de los subtipos del receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR-γ). Este receptor pertenece a la superfamilia de receptores nucleares cuya activación desencadena la transcripción del ADN (v. cap. 3). En el caso del PPAR, pertenece a la subfamilia o clase II, a la que también pertenece el receptor de la hormona tiroidea, del ácido retinoico y de la vitamina D. Cuando las tiazolidindionas se unen al heterodímero en el que existen sitios de unión, activan

este receptor nuclear que se expresa en una gran variedad de tejidos. La principal consecuencia de activar el PPAR-γ es el incremento de la transcripción de genes de enzimas que normalmente son inducidos por la insulina e intervienen en el transporte y metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Por lo tanto, la actividad de estos fármacos exige la presencia de insulina cuya acción es facilitada o incrementada.

Las glitazonas aumentan la captación de glucosa por parte de algunas células, incluidas fibras musculares, la fijación de la insulina a membranas (porque aumenta el número de receptores) y la expresión de los transportadores GLUT1 y GLUT4. Aumenta la actividad de la glucógeno sintasa en el músculo cardíaco. Reduce la gluconeogénesis hepática, porque inhibe la actividad de las correspondientes enzimas neoglucogénicas e impide o previene la inhibición que la hiperglucemia es capaz de provocar sobre la cinasa del receptor insulínico. Disminuyen la liberación del factor de necrosis tumoral, presente en el tejido adiposo que interviene en la aparición de insulinorresistencia en animales. Promueven la diferenciación de preadipocitos que son más sensibles a la insulina que los adipocitos. Se produce una redistribución de este tejido, con aumento del tejido subcutáneo periférico y disminución del perivisceral, que parece implicado en la patogenia de la resistencia a la insulina. No todas estas acciones, sin embargo, son comunes a todas las glitazonas. La pioglitazona tiene una actividad agonista parcial PPAR-α, además de ser ligando de PPAR-γ. La pioglitazona parece producir un perfil más favorable (menos aterogénico) en los lípidos plasmáticos, elevando el colesterol HDL más y el colesterol LDL menos que la rosiglitazona; asimismo, aquella reduce las concentraciones de triglicéridos, mientras que esta las aumenta.

Sus múltiples acciones mejoran la utilización periférica de la glucosa y disminuyen la gluconeogénesis hepática. En consecuencia, disminuyen las concentraciones de glucemia, de insulina y de HbA_{1c}, sin llegar a producir hipoglucemia. Incrementan la captación de ácidos grasos y su conversión en derivados de acil-CoA, estimulan los procesos de β-oxidación y reducen la síntesis de VLDL (v. cap. 55) y de triglicéridos.

2. Características farmacocinéticas

La pioglitazona tiene una biodisponibilidad próxima al 80%, con un $t_{máx}$ de 2 h. Se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C9, originando tres metabolitos activos (sobre todo el MIII) y otros inactivos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 5-6 h para el producto original y de 16-24 h para los metabolitos.

3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son la retención de líquido con formación de edemas, por expansión del volumen vascular, lo que puede perjudicar a pacientes con insuficiencia cardíaca y originar edema pulmonar o derrame pleural. Producen también anemia, con reducción de los niveles de hemoglobina, y aumento de peso. Es prudente vigilar inicialmente la función hepática. Pueden producir molestias gastrointestinales de diverso carácter. Disminuyen la densidad mineral del esqueleto y se han asociado a fracturas osteoporóticas. Recientemente se las ha implicado en el cáncer de vejiga.

4. Aplicaciones terapéuticas

La pioglitazona está indicada principalmente en pacientes con DM de tipo 2, en pacientes con resistencia a la insulina o en pacientes que están mal controlados con otras formas de terapia. Puede emplearse en forma de monoterapia o en asociación con insulina y otros hipoglucemiantes. La dosis es de 15-30 mg administrados antes de la metformina o de la sulfonilurea.

V. Fármacos que inhiben la absorción de glucosa

Son fármacos que inhiben las *α-glucosidasas*. La absorción de los hidratos de carbono de la dieta exige la hidrólisis intestinal de polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos mediante las α-glucosidasas glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa, que los convierten en monosacáridos. Se encuentran en la superficie luminal de las microvellosidades intestinales, y su máxima concentración se encuentra en el tercio superior del duodeno, desde donde descienden de forma progresiva hasta el íleon. Su actividad varía de un individuo a otro.

La inhibición de las α-glucosidasas reduce la formación de monosacáridos y la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino. Se conocen varios inhibidores de estas enzimas. En España se utilizan la acarbosa y el miglitol.

La **acarbosa** es un seudotetrasacárido de origen bacteriano *(Actynoplanes)* que consta de dos unidades de glucosa unidas a un complejo o componente I formado por un ciclohexitol y un aminoazúcar (v. fig. 54-5), que es la parte activa de la molécula *(acarviosina)*. Compite con los oligosacáridos en su unión a varias α-glucosidasas (el grupo N le confiere mayor afinidad), siendo el orden de potencia inhibidora: glucoamilasa > sacarasa > maltasa > isomaltasa. Inhibe también la α-amilasa pancreática. El **miglitol** consta de una sola molécula, un aminoazúcar. Es inhibidor selectivo de disacáridos, sin afectar a la amilasa.

La acción inhibidora enlentece la digestión de disacáridos e hidratos de carbono más complejos, por lo que la elevación posprandial de la glucemia es menor y más tardía. En personas no diabéticas, reducen los niveles posprandiales de glucosa, insulina y triglicéridos. En pacientes con DM de tipo 2, que suelen carecer de la primera fase secretora de insulina y presentan un retraso en la segunda fase, disminuyen la hiperglucemia posprandial alrededor del 20%, y la reducción de insulina y triglicéridos es menos constante. Disminuyen también la HbA_{1c}. Pueden utilizarse conjuntamente con sulfonilureas, metformina o insulina.

La acarbosa apenas se absorbe en el intestino (<2%); es metabolizada por las enzimas digestivas, y sus metabolitos son absorbidos y eliminados por el riñón y por las heces. Ella o sus metabolitos pueden ser responsables de los problemas hepáticos que a veces ocasionan. El miglitol, tras realizar su acción local, se absorbe en un 90%, se une a proteínas plasmáticas en un 4% y se elimina sin metabolizar por la orina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 2-3 h.

Las reacciones adversas más frecuentes (cerca del 60%) son gastrointestinales: flatulencia, distensión abdominal, diarrea y borborigmos, provocadas por la fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos. Los síntomas mejoran al avanzar el tratamiento, por lo que se recomienda empezar con dosis bajas y reducir la ingesta de disacáridos. Por sí mismos no producen hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando se asocian a sulfonilureas o insulina, en cuyo caso se administra glucosa, porque los azúcares más complejos no serían absorbidos. Cerca del 4% de los pacientes puede mostrar elevación de transaminasas hepáticas (se ha descrito un caso de hepatitis grave), por lo que deben evitarse en caso de insuficiencia hepática, así como en presencia de resección intestinal o de enfermedad inflamatoria intestinal.

Ambos fármacos están indicados en pacientes con DM de tipo 2 cuyo tratamiento dietético resulte insuficiente o como coadyuvantes. Se ha demostrado que un significativo número de pacientes con

tolerancia deteriorada a la glucosa, tratados con acarbosa, regresan a tolerancia normal, y que algunos de estos pacientes no progresan a diabetes.

Se aconseja iniciar el tratamiento de acarbosa con 25 mg junto con el primer bocado de cada una de las tres primeras comidas, para pasar a 50 mg y, si es necesario, a 100, 200 o 300 mg en cada toma, de forma escalonada. Es importante que la dieta sea rica en hidratos de carbono complejos y pobre en disacáridos; la falta de observancia de esta recomendación se acompaña de mayor frecuencia de molestias gastrointestinales. La adición de acarbosa al tratamiento puede requerir la reducción de la dosis de insulina o de sulfonilureas.

VI. Fármacos coadyuvantes a la insulina

A. Miméticos del GLP-1

El descubrimiento y caracterización de varias vías hormonales que conectan el intestino con el páncreas y el SNC han abierto nuevas posibilidades terapéuticas. Entre estas se encuentra la manipulación de la incretina GLP-1 *(glucagon-like peptide-1)*, sea a través de agonistas o de inhibidores de las proteasas que la inactivan. El GLP-1 es transcrito desde el mismo gen que codifica al glucagón, y segregado por células intestinales especializadas en respuesta a un estímulo alimentario. La **exenatida** *(exendin-4)* (v. fig. 54-5) es un análogo mimético del GLP-1: inicialmente extraída del veneno del lagarto *Heloderma suspectum*, es mucho más estable en plasma que el GLP-1 humano. Está compuesta de 39 aminoácidos y tiene un 50% de homología con el GLP-1. En la actualidad se sintetiza de forma artificial.

Tiene acciones pleiotrópicas, que consisten en la estimulación de la secreción de insulina por parte de los islotes, supresión del glucagón posprandial, control de la saciedad en el cerebro y enlentecimiento de la evacuación gástrica; en todas estas acciones coincide con la amilina. Contribuye a la reducción en HbA_{1c}.

Sus principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales: las náuseas y los vómitos pueden ocurrir en más de 40% de los pacientes, y es parte de la razón (pero no la única) por la que contribuye a la pérdida de peso. En coadministración con secretagogos de la insulina, puede causar hipoglucemia. Se han descrito casos de pancreatitis asociados a su uso. Al retrasar la evacuación del estómago, se ha de tener en cuenta su efecto en la absorción de otros fármacos orales que se ingieran de forma simultánea.

La exenatida se inyecta por vía subcutánea en dosis de 5-10 μg dos veces al día. Alcanza su $t_{máx}$ en 2,1 h y tiene una semivida de 2,4 h. Se elimina íntegramente por vía renal, por lo cual está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Se han desarrollado miméticos del GLP-1 de larga duración. La **liraglutida** es un péptido análogo a la secuencia 7-37 del GLP-1 (con 97% de homología), pero conjugado a un ácido graso que facilita su fijación a la albúmina y otras proteínas, preservándolo así de degradación por peptidasas, con lo que se prolonga su $t_{1/2}$ sustancialmente. Sus efectos terapéuticos y secundarios son similares a los de la exenatida. Se inyecta por vía subcutánea en dosis de 0,6 a 1,8 mg una vez al día. Alcanza su $t_{máx}$ en 8-12 h y tiene una $t_{1/2}$ de unas 13 h. Se metaboliza por los mecanismos usuales del catabolismo de proteínas circulantes.

La **exenatida de larga duración** se distribuye bajo el nombre de marca *Bydureon*. Consiste en exenatida empaquetada en microesferas que, al inyectarse, se degradan lentamente y con una cinética programada, lo que libera al fármaco en dosis controladas y constantes. Se inyecta en dosis de 2 mg una vez a la semana y, como la exenatida, es excretada por vía renal.

En contraste con la exenatida regular, ambas preparaciones de larga duración están contraindicadas en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular de la tiroides o neoplasia endocrina múltiple, por su efecto estimulador de las células C, que segregan calcitonina en ratas y ratones.

B. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Si bien la exenatida imita los efectos del GLP-1, otra estrategia consiste en inhibir la enzima que lo hidroliza, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). El primer fármaco inhibidor fue la **sitagliptina** (v. fig. 54-5); fármacos análogos son la **vildagliptina**, la **linagliptina**, la **saxagliptina** y la **gemigliptina**.

Todas ellas inhiben la DPP-4 y prolongan la duración de las incretinas endógenas GLP-1 y GIP, lo cual hace aumentar la síntesis y secreción de insulina, con un consiguiente descenso en las concentraciones de glucagón y el mejor control de la glucemia.

Se absorben por vía oral de forma variable, su $t_{máx}$ en plasma oscila entre 1-4 h. La unión a proteínas es alta para la linagliptina y baja para las demás. La linagliptina y la saxagliptina son metabolizadas parcialmente por CYP3A4, y uno de los metabolitos de la saxagliptina es activo. La inhibición o inducción de esta enzima puede modificar ligeramente sus niveles. La sitagliptina se metaboliza poco, eliminándose en buena parte por la orina; la vildagliptina se metaboliza por mecanismos no dependientes de citocromos. Las $t_{1/2}$ son de 11-14 h para la sitagliptina y la linagliptina, 2,5 h para la saxagliptina y 3,1 h para su metabolito activo, y 2 h para la vildagliptina. Todas se administran una vez al día, salvo la vildagliptina, que se administra cada 12 h. Las dosis son de 5 mg/24 h para linagliptina y saxagliptina, 100 mg/24 h para la sitagliptina, y 50 mg/12 h para la vildagliptina. Se deben ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal. Carecen de reacciones adversas notables y suelen tolerarse sin dificultad. Al contrario de la exenatida, no provocan pérdida de peso.

Se pueden utilizar en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes o antihiperglucemiantes.

C. Pramlintida

Es una molécula sintética análoga a la amilina (v. fig. 54-5). La amilina es cosegregada por las células β del páncreas, junto con la insulina (en relación ~100:1), en respuesta a un estímulo alimentario. Como la insulina, desaparece durante la destrucción autoinmune de los islotes que tiene lugar en la diabetes de tipo 1.

La pramlintida, como la amilina, retarda el vaciamiento del estómago, aumenta la sensación de saciedad y suprime los niveles de glucagón y la producción de glucosa por el hígado. Con tales efectos disminuye la necesidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de insulina durante el período posprandial. Se administra por vía subcutánea, como la insulina, aunque ni sustituye a la insulina ni se recomienda la coinyección en una misma jeringuilla. Por ello, y porque la coadministración con insulina puede causar hipoglucemias graves a no ser que se reduzca la dosis de insulina, no se utiliza en Europa. En Estados Unidos está aprobada para el tratamiento de la diabetes de tipos 1 o 2, aunque su uso es muy limitado.

VII. Fármacos con indicación secundaria en el tratamiento de la diabetes, o en vías de aprobación

a) *Fármacos cuyo uso está aprobado para otras indicaciones, pero proporcionan beneficios secundarios en la diabetes.*
   i) El **colesevelam** es una resina polimérica que fija las sales biliares en el intestino, inicialmente manufacturado para reducir los niveles de colesterol LDL en plasma (v. cap. 55). A través de mecanismos poco esclarecidos, también mejora el control glucémico, por lo que resulta apropiado para pacientes con diabetes de tipo 2 cuyo nivel de colesterol LDL no está bien controlado con dosis máximas de estatina. Se administra por vía oral (1,875 g dos veces al día, o 3,75 g una vez al día) y permanece en el intestino sin absorberse.
   ii) La **bromocriptina** es un agonista dopaminérgico cuya sal de mesilato ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Al controlar el tono dopaminérgico en el hipotálamo, se supone que regula la insulinorresistencia a nivel del organismo, de

Tabla 54-5 Secuencia de indicaciones que se deben seguir en el tratamiento de la diabetes de tipo 2

Inicio con monoterapia	**Metformina**				
Eficacia	Alta				
Hipoglucemia	Bajo riesgo				
Peso	Neutro/descenso				
Efectos secundarios	GI, acidosis láctica				
Precio	Bajo				
Si se necesita alcanzar la diana individual de HbA1c después de unos 3 meses, pasar a una combinación de dos fármacos (el orden de colocación no denota preferencia)					
Combinación de dos fármacos	Metformina + sulfonilurea (SU)	Metformina + tiazolidindiona (TZD)	Metformina + inhibidor DPP-4 (DPP-4-i)	Metformina + agonista receptor GLP-1 (GLP-1-RA)	Metformina + insulina (generalmente basal)
Eficacia	Alta	Alta	Intermedia	Alta	Máxima
Hipoglucemia	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo alto
Peso	Aumento	Aumento	Neutro	Descenso	Aumento
Efectos secundarios	Hipoglucemia	Edema, insuf. cardíaca, fracturas	Escasos	GI	Hipoglucemia
Precio	Bajo	Alto	Alto	Alto	Variable
Si se necesita alcanzar la diana individual de HbA1c después de unos 3 meses, pasar a una combinación de tres fármacos (el orden de colocación no denota preferencia)					
Combinación de tres fármacos	Metformina + sulfonilurea + TZD ó DPP-4-i ó GLP-1-RA ó insulina	Metformina + tiazolidindiona + SU ó DPP-4-i ó GLP-1-RA ó insulina	Metformina + inhibidor DPP-4 + SU ó TZD ó insulina	Metformina + agonista receptor GLP-1 + SU ó TZD ó insulina	Metformina + insulina basal + TZD ó DPP-4-i ó GLP-1-RA
Si la terapia combinada que incluye insulina no consigue alcanzar el objetivo de HbA1c después de 3-6 meses, pasar a una estrategia más compleja con insulina, generalmente en combinación con uno o dos productos no insulínicos					
Estrategias más complejas con insulina: Insulina (dosis diarias múltiples)					

Modificado de Ismail-Beigi et al., 2011.

manera análoga a los efectos de los ritmos circadianos y anuales en otras especies. Se inician dosis más bajas de las utilizadas para otras indicaciones, como la enfermedad de Parkinson o los prolactinomas (v. caps. 30 y 49): 0,8 mg diarios, que se aumentan paulatinamente por 0,8 mg semanales hasta un máximo de 4,8 mg diarios. Puede causar náusea e hipotensión ortostática.

iii) Finalmente, el **salsalato** es un salicilato que contribuye a mejorar la glucemia, aunque su modesta eficacia y otros efectos secundarios limitan su uso.

b) *Fármacos que constituyen una nueva clase en vías de próxima aprobación.*

Los *inhibidores de los transportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2)* impiden que la glucosa, una vez filtrada por el glomérulo, se reabsorba en la nefrona. Esto hace que el exceso de glucosa en sangre se elimine por la vía urinaria, provocando un balance calórico negativo y disminución de la hiperglucemia. La dapagliflozina y sus congéneres han sido estudiados en ensayos clínicos de fase 3 y han recibido opiniones favorables. Un efecto secundario beneficioso es la pérdida de peso; en el lado negativo, está la mayor incidencia de infecciones genitourinarias, especialmente por levaduras.

VIII. Consenso en el modo de iniciar el tratamiento de la diabetes de tipo 2

Dada la cantidad de opciones disponibles para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, así como la proliferación de nuevas vías de investigación, el panorama puede prestarse a confusión. El tratamiento debe individualizarse según las características del paciente, y será

su propia condición la que dicte la mejor terapia. Por ejemplo, la metformina está contraindicada en la insuficiencia renal, y esta puede también prolongar la acción de las sulfonilureas, provocando crisis hipoglucémicas; si se desea un fármaco hipoglucemiante, los derivados de la meglitinida pueden ser muy útiles en esta situación. La insuficiencia cardíaca o hepática desaconseja la utilización de tiazolidindionas. En pacientes con sobrepeso, la metformina y la exenatida pueden contribuir a mejorar la resistencia a la insulina, mientras que las sulfonilureas y la tiazolidindionas provocarán aumento de peso justo cuando el paciente está más motivado en perderlo. De todas las opciones posibles, solo la insulina administrada adecuadamente garantiza el óptimo control de la glucemia, pues carece de techo terapéutico.

Las sociedades norteamericana (ADA) y europea (EASD) del estudio de la diabetes han publicado una declaración consensuada en la que se sugieren pautas terapéuticas. El primer paso consiste en seleccionar una diana glucémica (HbA_{1c}, generalmente en torno al 7%), que puede variar en función del riesgo de hipoglucemia en cada paciente, la duración de su diabetes, su esperanza de vida, la comorbilidad que padece, y la presencia o no de complicaciones. En el paciente recientemente diagnosticado de diabetes de tipo 2, se recomienda que, junto con la intervención conductual y dietética, se administre metformina, a no ser que existan contraindicaciones, en razón de su bajo precio, efectividad, perfil favorable a la pérdida de peso y mínimos efectos secundarios (tabla 54-5). Si la HbA_{1c} no desciende al nivel deseado, se debe considerar la adición de un segundo fármaco, dependiendo de las características del paciente y de las metas terapéuticas. La declaración detalla la forma de iniciar el tratamiento con insulina; se ha expuesto este punto brevemente en el apartado II, 7.2, y se ilustra de forma general en la tabla 54-5. Con los avances de la caracterización genética de la diabetes de tipo 2 se espera poder entender la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, así como —en un futuro no muy lejano— utilizar el conocimiento del perfil genético del paciente para escoger los fármacos más adecuados a su fisiopatología individual, o menos propensos a causarle complicaciones. Aunque la farmacogenética de la diabetes está en sus fases iniciales, existen precedentes en otras enfermedades, como el cáncer o el tratamiento con anticoagulantes orales, en donde se ha comprobado la eficiencia que aporta la visión farmacogenética del tratamiento.

IX. Tratamiento farmacológico de las complicaciones diabéticas

1. Tratamiento de las complicaciones diabéticas

Retinopatía. Hasta el momento presente, solo el buen control de la glucemia puede retrasar la aparición o enlentecer la progresión de la retinopatía. Ni el ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario ni otros fármacos han mostrado eficacia alguna. La terapia con láser es eficaz para prevenir la pérdida visual en la retinopatía proliferativa o en el edema macular, una vez establecidos. Lógicamente, deben controlarse la hipertensión y la hiperlipemia, si las hubiera.

Nefropatía. El control de la glucemia reduce la prevalencia y la velocidad de progresión de la nefropatía. Si existe hipertensión, cualquier tratamiento antihipertensor (v. cap. 39) reduce la proteinuria, si bien el nifedipino puede aumentarla. Sin embargo, los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (IECA) y los **antagonistas de los receptores de la angiotensina II** han mostrado capacidad de reducir la microalbuminuria en diabéticos normotensos, llegando a reducir la progresión de la albuminuria y a mejorar la función renal. En la actualidad se considera que los IECA son los fármacos de primera elección en la persona diabética hipertensa, solos o combinados con antagonistas del calcio. La dieta pobre en proteínas (de 0,6 a 0,8 g/kg/día), en caso de albuminuria, puede reducir también la progresión de la nefropatía.

Neuropatía. El tratamiento intensivo con insulina a largo plazo puede disminuir la prevalencia y la intensidad de los síntomas, y provocar una mejoría objetiva en la gravedad de los diferentes tipos de neuropatía. No se ha podido establecer si esto se debe a la reducción de la hiperglucemia o a algún posible efecto directo de la insulina como factor neurotrófico sobre el nervio (v. cap. 25, apartado VI, 2).

El **dolor** de la neuropatía periférica *dolorosa* responde mal a los analgésicos comunes (antiinflamatorios no esteroideos, incluso opioides), debiendo recurrirse a analgésicos coadyuvantes; de ellos, el más eficaz es el antidepresivo tricíclico **amitriptilina** (v. cap. 32), a la dosis inicial de 25 mg por la noche y aumento progresivo, que puede alcanzar los 150-200 mg/día. Si sus efectos secundarios lo aconsejan, puede recurrirse a otros tricíclicos o a la fluoxetina. Es también útil la **gabapentina** a la dosis inicial de 300 mg cada 8 h, que puede incrementarse hasta 3.600 mg/día repartidos en tres dosis. Más recientemente, se han utilizado la **pregabalina** (con dosis de 150-300 mg/día repartidos en tres dosis) y la **duloxetina** (60 mg una vez al día). La carbamazepina y la fenitoína son muy poco eficaces. La **capsaicina** tópica, como crema al 0,075%, resulta también eficaz (v. mecanismo en cap. 25, apartado IV, B, 1).

La **gastroparesia** puede ser tratada con fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal y vaciamiento gástrico (v. cap. 42): **eritromicina** (750 mg/día) o **metoclopramida** (10 mg cada 8 h).

La **diarrea diabética** se trata con **tetraciclina,** 250-500 mg cada 6 h, con la que se corrige la disbacteriosis producida por la hipotonía intestinal secundaria a la neuropatía vegetativa. A veces basta una sola dosis para que desaparezca la diarrea.

La **hipotensión ortostática**, si no se debe al uso de diuréticos o antihipertensores, puede requerir el uso de **9α-fluorohidrocortisona** (0,1 mg/día), **midodrina** (2,5-10 mg tres veces al día) o la colocación de vendajes compresores de las piernas.

La **disfunción eréctil** puede ser tratada con los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa V, que, al aumentar los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso, promueven la mayor formación de óxido nítrico con relajación de fibra lisa e ingurgitación vascular. Inducen erección cuando existe excitación sexual (v. cap. 21). El **sildenafilo** permite recuperar la disfunción eréctil a un 56-59% de los pacientes diabéticos tratados en ensayos clínicos. El **vardenafilo** es más específico de la fosfodiesterasa V y podría presentar aún menos efectos en otros sistemas; en sujetos con diabetes, ha mostrado también resultados prometedores. Pueden producir visión borrosa, cefalea y dispepsia. Están contraindicados en pacientes que toman nitratos o nitritos.

2. Fármacos edulcorantes

Ni la sacarosa ni la fructosa, en las cantidades en que son consumidas habitualmente, parece que ejercen efectos adversos metabólicos en los pacientes diabéticos; si son consumidas en exceso, pueden tener un impacto negativo sobre la concentración del colesterol HDL y los triglicéridos. Todos los edulcorantes calóricos proporcionan energía, y este dato deberá ser considerado al planificar la dieta. En este sentido, el mayor poder edulcorante de la fructosa implicaría, para un mismo efecto edulcorante, menor aporte de energía. El **manitol,** el **sorbitol** y el **xilitol** son edulcorantes calóricos que provocan una respuesta glucémica menor que otros azúcares. En cantidades elevadas, pueden producir diarrea de tipo osmótico.

La **sacarina**, el **acesulfamo** y el **aspartamo** ofrecen una intensa capacidad edulcorante y, por lo tanto, no contribuyen apreciablemente al aporte calórico, por lo que se consideran edulcorantes con buen índice de tolerabilidad. El aspartamo se puede utilizar tanto durante el embarazo como durante la lactancia.

X. Glucagón

Es un polipéptido de 29 aminoácidos y peso molecular 3.485, sintetizado principalmente en las células α del páncreas a partir de una proteína cuyo peso molecular es 18.000. Por procesos proteolíticos selectivos se originan precursores intermedios, uno de los cuales es la **glicentina**, que posee 69 aminoácidos, encontrándose la secuencia del glucagón entre el residuo 33 y el 61. El glucagón presenta gran homología con la *secretina* y el *péptido intestinal vasoactivo*. En las células intestinales se han aislado el **enteroglucagón** u oxintomodulina (residuos 33 a 69) y otros péptidos relacionados con la glicentina, cuya función es aún poco conocida.

La secreción de glucagón forma parte de una función integrada de las células de los islotes de Langerhans en el páncreas, cuyo objetivo fundamental es asegurar el nivel adecuado de glucosa a los tejidos. La secreción de insulina (β), glucagón (α) y somatostatina (∂) está íntimamente interrelacionada, de forma que cada hormona influye sobre la secreción de las demás (acción paracrina) y, además, la secreción conjunta se encuentra armónicamente controlada por los mismos principios inmediatos, como la glucosa y los ácidos grasos. El aumento de glucosa estimula inmediatamente la secreción de insulina e inhibe la de glucagón, mientras que la reducción de glucosa actúa de manera inversa; también los ácidos grasos libres suprimen la secreción de glucagón y aumentan la de insulina. Asimismo, la insulina puede adquirir un papel paracrino en el páncreas, facilitando la secreción de glucagón (v. apartado II, 2), mientras que la somatostatina la inhibe. El simpático y las catecolaminas estimulan la secreción de glucagón (acción β) e inhiben la secreción de insulina (acción α). Los glucocorticoides a dosis farmacológicas estimulan la liberación de glucagón y potencian su acción hepática. Los aminoácidos elevan la concentración de glucagón e insulina; cuando se ingiere una comida de proteínas carente de glúcidos, aumenta la concentración de insulina para favorecer la incorporación de aminoácidos en proteínas y aumenta el glucagón para evitar la hipoglucemia que podría derivarse.

Las acciones metabólicas del glucagón son fundamentalmente opuestas a las de la insulina. Tras activar los receptores de los hepatocitos y adipocitos, estimula la adenilil ciclasa y, mediante la actividad del AMPc, estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogenogénesis, activa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, inhibe la lipogénesis, y favorece la lipólisis y la cetogénesis. En el músculo, el glucagón no influye sobre el glucógeno, probablemente porque las células musculares carecen de receptores. En su conjunto, las acciones del glucagón son parecidas a las de la adrenalina y están dirigidas a proporcionar los elementos necesarios para hacer frente a urgentes necesidades metabólicas.

En el tubo digestivo, el glucagón produce relajación de la musculatura lisa e inhibición de la secreción gástrica. En el corazón, dosis altas de glucagón estimulan la contractilidad cardíaca y, en menor grado, la frecuencia cardíaca; se ha querido utilizar esta acción en la insuficiencia cardíaca, pero su eficacia clínica ha resultado poco satisfactoria.

Estimula también la liberación de somatotropina, calcitonina y adrenalina.

El glucagón, en dosis de 1 mg por vía parenteral, puede restablecer la glucemia en casos de sobredosificación de insulina o hipoglucemiantes orales, sobre todo si el paciente ha perdido la conciencia, pero con frecuencia debe ir acompañado o seguido de una infusión de glucosa intravenosa. Se emplea, en ocasiones, para relajar el intestino liso con fines diagnósticos en radiología. También puede relajar el esfínter de Oddi y el tracto biliar. Suele producir náuseas y vómitos de escasa intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63.

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.

Aroda VR, DeYoung MB. Clinical implications of exenatide as a twice-daily or once-weekly therapy for type 2 diabetes. Postgrad Med 2011;123:228-38.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Disease 2000;36:646-61.

Bennett WL, Maruthur NM, Sing S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;155:67-8.

Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47.

Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3703-16.

Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2001;61:1625-60.

Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. Mayo Clin Proc 2010;85(Suppl 12):S27-37.

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1995;113:36-51.

DCCT Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703-20.

DCCT Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561-8.

DCCT/EDIC. Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.

Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, on behalf of the ACCORD Study Group. et al. . Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes 2008;358:2545-59.

Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. Clin Pharmacol Ther 2007;81:761-7.

Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005;352:174-83.

Holman RR, Cull CA, Turner RC, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care. 1999;22:960-4.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

Huang C, Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. Genome Med 2011;3:76.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55:1577-96.

Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2012;366:1319-27.

Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554-9.

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs 2001;61:1599-624.

Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.

Myers MG, White MF. Insulin signal transduction and the IRS proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996;36:615-58.

Nathan DM, Bose JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, for the ADVANCE Collaborative Group. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, et al. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. Diabetic Med 1998;15:821-5.

Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA 2002;288:2579-88.

Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. Lancet 2011;378:182-97.

Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature Rev Mol Cell Biol 2006;7:85-96.

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylureas, metformin or insulin in patients type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999;281:205-12.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

White MF. Insulin signaling in health and disease. Science 2003;302:1710-1.

Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351:1106-8.

Capítulo 55

Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad

J. Flórez

I. Fármacos hipolipoproteinemiantes

A. Principios generales

Las dislipidemias, que abarcan las hiperlipidemias y las hipercolesterolemias referidas al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, son el principal factor de riesgo para el desarrollo de la aterogénesis y sus gravísimas consecuencias. Conocer las desviaciones que aparecen en el espectro lipoproteico y profundizar en sus causas de naturaleza genética o de patología comórbida (diabetes, síndrome metabólico, hipotiroidismo, yatrogenia, etc.), en función de la edad y sexo del individuo, constituyen la base para prevenir o reducir el riesgo mediante: *a)* la aplicación de normas higiénicas de vida, y *b)* la administración de fármacos capaces de mejorar el desequilibrio lipoproteico.

1. Estructura y composición de las lipoproteínas plasmáticas

Los lípidos, insolubles en medio acuoso —colesterol y triglicéridos—, son transportados en el plasma merced a su interacción con proteínas específicas denominadas *apoproteínas*. Los ácidos grasos son transportados ligados principalmente a la albúmina. Las alteraciones en la concentración y en el contenido de las lipoproteínas plasmáticas reflejan la existencia de muy diversas perturbaciones en el metabolismo de sus componentes, sean primarias o secundarias, pero, a su vez, estas mismas alteraciones lipoproteicas constituyen importantes factores de riesgo de ateroesclerosis, pancreatitis y ciertas enfermedades neurológicas.

Las lipoproteínas plasmáticas forman partículas esféricas compuestas por un núcleo, que consta de triglicéridos y éster de colesterol, y una superficie, donde se encuentran los fosfolípidos, el colesterol libre y las apoproteínas. Existen cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas que varían en densidad de acuerdo con la concentración alcanzada por sus diversos componentes lipídicos y proteicos, como se indica en la tabla 55-1. Son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se subclasifican en LDL_1 o IDL y LDL_2, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que se subclasifican en HDL_2, HDL_3 y HDLc. El mayor contenido de triglicéridos se encuentra en los quilomicrones y en las VLDL, mientras que el mayor contenido de colesterol se encuentra en las LDL. Cada clase de lipoproteína tiene características propias en sus mecanismos de síntesis, metabolismo y función, pero algunos de sus componentes lipídicos y proteicos también son intercambiados y derivados entre ellas.

Las apoproteínas tienen un peso molecular variable y ejercen distintas funciones, bien como elementos estructurales o como cofactores enzimáticos. Las denominadas B tienen un elevado peso molecular y no emigran de una partícula a otra, mientras que las de bajo peso molecular (las A y C, principalmente) son transferidas de unas lipoproteínas a otras. En la tabla 55-1 se señalan sus principales localizaciones.

2. Metabolismo de las lipoproteínas

En la figura 55-1 se expone un esquema simplificado del metabolismo de las lipoproteínas y de sus relaciones entre ellas.

a) **Quilomicrones.** Se forman en la mucosa del intestino. Los triglicéridos se sintetizan a partir de los glicéridos y ácidos grasos derivados de la digestión de la grasa, por un proceso de reesterificación (v. fig. 55-1, paso 1). También se incorpora el colesterol, que es parcialmente esterificado por la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). En el propio intestino se sintetizan las apoproteínas B48, AI, AII, AIV y otras, originándose las partículas que pasan al espacio linfático y, a través del conducto torácico, entran en la sangre. Los quilomicrones se aprecian en plasma en condiciones normales solo en las horas siguientes a la ingestión de comida, y son modificados por catabolismo tisular, en el que interviene una lipoproteína lipasa (activada por la apo-CII) y una lipasa hepática (paso 4). Durante este proceso, los triglicéridos liberan ácidos grasos libres que entran directamente en los tejidos (3/4) o quedan en el plasma (1/4). Los fosfolípidos de superficie y las apoproteínas pequeñas (AI, AII y C) son transferidos a las HDL, y el resto de quilomicrones remanentes, que contienen la apo-B48 y apo-E, es captado por receptores específicos de las células hepáticas mediante un mecanismo de endocitosis (paso 6). Este proceso de captación puede ser regulado por diversos factores. En el hepatocito, los ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol es eliminado por la bilis, oxidado en ácidos biliares o vertido de nuevo al plasma en las lipoproteínas.

b) **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).** Se forman en el hígado a partir, fundamentalmente, de las apo-B 100 y de los triglicéridos sintetizados en los hepatocitos (paso 2). Poseen también apoproteínas C y E, de origen hepático o del intercambio con las HDL. Los triglicéridos y los fosfolípidos de las VLDL son hidrolizados por la lipoproteína lipasa y por la lipasa hepática. A lo largo de este proceso, las apo-C y E pasan a las HDL, mientras que las apo-B100 quedan en las partículas. Por consiguiente, las VLDL pierden triglicéridos, mientras que aumenta la proporción de colesterol, parte del cual es esterificado por la LCAT, dando origen así a las LDL (paso 5). La síntesis hepática de VLDL está aumentada en las personas obesas, está regulada por la dieta y distintas hormonas, y puede ser inhibida por los remanentes de quilomicrones captados por el hígado.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 55-1 Composición y clasificación de las lipoproteínas en personas sanas

Lipoproteína	Intervalo de densidad (g/mL)	Desplazamiento electroforético	Composición (peso, %)					Principales apoproteínas[a]
			Proteínas	Triglicéridos	Colesterol		Fosfolípidos	
					Libre	*Éster*		
Quilomicrones	<0,94	Origen	1-2	85-95	1-3	2-4	3-6	AI, AII, *AIV* *B48* *CI, CII, CIII* E2, H
VLDL	0,94-1,006	Prebeta	6-10	50-65	4-8	16-22	15-20	*B100* *CI, CII, CIII* E2, E4
LDL LDL_1 o IDL	1,006-1,019	Beta	18-22	4-8	6-8	45-50	18-24	*B100*
LDL LDL_2	1,019-1,063							
HDL HDL_2	1,063-1,125	Alfa	45-55	2-7	3-5	15-20	26-32	*AI, AII* CI, CII, CIII D, E, F, G
HDL HDL_3	1,125-1,21							

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
[a]Existencia de VLDL y LDL anormales.

c) **Lipoproteínas de baja densidad (LDL).** Son las principales portadoras de colesterol en el plasma humano normal. La mayoría parece derivar de las VLDL (paso 5), aunque algunas, quizá, se sinteticen directamente. Su constituyente principal es la apo-B100. Son metabolizadas por células de diversos tejidos. Una vía metabólica es dependiente del receptor (paso 7). La LDL interactúa con un *receptor* de membrana y es internada por endocitosis; la apo-B es metabolizada y los ésteres de colesterol son hidrolizados, el colesterol libre es utilizado por la célula (p. ej., para la síntesis de membrana), pero tiene la capacidad de inhibir la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), que es la enzima limitante de la velocidad de la síntesis intracelular del colesterol. Al mismo tiempo, regula negativamente la síntesis de receptores LDL. Parte de las LDL son catabolizadas por vías independientes de la presencia de estos receptores.

d) **Lipoproteínas de alta densidad (HDL).** Se forman en el hígado y en el intestino (paso 3), pero parte de sus componentes lipídicos y proteicos derivan del catabolismo de los quilomicrones y las VLDL (pasos 4 y 5). Sus principales apoproteínas son AI y AII, y existen otras en menor proporción. Las HDL sirven como receptoras de lípidos, sobre todo del colesterol libre que recoge de diversos tejidos. El transportador de membrana ABCA1 fa-

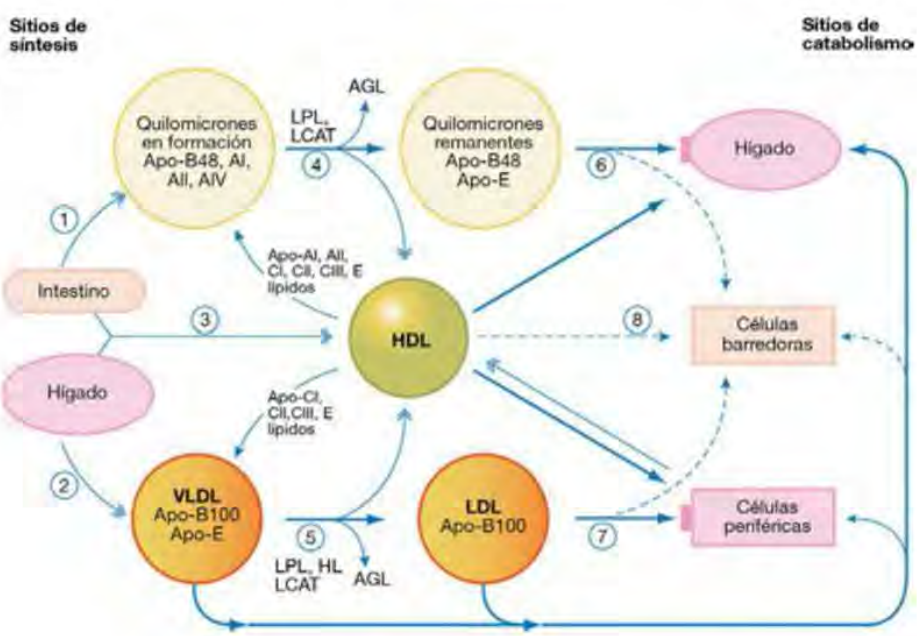


Figura 55-1 Enfoque conceptual del metabolismo de las lipoproteínas. AGL: ácidos grasos libres; Apo: apoproteínas; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla 55-2 Perfil de lípidos en las hiperlipoproteinemias

	I	IIa	IIb	III	IV	V
Colesterol	↑	↑↑	↑↑	↑	N/↑↑	↑↑
HDL	↓↓	N	N	N	N/↓	↓
LDL	↓↓	↑↑↑↑	↑↑	↑[a]	N/↓	↓
Quilomicrones	↑↑	↓	N	N/↑	N	↑↑
Triglicéridos	↑↑↑	N	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
VLDL	N/↑↑	N	↑	↑[a]	↑↑	↑↑↑

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad
[a]Existencia de VLDL y LDL anormales.

cilita el paso del colesterol desde las células a las HDL. En ellas, la enzima LCAT *(lecithin-cholesterol acyltransferase)* convierte el colesterol libre en éster y la lecitina en lisolecitina. Desde las HDL, los ésteres del colesterol pueden ser transferidos a otras lipoproteínas como tales o mediante transporte junto con pequeñas apoproteínas. Existen tres subtipos de HDL: las HDL_2, las HDL_3 y HDLc; las HDL_2 son probablemente las principales responsables de la existencia de correlación inversa entre las concentraciones de HDL y el riesgo de enfermedad coronaria. Es mayor su concentración en mujeres que en varones. Conforme aumenta el contenido de ésteres de colesterol en las HDL, se inicia el intercambio con los triglicéridos de las demás partículas lipoproteicas mediante la proteína de transferencia de ésteres de colesterol CETP. Posteriormente, actúa la lipasa hepática para metabolizar los fosfolípidos y triglicéridos de las HDL, especialmente en el hígado y el riñón. Cuando las lipoproteínas plasmáticas están elevadas o tienen una composición anormal pueden ser recogidas por células «barredoras» de diversos tejidos (paso 8), produciendo xantomas, linfoadenopatías, hepatoesplenomegalia, etc.

3. Patrones de hiperlipoproteinemias

El diagnóstico se basa en la detección, en ayunas, de concentraciones elevadas de triglicéridos y/o colesterol por encima del percentil 95 correspondiente a la edad del paciente. Algunas hiperlipoproteinemias son *secundarias* a ciertas enfermedades. Así, por ejemplo, aumentan los triglicéridos en la obesidad, la diabetes, la nefrosis grave, el hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la ingestión de alcohol, la administración de estrógenos, anticonceptivos, β-bloqueantes y tiazidas, etc. Las mujeres después de la menopausia muestran concentraciones de colesterol total ligeramente mayores que los hombres de los mismos grupos de edad. La hipercolesterolemia puede asociarse a hipotiroidismo, nefrosis, porfiria, enfermedad hepática obstructiva, dieta rica en colesterol, etc. Pero existen formas *primarias* en las que el aumento de lipoproteínas se debe a alteraciones en la síntesis y el metabolismo de los diversos componentes, tanto lipídicos como proteicos; estas alteraciones, cada vez más conocidas y mejor tipificadas en sus alteraciones moleculares, tienen una base genética y familiar.

Clásicamente, las hiperlipoproteinemias se clasifican en los tipos señalados en la tabla 55-2. Pero, desde un punto de vista práctico, se pueden agrupar en las siguientes categorías:

a) *Solo hipercolesterolemia:* se debe generalmente a aumento de las concentraciones de LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIa), aunque rara vez se asocia a aumento de HDL (hiperalfalipoproteinemia).

b) *Combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia:* se debe, con frecuencia, a elevación de VLDL y LDL (hiperlipoproteinemia de tipo IIb).

c) *Aumento de triglicéridos:* si es moderado, suele deberse a aumento de VLDL (tipo IV), y si es intenso, a aumento de quilomicrones (tipo I), o aumento de quilomicrones y VLDL (tipo V), o aumento de β-VLDL (tipo III).

El aumento del colesterol LDL y el descenso del colesterol HDL son factores independientes de riesgo en relación con la enfermedad coronaria, es decir, actúan de forma independiente y sumatoria, mientras que el aumento del colesterol HDL opera como factor preventivo frente a ella: las concentraciones de apo-AI (principal proteína de la HDL) y las apo-B (principal proteína de las LDL) son aún mejores predictores de enfermedad coronaria que el colesterol HDL o el colesterol LDL.

B. Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: estatinas

Dos productos naturales, la mevastatina y la lovastatina, obtenidos de *Penicillium citrinum* y de *Aspergillus terreus*, respectivamente, tienen una estructura muy parecida a la de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (fig. 55-2), que es el precursor inmediato del ácido mevalónico, y este, a su vez, precursor fundamental para la síntesis del colesterol. Demostrada su capacidad de inhibir la síntesis del colesterol, la mevastatina no pudo ser utilizada en la clínica por su toxicidad; sí, en cambio, la **lovastatina,** que en su estado natural como lactona es un profármaco que en el hígado se transforma por hidrólisis en un hidroxiácido activo. De la lovastatina se obtuvieron un derivado metilado, la **simvastatina,** lactona inactiva transformable en hidroxiácido activo, y otro hidroxilado y activo, la **pravastatina** (v. fig. 55-2). Posteriormente se han sintetizado **fluvastatina, atorvastatina,** y **rosuvastatina.** Todas ellas se conocen como **estatinas.**

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

1.1. Acción hipolipoproteinemiante

Más de tres cuartas partes del contenido total de colesterol son de origen endógeno y de él se producen en el hígado dos tercios, a partir de la HMG-CoA, que se convierte en ácido mevalónico por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa (fig. 55-3). Esta reacción

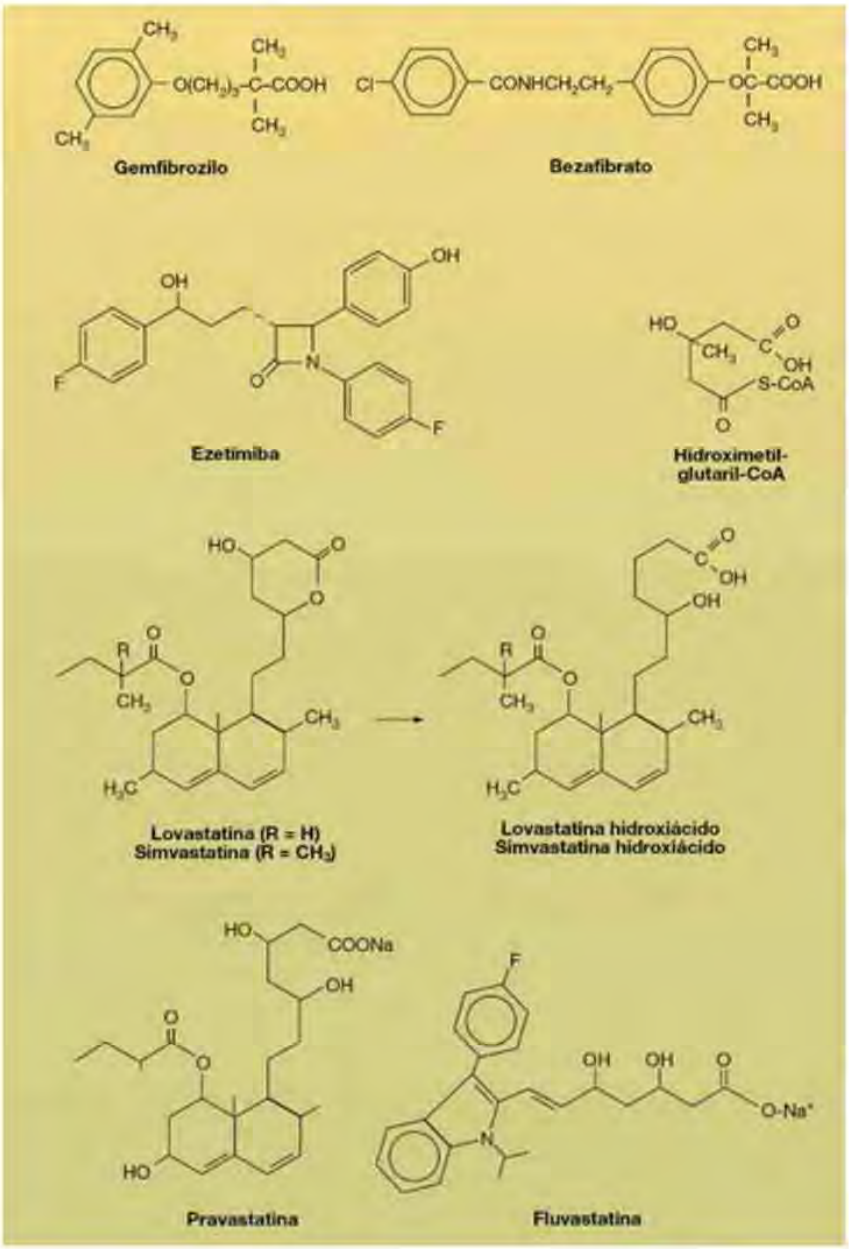


Figura 55-2 Estructura de fármacos hipolipoproteinemiantes.

es paso limitante en la síntesis de colesterol. Por la analogía con la HMG-CoA, la lovastatina y sus congéneres, son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de la enzima: la afinidad de la lovastatina y la simvastatina por la HMG-CoA-reductasa *in vitro* es 6.250 y 13.000 veces mayor, respectivamente, que la de su sustrato natural. En consecuencia, reducen la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y disminuyen su depósito celular.

La cantidad de colesterol en las células hepáticas guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de los receptores celulares para las LDL. En respuesta a la disminución del colesterol en los hepatocitos, los elementos de respuesta a esteroles (SREBP) asociados a membrana son procesados por una proteasa y translocados al núcleo; estos factores de transcripción se unen los elementos de respuesta ubicados en el gen del receptor LDL, promoviendo su transcripción, la síntesis del receptor y su expresión en la membrana del hepatocito. Estos receptores captan en las células hepáticas no solo las LDL, sino también sus precursores, las VLDL y sus remanentes VLDL, cuya hidrólisis producen las LDL.

Cuantas más VLDL y sus remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por lo tanto, el aumento de receptores LDL inducido por los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa no solo reduce la síntesis hepática del colesterol y su disponibilidad para incorporarse a las LDL, sino que, por un mecanismo indirecto, aumenta el catabolismo de las VLDL y sus remanentes, y reduce, por consiguiente, el número de moléculas que deberían convertirse en LDL. La acción sobre las VLDL explica, a su vez, la reducción de menor grado y más inconstante que las estatinas producen en los triglicéridos.

El hígado es el órgano diana por excelencia de las estatinas, pero la inhibición de la HMG-CoA-reductasa podría comprometer gravemente la síntesis y funciones del colesterol de células extrahepáticas, incluida la síntesis de esteroides. La gran capacidad del hígado para extraer estatinas durante el primer paso tras su absorción intestinal

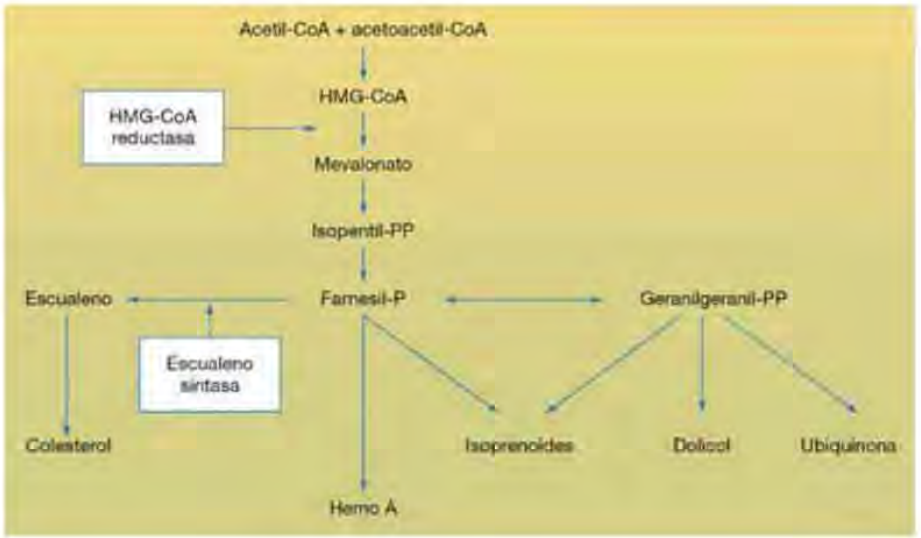


Figura 55-3 Vía de síntesis del colesterol e isoprenoides.

y los fenómenos de compensación que se desarrollan en las células extrahepáticas hacen que la reducción del colesterol en estas sea irrelevante y mantengan el nivel suficiente para llevar a cabo sus funciones con normalidad.

En efecto, el bloqueo de la síntesis de colesterol y la reducción de su captación, porque disminuye el nivel plasmático y porque aumentan los receptores LDL, estimulan la transcripción de la HMG-CoA-reductasa y su presencia y función intracelulares como mecanismo compensatorio. En las células de los tejidos, por el restablecimiento del nivel intracelular de colesterol, además, vuelve a disminuir la síntesis de receptores de LDL. De este modo se restablece de alguna manera el equilibrio.

En el hígado también se presentan estos fenómenos de compensación, que pueden explicar el hecho de que la acción estable de las estatinas sobre el nivel plasmático de colesterol tarde unas 4-6 semanas en alcanzarse, cuando, siendo la semivida del colesterol LDL de 3-4 días, se debería tardar 2 semanas en alcanzar el nuevo nivel estable a partir de la iniciación de la inhibición. Sin embargo, la acción de las estatinas en el hígado es masiva por su elevada presencia. Además, el hepatocito es la única célula que posee la enzima 7α-hidroxilasa, que transforma el colesterol en sales biliares para su excreción por la bilis (v. cap. 44). El aumento de receptores LDL en el hígado inducido por las estatinas estimula la captación de colesterol y su transformación en sales biliares, con lo que hay una pérdida neta de colesterol, insuficientemente compensada por los mecanismos antes expuestos. Por ello, el colesterol total y el colesterol LDL bajan, aunque tarden más tiempo del teóricamente calculado.

Todas las estatinas reducen el colesterol LDL en no menos del 20-35 y hasta el 60% según la dosis, ya que el efecto es dependiente de la dosis, y a veces es tanto mayor cuanto más alto es el nivel basal de colesterol. Esta reducción es clínicamente importante, porque consigue disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad coronaria en el 30-35%. La potencia de las diversas estatinas es diferente. En la tabla 55-3 se indican las dosis necesarias de cada estatina para conseguir la correspondiente reducción de LDL-C.

Reducen también las concentraciones de triglicéridos y colesterol VLDL, en grado más variable (10-30%), inconstante y no proporcional a la dosis. En pacientes con hipertrigliceridemia, pero no en sujetos con concentraciones de triglicéridos menores de 150 mg/dL, los niveles de estos pueden disminuir hasta en un 22-45%, en relación con la secreción hepática de VLDL. Puesto que también se necesita colesterol para sintetizar VLDL, su menor disponibilidad repercute en un peor ensamblaje y excreción de las VLDL; además, los receptores LDL también reconocen las apo-B y E de las VLDL, lo que contribuye al mayor reconocimiento de estas y su captación.

Tabla 55-3 Dosis (mg) de estatinas para reducir niveles de LDL-C (% del valor basal)

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	–	–	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pitavastatina		1	2	4		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina				5	10	20,40
Simvastatina	–	10	20	40	80	

Según Bersot, 2011.

Tabla 55-4 Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Efecto	Consecuencia beneficiosa
Aumento de la síntesis de óxido nítrico Inhibición de la liberación de radicales libres Reducción de la síntesis de endotelina 1 Inhibición de la oxidación colesterol LDL Regulación al alza de las células madre endoteliales	Mejoría de la disfunción endotelial
Reducción en el número y actividad de las células inflamatorias Reducción del nivel de proteína C-reactiva	Reducción de la respuesta inflamatoria
Reducción de la acumulación de colesterol en los macrófagos Reducción de la producción de metaloproteinasas	Estabilización de las placas ateroescleróticas
Inhibición de la adherencia/agregación plaquetaria Reducción de la concentración de fibrinógeno Reducción de la viscosidad sanguínea	Reducción de la respuesta trombógena

LDL: lipoproteína de baja densidad.
Según Liao y Laufs, 2005.

Es posible que la atorvastatina sea particularmente eficaz en reducir los triglicéridos. También se ha descrito que las estatinas reducen en grado diverso las apo-B, CII, CIII y E. La acción aumentadora sobre la HDL es variable y no todas las estatinas la consiguen.

1.2. Efectos pleiotrópicos

Es probable que parte de la actividad hipolipemiante de las estatinas redunde en su capacidad de reducir las lesiones ateroescleróticas de ciertos vasos, muy en particular las coronarias, en donde llegan a reducir la progresión de las lesiones ateroescleróticas e incluso invertir el estrechamiento de los vasos. Pero las estatinas ejercen un conjunto de efectos que son independientes de la acción hipocolesterolemiante: son los llamados *efectos pleiotrópicos*, que tienen lugar en una gran variedad de tejidos y podrían sumarse a los efectos estrictamente hipolipemiantes. Hay que destacar que algunos de estos efectos se han puesto de manifiesto solo *in vitro* y que no aparecen de manera similar en respuesta a todos los preparados de este tipo de compuestos.

Las estatinas pueden unirse a un sitio alostérico dentro del antígeno 1 asociado a la función de β_2-integrina (LFA-1), que pertenece a la familia de integrinas y desempeña un importante papel en el tráfico de leucocitos y en la activación de células T. De este modo inhiben la interacción entre LFA-1 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, interfiriendo la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Pero, además, ejercen todo un conjunto de acciones que se localizan en el endotelio vascular y el flujo sanguíneo, que se resumen en la tabla 55-4. Muchos de estos efectos pueden explicar la acción clínica beneficiosa de las estatinas sobre la enfermedad coronaria.

Es posible que estos efectos se deban a una segunda consecuencia de la acción primaria sobre la HMG-CoA reductasa: al inhibir la síntesis de ácido L-mevalónico, no solo inhiben la cadena de síntesis de colesterol, sino también la de otros importantes *isoprenoides* que actúan como agentes intermedios, como el farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato (v. fig. 55-3); estos productos intermedios constituyen elementos lipídicos asociados a la modificación postranslacional de importantes proteínas, como son la subunidad α de las proteínas G triméricas y otras moléculas G pequeñas (v. cap. 3) como las proteínas Ras, Rho, etc., que intervienen en toda una serie de funciones de las células del endotelio vascular. Al inhibir los procesos de isoprenilación de estas proteínas, se altera su participación en el tráfico de proteínas asociadas a las membranas de las células endoteliales, reduciendo la respuesta inflamatoria o la proliferación del músculo liso en la íntima vascular.

2. Propiedades farmacocinéticas

Se resumen en la tabla 55-5. La lovastatina y la simvastatina son profármacos, administrados como lactonas. Los hidroxiácidos activos se forman en las células de la mucosa intestinal y del hígado, mientras que las demás estatinas son fármacos activos. La absorción es muy variable.

La fluvastatina se absorbe casi completamente y existen preparaciones de liberación prolongada en las que la absorción permite un aumento de la vida plasmática en 4 h. La lipofilia permite atravesar la barrera hematoencefálica. Los datos sobre biodisponibilidad parecen sugerir una baja potencia en relación con baja disponibilidad, pero es la tasa de extracción hepática la principal determinante de su actividad hipolipemiante. La fracción eliminada por el riñón tiene relación con la hidrofilia. Sin embargo, la rosuvastatina, que es más hidrofílica que la pravastatina, es eliminada en menor proporción, debido a su alta extracción hepática.

El metabolismo hepático es muy intenso. Todas las estatinas son metabolizadas por isozimas del citocromo P450: la CYP2C9 para la fluvastatina (el 75 y el 20% la CYP3A4) y la CYP3A4 (y en menor grado, la CYP2C9 y la CYP2D6) para las demás. Puesto que la CYP3A4 metaboliza varios fármacos, puede provocar interacciones importantes. Los metabolitos se eliminan por orina y bilis en proporciones variables. En el caso de la atorvastatina, la hidroxilación origina metabolitos activos que contribuyen a prolongar la inhibición de la HMG-CoA-reductasa.

La $t_{1/2}$ es corta, excepto para rosuvastatina y atorvastatina. Dada la variación circadiana de la actividad de la HMG-CoA-reductasa, esta corta $t_{1/2}$ hace que sean más efectivas cuando se administran a última hora, salvo las dos últimas. Además del cumplimiento y del horario de administración, la eficacia como reductoras de la concentración sérica de colesterol varía en función del contenido dietario de colesterol, ya que la depleción del colesterol dentro del hepatocito determina la velocidad de síntesis del colesterol, por su efecto sobre los genes de transcripción de las SREBP. Si esta síntesis es muy intensa, un fármaco que la inhiba será más eficaz.

3. Reacciones adversas e interacciones

La tolerabilidad de las estatinas es muy alta; en conjunto se toleran mejor que las resinas o el ácido nicotínico. Pueden producir molestias gastrointestinales, aumentos ocasionales de creatinfosfocinasa, miopatías (0,1%), rabdomiólisis, miopatía mitocondrial y dermatomiositis. Pueden elevar las transaminasas hepáticas (AST y ALT) hasta más de tres veces por encima de su nivel normal (el 1-2%, sin que se acompañe de colestasis o de hepatitis); conviene vigilar la función hepática de manera periódica.

Tabla 55-5 Características farmacocinéticas de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa

Característica	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Absorción	31	60-85	35	98	30	20
Extracción hepática, %	>70	78-87	66	68	>70	90
Fijación a proteínas	95	95	48	>99	>98	90
Biodisponibilidad, %	<5	<5	17	10-35	12	75
Efecto de la comida sobre la biodisponibilidad	↑↑ 50 %	No	↓ 30 %	↓ 25-35 %	↓ 13 %	No
Excreción renal, %	30	13	60	6	2	10
Semivida en plasma (h)	2,5-3	1,9-3	0,8-3	0,5-2,3	11-30	20
Concentración de la inhibición del 50% de la actividad enzimática (nm)	2,7-11	18,1	55,1	17,9	15,2	12
Metabolitos con actividad hipolipemiante	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Rango de dosis (mg)	10-80	5-80	5-40	20-80	10-80	5-80
Dosis equipotentes (mg)	40	20	40	80	10	5-10

Modificado de Igel M, Sudhop T, Bergmann K. Eur J Pharmacol. 2001; 57: 357-64.

El uso de estatinas se ha asociado a la aparición de mialgias, calambres musculares, miopatía y, excepcionalmente, rabdomiólisis. Posiblemente, la miopatía por estatinas se deba a la inhibición de la isoprenilación antes descrita (v. fig. 55-3); el déficit de isoprenoides (farnesil-P y geranilgeranil-PP) provoca anomalías en la prenilación de proteínas que origina disfunción de las células musculares y apoptosis. Antes de iniciar su administración, deben valorarse los factores predisponentes a alteraciones musculares, como son la insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa o familiar de enfermedades musculares, abuso de alcohol o antecedente de afectación muscular por estatinas o fibratos. Es aconsejable medir los niveles de enzimas musculares antes de iniciar el tratamiento con estos preparados y periódicamente después. Debe suspenderse el fármaco en caso de elevación de la creatinfosfocinasa (CK, CPK) por encima de cinco veces los límites superiores de la normalidad. Puede ser aconsejable suspender temporalmente el tratamiento si existen síntomas musculares graves o persistentes, con elevaciones menores de CK que la señalada o aun en ausencia de cualquier elevación, y reintroducir el fármaco, si no se aprecia relación con este, a dosis menores. Los síntomas musculares asociados a la utilización de estatina suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

Interacciones. De las posibles interacciones con otros fármacos, las resinas suelen reducir la absorción de las estatinas, por lo que se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 4 h entre la administración de ambas. Los antiácidos (algeldrato e hidróxido magnésico) pueden disminuir la absorción de atorvastatina. Las estatina pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes. Pueden inducir aumento de las concentraciones de digoxina. En pacientes que han recibido un trasplante, la ciclosporina aumenta la semivida de las estatinas, no tanto por interferir en su metabolismo, sino en el proceso de excreción biliar; el aumento de estatinas en plasma aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Los inhibidores del CYP3A4 (ciclosporina, eritromicina, claritromicina, imidazoles, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, daptomicina, warfarina, acenocumarol, inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO], etinilestradiol, etc.) pueden aumentar los niveles de estatinas. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) no alteran la cinética de las estatinas. La asociación de estatinas con fibratos podría aumentar el riesgo de miopatías; el más frecuentemente asociado a esta reacción es el gemfibrozilo, porque interfiere la captación de la estatina por parte del hepatocito.

4. Aplicaciones terapéuticas

Reducen de manera constante las concentraciones plasmáticas del colesterol total y del colesterol LDL en proporción a la dosis utilizada (v. tabla 55-3). Los primeros efectos se aprecian ya en 1 semana, pero el máximo efecto tarda en aparecer entre 4 y 6 semanas, por las razones antes expuestas. Es menor y menos constante la reducción de los triglicéridos; pueden aumentar ligeramente el colesterol HDL. La acción hipocolesterolemiante puede ser incrementada mediante asociación con los otros fármacos que también la producen, ya que actúan por mecanismos distintos. En la elección del producto se considerarán diversos factores, incluido el precio de la reducción a un nivel diana de colesterol.

El conocimiento del impacto de la reducción del colesterol sérico por las estatinas es incontestable, al reducir la morbimortalidad cardiovascular, tanto en estudios de prevención primaria (pacientes con hipercolesterolemia sin síntomas de enfermedad coronaria), como en estudios de prevención secundaria (pacientes con hipercolesterolemia con enfermedad coronaria), o en estudios de regresión (de las lesiones ateroescleróticas en arterias coronarias y carótidas).

Son también eficaces para reducir la hipercolesterolemia secundaria asociada a diabetes, enfermedad renal, trasplante cardíaco e hipertensión. En la hipercolesterolemia familiar homozigótica, su eficacia es más variable, porque se aprecia carencia de receptores LDL; dosis muy altas de atorvastatina (80 mg/día) han conseguido reducir el colesterol hasta en un 30%, pero se necesitan otros métodos complementarios para conseguir un efecto suficiente.

C. Moduladores de la absorción del colesterol

1. Moléculas fijadoras de ácidos biliares

Las resinas **colestiramina y colestipol** y el **colesevelam** son polímeros catiónicos capaces de fijar productos cargados negativamente, como los ácidos y las sales biliares. Son insolubles y no se absorben en el tubo digestivo, por lo que, tras fijar las sales biliares, impiden que estas se reabsorban en el yeyuno y facilitan su eliminación. El **detraxtrán** o colextrán es un polisacárido que fija igualmente los ácidos biliares en el intestino.

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Al aumentar la eliminación de sales biliares, promueven el metabolismo del colesterol que debe compensar la pérdida diaria de sales biliares, y así descienden las concentraciones plasmáticas de colesterol a pesar de que aumenta su síntesis en el hígado e intestino. Descienden las LDL del plasma, y aumenta su catabolismo en los tejidos, quizá porque, al disponer las células de menos colesterol, aumente el número de receptores LDL (v. apartado I, A, 2). Disminuyen también los depósitos tisulares de colesterol (xantelasma, etc.). El descenso de LDL se acompaña, a veces, de un aumento inicial de VLDL y triglicéridos, sobre todo en pacientes con hipertrigliceridemia.

1.2. Reacciones adversas e interacciones

Aparte de la desagradable sensación organoléptica inicial de la colestiramina y colestipol, pueden producir flatulencia, náuseas, estreñimiento (que cede con algún laxante suave), a veces diarrea o esteatorrea. Pueden alterar la absorción intestinal de muchos compuestos, en parte, por su capacidad fijadora de compuestos ácidos (ácido fólico y fármacos, como anticoagulantes orales, digoxina, tiroxina y tiazidas, y, en parte, porque, al faltar las sales biliares, pueden entorpecer la absorción de compuestos lipídicos como las vitaminas liposolubles (A, D, K) y la digestión de las grasas. Se fijan también a las sales de hierro (v. cap. 4). A la vista de la interferencia en la absorción de otros productos, se debe administrar cualquier otra medicación al menos 1 h antes de la resina y dar suplementos vitamínicos por vía parenteral. Dosis de una o dos tomas al día son aceptables para muchos pacientes y pueden constituir la base de una asociación eficaz con otros fármacos, como las estatinas.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

a) *En las hipercolesterolemias.* Las resinas reducen el LDL-C de forma dependiente de la dosis, hasta un máximo del 25% con dosis altas que son difícilmente tolerables. Actualmente suelen combinarse en dosis más moderadas con estatinas, o con niacina, sumándose el efecto de ambos productos. La dosis diaria de colestiramina es de 20-25 g, en dos o tres tomas al día, preferiblemente con las comidas. Conviene empezar con dosis menores. La dosis máxima es de 32 g/día. La dosis diaria de colestipol es de 15 g, repartida en dos o tres tomas; la dosis máxima es de 30 g/día. El colesevelam reduce el LDL-C en un 18% a su dosis máxima; la dosis es de 3,75-4,75 g repartidos en 2-3 veces al día. El detraxtrán reduce el colesterol en un 20%; se emplea en dosis de 1-1,5 g, dos veces al día. El detaxtrán reduce el LDL-C en un 15-25%; la dosis es 2-3 g/24 h repartidos en dos tomas diarias.

b) *En enfermedad digestiva.* En algunas hepatopatías biliares, las sales biliares se acumulan en la piel y producen picor, que puede llagar a ser muy intenso. Las resinas reducen los depósitos hasta hacer desaparecer el picor o reducirlo de forma sustancial; su acción no es inmediata. Tras resecciones amplias de intestino delgado y ante la ausencia del sitio de reabsorción de las sales biliares, estas llegan en excesiva cantidad al colon, donde estimulan el peristaltismo y producen diarrea. Las resinas, al fijar las sales biliares, evitan la acción irritante.

2. Inhibición específica de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba

Es una 2-azetidinona (v. fig. 55-2) insoluble en agua y soluble en disolventes de las grasas que bloquea la absorción de colesterol en los enterocitos del yeyuno al inhibir el transportador NPC1L1. No inhibe la absorción de ácidos biliares ni grasas. Reduce la incorporación de colesterol a los quilomicrones y, al llegar menos colesterol al hígado, induce la síntesis de receptores de LDL, con el consiguiente aumento en la captación de colesterol sanguíneo en la manera ya descrita. Reduce el colesterol LDL entre el 15 y el 25%, dependiendo de la dosis. No inhibe la síntesis de colesterol en el hígado ni la esteroidogénesis, por lo que su eficacia se suma a la de las estatinas cuando se administra junto con ellas. No altera las concentraciones de vitaminas liposolubles A y D.

Después de su ingestión, se localiza en las microvellosidades intestinales, donde actúa. En el intestino delgado y en el hígado se conjuga con un glucurónido fenólico en un 80-90, que es farmacológicamente activo. Es segregado en la bilis al intestino y entra en la circulación enterohepática, lo que alarga la semivida de eliminación hasta aproximadamente 20 h. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y al glucurónido en un 88-92%.

Se administra en dosis de 10 mg cada 24 h. Puede administrarse conjuntamente con otros hipolipoproteinemiantes, sumándose las acciones; pero, en el caso de la colestiramina, reduce su concentración en un 50%, por lo que la administración ha de ir separada por un espacio de 2-4 h. Las reacciones adversas son leves e infrecuentes. Puede producir dolor abdominal y diarrea, cefalea y astenia. La administración simultánea de ezetimiba e inhibidores de la HMG-CoA reductasa no altera las concentraciones de estos; la administración de fibratos puede aumentar la concentración de ezetimiba, pero sin trascendencia clínica.

D. Ácido nicotínico (niacina)

Es una vitamina hidrosoluble (v. cap. 58), que, a dosis suprafisiológicas, posee efectos vasodilatadores y actúa sobre las lipoproteínas plasmáticas. Su empleo ha decaído ante la aparición de fármacos más eficaces y menos molestos. En España se administra en asociación con **laropiprant,** un antagonista del receptor de la prostaglandina D_2 posible responsable de la vasodilatación facial.

A dosis elevadas, el ácido nicotínico reduce los triglicéridos del plasma y el colesterol de las VLDL en el 40%, disminuye el colesterol de las LDL en el 20%, y eleva el colesterol y la apo A_1 de las HDL en el 20%.

El ácido nicotínico reduce la producción y la secreción hepáticas de VLDL y, por consiguiente, la producción de LDL. Inhibe la lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo, lo que reduce el transporte de ácidos grasos al hígado

y, por tanto, la síntesis de triglicéridos que pasan al plasma. Ello se debe a que en los adipocitos inhibe la producción de AMPc, porque estimula la vía de la G_i-adenilil ciclasa; de este modo reduce la actividad de la lipasa hormonosensible, la lipólisis de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos. Puede inhibir también una enzima clave en la síntesis de triglicéridos, la diacilglicerol aciltransferasa 2. Además, aumenta los niveles de HDL-C por disminuir el aclaramiento fraccional de la ApoA-1.

Presenta una buena absorción oral. El efecto biológico comienza a las 2 h y dura unas 4 h, seguido de rebote con aumento de ácidos grasos libres, por lo que debe administrarse de forma que el efecto permanezca constante. La $t_{1/2}$ plasmática es de unos 45 min. Se elimina por orina en forma libre y en forma metabolizada. Algunas de estas características son diferentes con los compuestos homólogos, ya que se retrasa la absorción y se alarga la vida.

Puesto que se requieren dosis altas y mantenidas, son frecuentes las reacciones adversas que obstaculizan el buen cumplimiento terapéutico. La más frecuente es la vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor por liberación de prostaglandinas, que se previene con ácido acetilsalicílico, 300 mg/día, o con el antagonista de PGD_2 laropiprant; se produce taquifilaxia a este efecto. Produce también prurito, erupciones cutáneas, sequedad de boca, pigmentación de la piel, náuseas y molestias gastrointestinales (dolor gástrico y diarrea), que disminuyen si se toma con alimento. Puede provocar alteraciones hepáticas con aumento de transaminasas y fosfatasas; este efecto es reversible y evitable si se aumenta la dosis paulatinamente (unos 2,5 g/mes). En ocasiones produce hiperglucemia y agravamiento de la diabetes e hiperuricemia de escasa trascendencia clínica, excepto en casos de gota. Está contraindicado si existe úlcera péptica, gota, diabetes o enfermedad hepática. En administración conjunta con estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, por lo que la dosis de estas deberá ser reducida.

La dosis del preparado ácido nicotínico-laropiprant es de 20 mg/día en una toma, durante el primer mes; en el segundo se puede aumentar a 40 mg/día.

E. Derivados del ácido fenoxiisobutírico: fibratos

El primero de la serie fue el **clofibrato,** éster etílico del ácido clorofenoxiisobutírico, que es hidrolizado por esterasas en cuanto se absorbe para liberar el ácido fíbrico activo. No está disponible en España. Compuestos de estructura análoga, pero diferentes de la del ácido fíbrico, son **bezafibrato, fenofibrato** y **gemfibrozilo** (v. fig. 55-2).

1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Reducen principalmente los triglicéridos del plasma, entre el 10 y el 40%, y en menor grado y de forma más inconstante, el colesterol. Esto se aprecia en el descenso de las VLDL, disminución menor o nula de las LDL (según el tipo de hiperlipoproteinemia) y, a veces, aumento de las HDL. Existen algunas diferencias entre ellos. El bezafibrato y el fenofibrato consiguen mayores reducciones de VLDL y LDL, y el bezafibrato y el gemfibrozilo mayores aumentos de HDL; los efectos de estos compuestos pueden ser más pronunciados que los del clofibrato.

Los fibratos se caracterizan por estimular el receptor activado por proliferador de peroxisomas α (PPAR-α), un receptor nuclear de tipo II que pertenece a la familia de los receptores de hormonas tiroideas, del ácido retinoico y de la vitamina D (v. cap. 3). La estimulación del PPAR-α consigue la regulación de genes de varias enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como son las VLDL, incrementando la hidrólisis de triglicéridos y el catabolismo de las VLDL. Pueden aumentar los niveles de HDL-C en alrededor del 10%.

Los fibratos estimulan el gen y la consiguiente actividad de la lipoproteinlipasa (v. apartado I, A, 2), que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL, incrementando así su catabolismo; inhibe la expresión del gen de la apo-CIII, una apoproteína que inhibe la hidrólisis de triglicéridos. Además, estimulan la expresión de los transportadores de ácidos grasos FATP y FAT y, por consiguiente, la captación de dichos ácidos grasos por parte del hepatocito; al mismo tiempo, incrementan la actividad de acil-CoA-sintetasa, que regula la esterificación intracelular de los ácidos grasos libres; dificulta, por lo tanto, su salida, y les permite ser utilizados en procesos catabólicos (β-oxidación) y anabólicos, y reduce su disponibilidad para la síntesis de triglicéridos. Por último, los activadores de peroxisomas estimulados por los fibratos reducen la producción de apo-B y VLDL. En consecuencia, se suman la menor producción de VLDL con el aumento del catabolismo en las partículas ricas en triglicéridos. La acción de los fibratos sobre el PPAR tiene una última consecuencia: aumentar en grado variable las concentraciones plasmáticas de HDL y sus principales constituyentes, las apo-AI y apo-AII.

2. Características farmacocinéticas

El clofibrato y el bezafibrato son profármacos que se hidrolizan por esterasas, originando, respectivamente, el ácido clofíbrico y el ácido fenofíbrico. La absorción de los productos activos por vía oral es buena, con alta biodisponibilidad (tabla 55-6). Destacan su intensa unión a proteínas y su capacidad para desplazar otros fármacos (p. ej., anticoagulantes orales). Aunque todos sufren cierto grado de metabolización hepática, son excretados por orina en forma activa en proporción diversa, suficiente para que sus semividas de eliminación aumenten si existe insuficiencia renal (v. tabla 55-6).

3. Reacciones adversas e interacciones

Las más corrientes son las molestias gastrointestinales (5%) y, en menor grado, urticaria, alopecia, fatiga, mialgias, cefalea, impotencia y anemia. Está comprobada su capacidad litogénica.

Aunque infrecuente, todos ellos pueden producir rabdomiólisis, más frecuente en pacientes con insuficiencia renal. El riesgo

Tabla 55-6 Características farmacocinéticas de los derivados del ácido fíbrico

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)	Unión a proteínas (%)	Eliminación urinaria (%)	Dosis (mg/día)
Bezafibrato	100	2	17	94-96	50	600
Clofibrato	>95	18-25 (ácido clofíbrico)	7-14	92-97	50	2.000
Fenofibrato		19-26 (ácido fenofíbrico)	61	99	¿30?	300-500
Gemfibrozilo	100	1,5	—	95	60	900-1.200

aumenta en caso de asociación con estatinas; el gemfibrozilo inhibe la glucuronil transferasa, que metaboliza a la mayoría de estatinas, aumentando así su concentración, lo que obliga a reducir la dosis de estatina; el cuadro es reversible. Pueden potenciar las acciones de los anticoagulantes orales y de las sulfonilureas.

4. Aplicaciones terapéuticas

Siempre como acción complementaria a la dieta, son particularmente útiles en las hiperlipoproteinemias de los tipos III y IV, y en ocasiones en las del tipo II. No son útiles en las hipertrigliceridemias que cursan con quilomicronemia primaria por déficit congénito de lipoproteinlipasa.

Las dosis son: bezafibrato, 600-800 mg/día, o una o dos tomas diarias de la forma retardada; binifibrato, 600 mg tres veces al día, o 550 mg de la forma retardada en una sola toma; clofibrato, 1,5-2 g/día en una o dos tomas; fenofibrato 300 a 400 mg/día en tres tomas o 145 o 160 mg/día en una sola toma de las preparaciones modificadas; y gemfibrozilo, 600 a 1.800 mg/día. El bezafibrato y el gemfibrocilo parece que son más eficaces si se toman después de la cena.

F. Recomendaciones terapéuticas

1. Abordaje terapéutico

La acción inicial consiste en excluir y tratar todas las posibles causas de hiperlipemia secundaria, antes señaladas. Una vez corregidas, la acción terapéutica consiste, primero, en la intervención dietética, y si esta resulta insuficiente o es previsible que lo sea, en la incorporación de fármacos. Esta intervención ha de hacerse en función de las concentraciones de lípidos y de la existencia o no de otros factores que han sido definidos como de riesgo cardiovascular. Los objetivos definidos por el *National Cholesterol Education Program (Adult Treatmant Panel III)* de Estados Unidos (NCEP), la *European Atherosclerosis Society* y el Consenso Español se basan en la definición de cifras permisibles de colesterol LDL, tanto para la intervención en forma de dieta como para la administración de fármacos (tabla 55-7). El programa recomienda restar un factor de riesgo en el establecimiento del objetivo si el colesterol HDL es superior a 60 mg/dL. Considera también que la presencia de ateroesclerosis periférica o la diabetes mellitus es equivalente a la de cardiopatía isquémica establecida. Y recomienda la utilización de tratamiento farmacológico cuando se considera que el riesgo de presentar cardiopatía isquémica sea mayor del 20% a los 10 años, de acuerdo con los datos del estudio de Framingham.

El tratamiento debe incorporar *cambios terapéuticos en el estilo de vida*, incluyendo cambios en la dieta. El ajuste de la dieta ha de hacerse de acuerdo con patrones establecidos en el consumo diario de grasas, su riqueza en ácidos grasos saturados y ácidos grasos *trans*, colesterol y calorías totales. La acción ha de estar dirigida a obtener y mantener el peso normal de acuerdo con el sexo y la edad y talla del paciente, y la presencia de otros factores de riesgo. Por ello, todo tratamiento se debe iniciar estableciendo un régimen dietético apropiado, que debe prolongarse al menos durante 3 meses, pero puede variar según la intensidad de la hipercolesterolemia. Concentraciones de colesterol superiores a los 400 mg/100 mL son poco susceptibles de mejorar con dieta sola, por lo que deberán añadirse fármacos sin más demora. Debe iniciarse tratamiento farmacológico cuando se estime que los cambios terapéuticos en el estilo de vida no van a ser suficientes para bajar las concentraciones de colesterol total o colesterol LDL a los niveles deseados.

El tratamiento dietético se basa, en esencia, en tres premisas fundamentales: *a)* reducir la ingestión de colesterol a <300 mg/día, salvo en el caso de hipertrigliceridemias puras; para ello es bueno recordar que una yema de huevo tiene alrededor de 250 mg de colesterol y que una taza de leche normal tiene 32 mg; *b)* reducir la ingesta de grasa saturada a menos del 7% del total de calorías totales diarias, y *c)* elevar por encima de 1 la relación entre ácidos grasos no saturados y saturados. Una restricción dietética más exigente es poco práctica, porque la comida pierde su atractivo y, a la larga, se abandona. Solo en casos especiales debería reducirse más la ingesta de grasa: 200 mg/día de colesterol y menos de 25% de calorías como grasa, de las cuales menos del 7% saturada. En algún caso deberían añadirse, además, esteroles o estanoles vegetales.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la extraordinaria utilidad que tiene la reducción de las concentraciones séricas de colesterol para evitar la progresión o inducir regresión de las lesiones ateroescleróticas coronarias, carotídeas, etc. La disponibilidad de fármacos eficaces, con niveles muy aceptables de tolerabilidad, que pueden ser administrados de forma prolongada sin excesivos riesgos, como es el caso de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, ha permitido establecer su indiscutible papel como elementos terapéuticos en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Tabla 55-7 Criterios y objetivos del tratamiento farmacológico

1. Pacientes con riesgo alto/muy alto de accidente cardíaco a 10 años: ≥20 %.
Enfermedad coronaria más uno de estos factores: – EC u otra enfermedad vascular – Diabetes mellitus tipo 2 – Más de 65 años con más de un factor de riesgo – Síndrome metabólico *Acción terapéutica*: ETV. Objetivo terapéutico: tratamiento farmacológico para reducir LDL-C por debajo de 100 mg/dL, o por debajo de 70 mg/dL si el riesgo es muy alto.
2. Pacientes con riesgo moderadamente alto de accidente cardíaco a 10 años: 10-20%.
Acción terapéutica: ETV. Objetivo terapéutico: tratamiento farmacológico para reducir LDL-C por debajo de 130 mg/dL, o incluso por debajo de 100 mg/dL.
3. Pacientes con riesgo moderado de accidente cardíaco a 10 años: <10%
Presentan dos o más factores de riesgo. *Acción terapéutica*: ETV. Objetivo terapéutico: tratamiento farmacológico para reducir LDL-C por debajo de 130 mg/dL.
4. Pacientes con riesgo bajo de accidente cardíaco a 10 años: <1%.
Presentan todas estas condiciones: – No es fumador – Colesterol total < 200 mg/dL, HDL-C > 40 mg/dL – Sin diabetes mellitus – Sin sobrepeso – Sin historia familiar *Acción terapéutica*: ETV. Objetivo terapéutico: tratamiento farmacológico para mantener LDL-C por debajo de 160 mg/dL.

EC: enfermedad coronaria; ETV: estilo terapéutico de vida.

Su uso actual, basado en pruebas clínicas objetivas, se encuentra plenamente justificado.

En función del resultado final, los fármacos se pueden administrar de acuerdo con el esquema propuesto en la tabla 55-7.

2. Combinaciones de fármacos y nuevas perspectivas

Cuando las concentraciones de colesterol son elevadas (p. ej., colesterol LDL > 200 mg/dL), es preferible asociar dos fármacos hipocolesterolemiantes que actúen por mecanismos diferentes, en lugar de administrar dosis altas de uno solo, con el fin de aumentar la eficacia y disminuir el riesgo. Es útil la asociación de un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa con ezetimiba o con una resina y, si esta no es tolerada, con niacina. En casos graves que presentan concentraciones de colesterol LDL superiores a 250-300 mg/dL, será necesaria la combinación de tres y hasta cuatro productos, según la tolerancia. Debe controlarse especialmente la asociación de fibratos con inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, porque se puede potenciar la aparición de miopatías. En este caso debe considerarse como alternativa la utilización de ácidos grasos ω-3.

Si hay un gran aumento de triglicéridos y colesterol, no bastará la administración única de un derivado fíbrico, sino que será necesario asociarlo a un hipocolesterolemiante, como las estatinas, si bien las resinas o la niacina también son eficaces y no elevan el riesgo de miopatías.

Es de destacar el desarrollo de un nuevo abordaje terapéutico dirigido específicamente a *elevar las concentraciones de colesterol HDL y reducir las de colesterol LDL*. Se sabe que las personas que muestran una reducción genética de la actividad de la proteína que transfiere éster de colesterilo (CETP), una glucoproteína hidrofóbica que es sintetizada en el hígado y circula unida principalmente a HDL en el plasma, presentan un aumento del colesterol HDL en el plasma. La CETP promueve la redistribución de los ésteres de colesterilo, triglicéridos y fosfolípidos de una partícula lipoproteica a otra. Su efecto global es la transferencia neta de ésteres de colesterilo de las HDL a las partículas aterogénicas ricas en apo-B (LDL y VLDL). La inhibición de la CETP provoca aumento del colesterol HDL y descenso del colesterol LDL. El primer inhibidor fue el torcetrapib, pero su estudio fue suspendido al comprobar un incremento de morbimortalidad cardiovascular, quizá como consecuencia del desarrollo de hipertensión arterial y otros efectos no relacionados con su acción inhibidora. Tres nuevos inhibidores de la CETP están siendo estudiados: **anacetrapib, evacetrapib** y **dalcetrapib** que no modifican la presión arterial ni aumentan la aldosterona. El estudio con dalcetrapib ha sido suspendido porque, a pesar de su capacidad de aumentar el colesterol HDL y reducir el VLDL (aunque en menor grado que los otros dos) y disminuir la placa aterogénica, no mejoró los objetivos clínicos fundamentales: muerte por accidentes cardiovasculares, angina inestable, etc. Se desconocen todavía los resultados de los ensayos clínicos en gran escala del anacetrapib y evacetrapib.

II. Control de la obesidad

1. Planteamiento del problema

La obesidad es considerada como una condición crónica que contribuye a la morbimortalidad de enfermedades como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes no dependiente de insulina, las hipertrigliceridemias, la insuficiencia respiratoria, etc. Además, restringe la actividad física en tal grado que interfiere la realización del ejercicio mínimamente recomendable. No es de desdeñar, tampoco, el problema psicológico que puede plantear en personas pendientes de su propia imagen, sobre todo en una sociedad que prima estéticamente la delgadez. Las modificaciones surgidas en los hábitos dietéticos y la masiva presencia de incentivos de comida muy apetitosa y rica en componentes energéticos han provocado la aparición de una pandemia marcada por la obesidad. En el otro extremo, complejos trastornos de carácter psicológico condicionan la aparición del rechazo permanente y peligroso que constituye la anorexia.

Se acepta que una persona tiene sobrepeso cuando su índice de masa corporal (IMC, en inglés BMI) es ≥25, y que es obeso cuando su IMC es ≥30. El IMC se calcula dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla expresado en metros. Según la Organización Mundial de la Salud, las personas con obesidad clase I (IMC entre 30 y 34,9) tienen un incremento moderado del riesgo de salud, las de clase II (IMC entre 35 y 39,9) tienen un incremento grave, y las de clase III (IMC ≥ 40) un incremento muy grave.

La obesidad, por definición, es el resultado de un desequilibrio por el que la ingesta calórica excede a las necesidades energéticas. Curiosamente, el organismo dispone de adaptaciones homeostáticas que son mucho más poderosas para perder peso mediante la restricción calórica voluntaria, es decir, existen firmes mecanismos biológicos que protegen contra el aumento de peso; y aunque son muchas las variables ambientales que influyen sobre la iniciación de la comida, la percepción de saciedad es un proceso mucho más determinado biológicamente y predecible, desencadenado por la distensión gástrica, la liberación de mediadores intestinales y el aumento de la concentración plasmática de hormonas. Estas señales de saciedad alcanzan directamente el hipotálamo o lo hacen a través de las aferencias vagales que sinaptan en el núcleo del tracto solitario (NTS), donde confluyen sensaciones viscerales, gustativas y de saciedad.

2. Control de la ingesta y de la saciedad

En los mecanismos que controlan la ingesta y de la saciedad es imprescindible distinguir dos componentes: el *homeostático*, con todos sus procesos que actúan de manera autónoma, y el *hedónico*, con sus sistemas de premio y de satisfacción. Existe una interacción funcional entre las vías reguladoras de cada uno de esos componentes. La cuestión está en conocer cuándo y de qué manera aparece un cambio en el equilibrio entre ambos, de modo que, de comer para satisfacer una necesidad biológica, se pasa a satisfacer —y cada vez con menos límites, en un ambiente claramente «obesígeno»— el placer y el premio que proporciona la comida. Si no se tiene en cuenta esta interacción, será difícil encontrar un remedio exclusivamente farmacológico a la obesidad.

El equilibrio entre ambos sistemas está coordinado en el SNC, en donde se reciben señales que provienen de: *a)* receptores situados en el tubo digestivo y cambios metabólicos, *b)* receptores situados en el propio SNC, especialmente en el tronco cerebral, que detecta niveles circulantes de nutrientes, sus metabolitos y otros factores periféricos, y *c)* sustancias como la glucosa y precursores de neurotransmisores que atraviesan la barrera hematoencefálica y alteran la actividad neuroquímica del SNC. En la tabla 55-8 se resumen los elementos y sistemas que, desde la periferia o desde el propio SNC, influyen de forma episódica o tónica sobre los mecanismos relacionados con la saciedad y la ingesta.

Dentro del SNC reciben estas señales y operan coordinadamente varios grupos neuronales (fig. 55-4): el complejo formado por el núcleo del tracto solitario y el área postrema, los núcleos hipotalámicos,

Tabla 55-8 Sistemas periféricos y centrales implicados en la expresión del apetito

	Periférico		
	Episódico	Tónico	Central
Orexígenos	Grelina	Progesterona	Neuropéptido Y Orexinas (A y B) β-endorfina Dinorfina Endocannabinoides Hormona concentradora de melanina Péptido relacionado con agouti (AgRP) Galanina
Anorexígenos	Colecistocinina Enterostatina Péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) Péptido YY Amilina Oxintomodulina Polipéptido pancreático Obestatina	Leptina Estrógenos	5-HT Noradrenalina Dopamina Melanocortinas Transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART)

y los núcleos del sistema límbico. *a)* El *complejo del tracto solitario y área postrema* (NTS/AP) recibe abundantes aferencias provenientes de receptores situados en las terminaciones sensoriales vagales que recogen información del tubo digestivo, tanto mecánica como química, y es también activado o inhibido por receptores situados en las propias neuronas que corresponden a algunas de las sustancias señaladas en la tabla 55-8. *b)* Los *núcleos hipotalámicos* desempeñan un papel central en el control del hambre y la saciedad. Destacan los siguientes núcleos: arqueado, paraventricular, hipotalámico dorsomedial, área hipotalámica lateral e hipotalámico ventromedial. El arqueado contiene neuronas que sintetizan neuropéptidos orexígenos (NPY y AGRP) y anorexígenos (POMC y transcrito regulado por cocaína-anfetamina

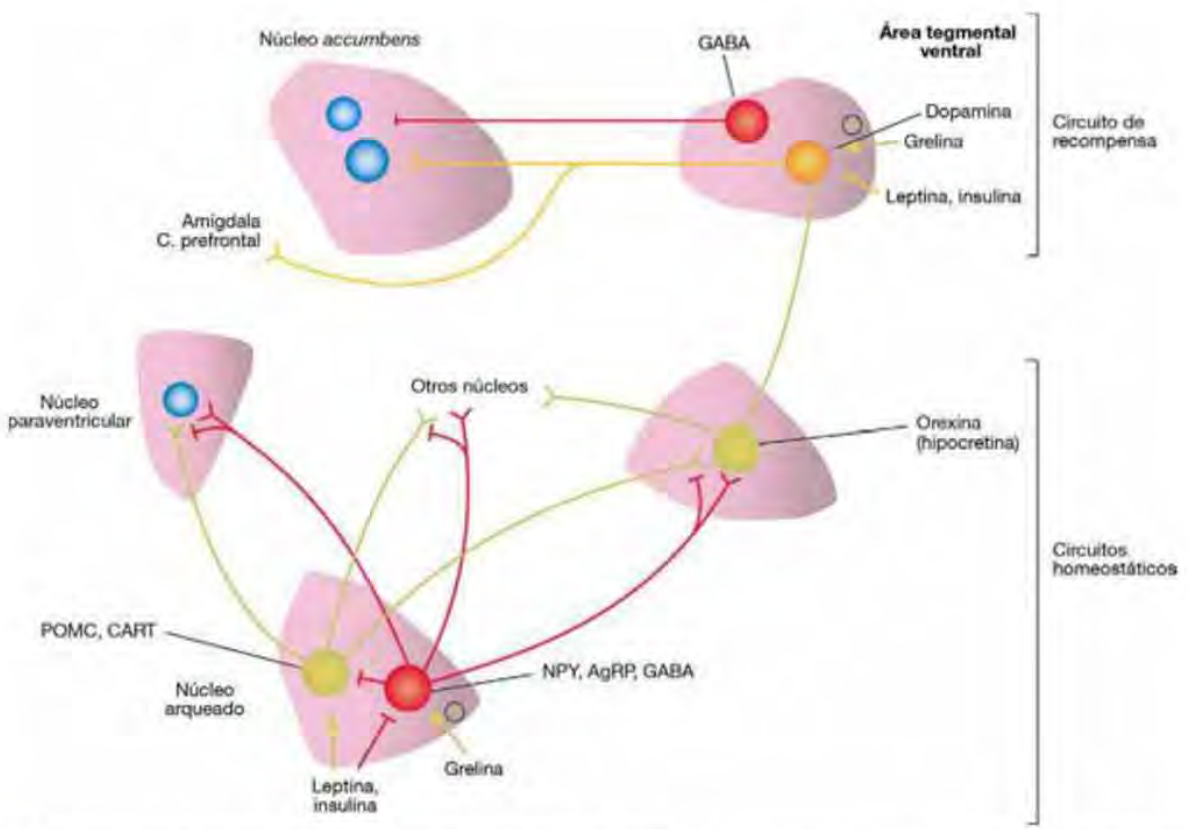


Figura 55-4 Neurocircuitos hipotalámicos y mecanismos de transducción de señales en la homeostasis energética y en los sistemas de recompensa.

[CART]), y está relacionado con los demás grupos hipotalámicos y con el sistema NTS/AP. El núcleo paraventricular, cuya lesión produce hiperfagia, integra señales provenientes de muchas vías neuronales: las neuronas NPY/AGRP y POMC/CART del arqueado, las neuronas que contienen orexinas en el área hipotalámica lateral, y conecta con el sistema NTS/AP. *c)* En las *áreas límbicas* destacan, especialmente, la amígdala, el área tegmental ventral y el núcleo *accumbens*, en donde se procesan los estímulos que más tienen que ver con el componente hedónico: la motivación y la satisfacción o placer que proporciona la comida, en especial los alimentos más apetitosos. Es ahí donde actúan los sistemas de la dopamina, serotonina, opioides, cannabinoides, acetilcolina y GABA. El núcleo *accumbens* mantiene estrecha relación con el área hipotalámica lateral.

3. Consecuencias

Ante la riqueza de estructuras y de sistemas metabólicos y neuroquímicos que han estado implicados hasta llegar y establecer una determinada situación metabólica en una persona concreta, se comprende la dificultad intrínseca que existe para restaurar el control y equilibrio energético una vez iniciada la curva de aumento de peso. Cuando el paciente acude al médico a causa de su obesidad, o este advierte la necesidad de adelgazar para reducir riesgos, los hábitos personales y ambientales en materia de alimentación y ejercicio físico ya están establecidos. Reducir en estos casos la ingestión de alimentos representa un durísimo esfuerzo para el paciente, que se ve privado de uno de sus placeres más gratificantes (como comer, y en particular determinados ingredientes: salsas, pan y dulces) para conseguir, en ocasiones, resultados cuantitativos escasos. Es ahí donde se ve el papel esencial de lo que hemos llamado control hedónico del apetito.

Hasta el momento, las diversas propuestas de fármacos anorexiantes para reducir el apetito y controlar la conducta de ingesta han fracasado. En ocasiones porque su efecto era limitado en intensidad o en duración del efecto. En otras, porque los efectos adversos impedían su utilización. (El lector interesado puede consultar ediciones anteriores de este tratado.)

4. Dieta

Como se ha indicado, el único modo de tratar la obesidad es reducir la ingestión de calorías por debajo de las cantidades consumidas. Es preferible suministrar una dieta equilibrada y compuesta por alimentos familiares al paciente que hacer uso de dietas especiales ricas en fibra y proteínas o muy bajas en calorías o carentes de ciertos principios esenciales. En general, deben ingerirse al día 1.000 calorías menos (o al menos unas 600) de las que se gastan, lo que representa unas 1.500 para el hombre y unas 1.000 para la mujer. Para evitar desequilibrios, deben contener el 40% de carbohidratos, el 25-30% de proteínas y el 30-35% de grasa. La prescripción de dietas hipocalóricas puede inducir déficits de determinados micronutrientes, vitaminas, etc., lo que puede indicar su uso.

Indudablemente, esto requiere cambiar los hábitos alimentarios de la persona, con todo lo que ello puede implicar dentro de su sistema de valores, mecanismos de compensación y defensa, rutinas, etc. Por ello, el apoyo psicológico debe ser grande si no se quiere fracasar inevitablemente.

5. Fármacos antiobesidad

Para tratar la obesidad, los fármacos más comúnmente utilizados fueron los que facilitaban la sensación de saciedad: los **fármacos anorexiantes.** Su estructura derivaba de la propia de la anfetamina, teniendo la mayoría el núcleo de fenetilamina (anfetaminas, dietilpropión, fenfluramina y dexfenfluramina, fentermina, mazindol y fenfoprorex). Su acción era preferentemente central, por incremento en grado variable, según el producto, de la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica. El número de reacciones adversas provocadas por estos fármacos, de naturaleza psicológica (dependencia; v. cap. 33) y cardiovascular, obligó a retirar estos productos del mercado. Se han descartado también la sibutramina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina) y el rimonabant (antagonista de los receptores cannabinoides CB_1) por sus reacciones adversas.

5.1. Orlistat

Es un derivado de la lipstatina (tetrahidrolipstatina), producto natural de *Streptomyces toxitrycine*, que presenta una estructura ligeramente similar a la de los ácidos grasos (fig. 55-5). Por esta similitud forma un enlace covalente con el residuo serina de las lipasas, compitiendo por ellas con los ácidos grasos de los triglicéridos. Para que la grasa de la dieta (triglicéridos) pueda absorberse, ha de ser hidrolizada por las lipasas gástricas y pancreáticas, que los convierten en ácidos grasos libres y monoacilgliceroles. Una vez incorporados en las micelas fosfolipídicas de la bilis, los monómeros de grasa se absorben en el tubo digestivo y entran en la circulación como quilomicrones. El orlistat inhibe las lipasas y limita la hidrólisis, con lo que disminuye en un 30% la absorción de grasa ingerida, favoreciendo su expulsión por las heces. No inhibe las hidrolasas, por lo que no altera la absorción de aminoácidos ni de carbohidratos. Al no absorberse, tampoco modifica la actividad de las lipasas hepáticas ni la lipoproteinlipasa. Aumenta la eliminación fecal de colesterol, tanto dietario como biliar, pero no altera la absorción del colesterol libre ni la de los fosfolípidos.

El orlistat es absorbido en muy escasa cantidad. La fracción que puede ser absorbida no permite detectarlo en plasma. *In vitro* se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas. Es probable que orlistat sea metabolizado por la pared intestinal. Se elimina por las heces en un 97%.

Debe ser ingerido durante o hasta 1 h después de las comidas; si estas contienen una cierta cantidad de grasas, la fracción de estas no absorbida aparecerá en las heces. Puede producir heces oleosas o manchado oleoso, exceso de defecación o urgencia fecal o flatulencia. Estas manifestaciones suelen atenuarse con el uso prolongado, sobre todo si se siguen las recomendaciones respecto a la ingestión de grasas que deben distribuirse entre las distintas tomas alimentarias. No suele producir interacciones farmacógenas, pero podría alterar la absorción de vitaminas liposolubles, si bien en ensayos clínicos las concentraciones permanecieron dentro de límites considerados normales.

La dosis diaria es de 120 mg, tres veces al día. Si se omite una comida o esta no tiene grasa, se omite también el orlistat. Con esta dosis consigue una reducción significativa de peso a lo largo de varios

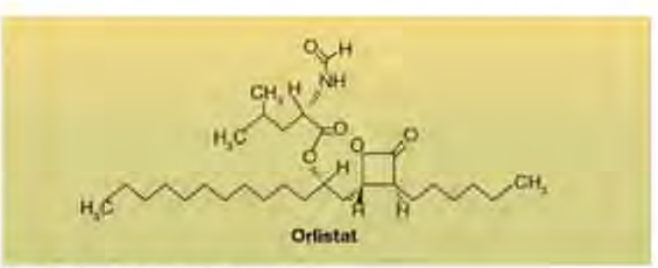


Figura 55-5 Estructura del Orlistat.

meses. En conjunción con dieta hipocalórica, el orlistat produce una reducción del peso del 7 al 10%; mejora también el perfil lipídico, con reducción del colesterol total y colesterol LDL.

5.2. Estrategias actuales

Se ha creado conciencia de la complejidad intrínseca con que se expresan los procesos que controlan el apetito y la saciedad, por una parte, y los mecanismos que fundamentan la conducta orientada a satisfacer el placer de un alimento particularmente apetitoso aun cuando no haya propiamente apetito. Por eso es necesario distinguir entre: *a)* el hambre y el apetito, es decir, el impulso que nos lleva a consumir y que nos inicia y mantiene en la conducta de comer; *b)* la sensación de irse satisfaciendo y saciando durante la comida, que nos lleva a irla terminando; *c)* la sensación de saciedad, plenitud o hartazgo, que hace que rechacemos la ingesta durante horas, y *d)* el deseo de ingerir determinados alimentos aun cuando no sintamos hambre e incluso nos sintamos saciados, motivados por su visión, su olor, sus recuerdos, lo apetitoso de su gusto, los hábitos contraídos, es decir, la respuesta hedónica al estímulo-comida (aspectos decididamente decisivos y utilizados por la publicidad que ofrece cada vez más comida, más apetitosa, más fácilmente disponible). Se van conociendo mejor las diferencias en el comer entre las personas delgadas y obesas: ansiedad ante la comida y en el modo de comer, tendencia hacia determinados alimentos, momento de aparición, intensidad y duración de la saciedad. Al margen de factores étnicos, ambientales y educativos, existen indudables factores genéticos que condicionan o favorecen determinadas conductas en relación con la ingesta. La propia obesidad reduce la influencia de las señales que normalmente operan como factores de saciedad, autorreforzando, de ese modo, el mantenimiento de una ingesta excesiva.

Las actuales estrategias van dirigidas a modificar la actividad de los sistemas implicados en los mecanismos que regulan en mayor o menor grado estos procesos, atendiendo a los elementos identificados hasta ahora y expuestos en la tabla 55-8.

Sustancias de acción periférica. La administración de **GLP-1 y análogos** suyos ha reducido el peso en obesos. Puesto que es rápidamente inactivado por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), se ha probado la acción de la **exendina-4,** un agonista natural GLP-1 que resiste la acción de la DPP4, y de sus análogos sintéticos **exenatida** y **liraglutida,** que en el tratamiento de la diabetes han mostrado su capacidad para perder peso. Están en estudio otros análogos de GLP-1 (p. ej., la **oxintomodulina**) y de inhibidores de la DPP4. El **PYY_{3-36},** una de las formas endógenas del péptido YY liberado en el intestino al final de la comida y capaz de reducir el vaciamiento del estómago, es capaz de reducir el peso tanto en obesos como en delgados. Análogos de la hormona pancreática **amilina,** la **pramlintida** y la **davalintida,** utilizadas en el tratamiento de la diabetes, reducen la ingesta calórica y el peso de manera importante. Dada la acción anorexígena de la leptina, producida en el tejido adiposo como compuesto que inhibe la ingesta y refuerza la saciedad, se está ensayando la asociación de pramlintida con **metreleptina** (leptina humana recombinante), con buenos resultados iniciales.

Sustancias de acción central. Su utilización se basa en la capacidad de actuar positiva o negativamente sobre los sistemas endógenos presentes en los circuitos que relacionan los diversos núcleos señalados en la figura 55-4; y esto es más de tener en cuenta si se recuerda la influencia poderosa de los circuitos de satisfacción y recompensa que tanto influyen en la conducta alimenticia. Por desgracia, los antecedentes de la utilización de fármacos de acción central para reducir la ingesta no son nada esperanzadores, bien por su eficacia relativamente escasa o por las reacciones adversas que producen.

La estrategia actual se basa en conseguir fármacos de acción más selectiva, y de forma creciente, en evaluar la acción de combinaciones de fármacos que, por un lado, reducen la dosis de cada uno y su posible toxicidad, y por otro, al actuar por mecanismos y sobre sistemas diferentes, pueden conseguir una acción más global y completa.

La influencia del sistema serotonérgico se conoce desde hace tiempo: la d-fenfluramina, que facilita la liberación de serotonina, y la sibutramina, que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, han mostrado eficacia, aunque fueron retiradas por sus efectos adversos. La atención se centra actualmente en los agonistas selectivos de receptores $5\text{-}HT_{2C}$, como es el caso de la **lorcaserina,** cuyo estudio clínico y perfil psicológico se encuentran en fase avanzada. Otro inhibidor de la recaptación monoaminérgica, la **tesofensina,** está siendo igualmente estudiado.

En cuanto a los neuropéptidos centrales, se ensayan productos potencialmente activos que antagonizan el receptor NPY Y5, como es el caso del **velneperit.** Se insiste en la posibilidad de antagonizar la acción hedónica mediante antagonistas opioides, como la **naltrexona** y **naloxona;** por ejemplo, se sigue estudiando la eficacia clínica de estos compuestos y de la asociación naltrexona-bupropión. Es posible que el antagonismo opioide y el aumento de actividad serotonérgica y dopaminérgica (caso del bupropión) favorezcan la liberación central de las anorexígenas melanocortinas, en especial la α-MSH. La investigación en el campo de los cannabinoides quedó interrumpida tras el fracaso del antagonista rimonabant.

Por último, dada la reducción de peso que producen los antiepilépticos **topiramato** y **zonisamida,** y tratando de evitar los efectos adversos en monoterapia, se está estudiando su utilización en combinación con otros anorexiantes, por ejemplo, topiramato-fentermina, bupropión-zonisamida.

BIBLIOGRAFÍA

Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. Expert Opin Drug Saf 2011;10:373-87.

Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein, a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:160-7.

Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Brinton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. New York: McGraw Hill; 2011.

Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Eng J Med 2007;357:2371-9.

Caro JE, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes 1996;45:1455-62.

Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: Implications for therapeutic selection. Rev Am J Med 2001;111:390-400.

Goldberg AS, Hegele RA. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors for dyslipidemia: focus on dalcetrapib. Drug Design Develop Therap 2012;6:251-9.

Halford JC, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkham TC, Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. Nat Rev Endocrinol 2010;6:255-69.

Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JCG. CNS regulation of appetite. Neuropharmacology 2012;63:3-17.

Hvizdos KM, Markham A. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. Drugs 1999;58:743-60.

Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. Clin Pharmacokinet 1997;32:403-25.

Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:89-118.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006;443:289-95.

Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behaviour? Trends Neurosci 2007;30:375-81.

Schoonjans C, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta 1996;1302:93-109.

Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis 1994;6:62-102.

Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. Drugs. 2002;62: 2333-47.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Final Report. Circulation. 2002; 106: 3143-420.

Capítulo 56

Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación

J. González-Macías

I. Calcio

1. El calcio en el organismo

El calcio y el fósforo son, por una parte, constituyentes esenciales del esqueleto y, por la otra, elementos que protagonizan funciones esenciales de la vida de todas las células del organismo. Como constituyentes del esqueleto, forman un compartimiento de gran extensión y peso: el 98% de 1-1,5 kg del calcio total del organismo y el 85% de 1 kg de fósforo se encuentran en el hueso en forma de cristales parecidos a la hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$].

Junto con esta masa de elevada magnitud y de constante recambio, se encuentra la fracción de calcio y fósforo que participa en delicadas funciones de la vida celular. En efecto, el calcio iónico (Ca^{2+}), como se ha mencionado en muchos capítulos de esta obra, regula la transmisión nerviosa, interviene en la contracción de las fibras musculares lisas o estriadas, regula el movimiento de organelas intracelulares, participa en fenómenos de liberación de mediadores, en la coagulación y, como segundo mensajero, en la activación de múltiples reacciones enzimáticas (v. cap. 3, apartado II, A, 2.2). El fósforo, mediante su incorporación como fosfato, participa en elementos de trascendental importancia: ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimáticas, nucleótidos cíclicos y elementos que almacenan energía.

2. Mecanismos de regulación homeostática

2.1. Regulación de la calcemia

El calcio en el plasma está mantenido a una concentración constante de 5 mEq/L (2,5 mM o 10 mg/100 mL). El mecanismo de regulación de la calcemia dispone de dos hormonas fundamentales: la **hormona paratiroidea** o parathormona (PTH), y los metabolitos activos de la **vitamina D_3** (principalmente, aunque no exclusivamente, el 1α,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(OH)_2D_3$] o calcitriol). Su efecto es hipercalcemiante. Una tercera hormona con efectos potenciales hipocalcemiantes es la **calcitonina**, cuya trascendencia fisiológica desconocemos (fig. 56-1).

La PTH actúa estimulando los osteoclastos, y la calcitonina, inhibiéndolos. La actuación de esta última es directa, ya que los osteoclastos poseen receptores para ella; la de la PTH es indirecta, a través de células de estirpe osteoblástica. En efecto, dichas células, y muy en particular los osteocitos, producen una proteína (denominada RANKL o ligando del RANK) que se une a un receptor de los osteoclastos (RANK), con lo que estos se activan. Células de esta misma estirpe segregan una proteína denominada *osteoprotegerina* (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo su acción sobre el RANK. Pues bien, la PTH estimula la producción de RANKL y disminuye la de OPG, con lo que activa la acción osteorresortiva de los osteoclastos, determinando el paso de calcio del hueso a la sangre. Este efecto hipercalcemiante tiene lugar horas después de administrar la hormona, y se puede ver precedido de otro previo a la activación osteoclástica, cuyo mecanismo no se conoce bien.

La PTH aumenta, además, la calcemia de forma indirecta a través del $1,25(OH)_2D_3$, cuya síntesis en el túbulo renal distal estimula, ya que este metabolito favorece la absorción intestinal de calcio.

Otro mecanismo por el que la PTH regula indirectamente la calcemia es su efecto fosfatúrico, en virtud del cual disminuye la fosfatemia. El fosfato de la sangre tiende a unirse al calcio para formar fosfato cálcico, que precipita en los tejidos, retirando calcio de la sangre y disminuyendo, por tanto, la calcemia. La disminución de la fosfatemia por la PTH evita que salga de la sangre el calcio que la hormona introduce en ella por los otros mecanismos.

2.2. Regulación de la fosfatemia

Además del efecto fosfatúrico de la PTH y de que el $1,25(OH)_2D_3$ aumenta la absorción intestinal de fosfato, probablemente el factor más importante en la regulación de la fosfatemia es el *factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF23)*, una fosfatonina producida por los osteoblastos y los osteocitos que actúa en el riñón. Su acción consiste en: *a)* reducir la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, y *b)* reducir la síntesis renal de $1,25(OH)_2D_3$ y facilitar su inactivación, con lo que disminuye la absorción de Ca y P en el intestino. Es biológicamente llamativo el hecho de que las células que se encuentran en el seno del hueso produzcan una sustancia que regula su mineralización. El FGF23 actúa sobre un complejo binario formado por un receptor (FGFR) y el correceptor klotho, este segundo presente solo en algunos tejidos (riñón, paratiroides). En la síntesis de FGF23 intervienen otras proteínas formadas por el propio osteocito (PHEX, MEPE, DMP1), cuya trascendencia funcional es objeto de intenso estudio (las dos últimas están relacionadas con la mineralización).

3. Cinética del calcio y del fosfato

El calcio y el fosfato penetran en el organismo a partir de la dieta, por el tubo digestivo, absorbiéndose el 30% del calcio y el 70-90% del fosfato. El calcio lo hace en el duodeno y yeyuno, y el fosfato en el yeyuno, ambos por sendos transportes especiales dependientes del $1,25(OH)_2D_3$. La absorción del calcio puede ser interferida por diversas sustancias que forman complejos insolubles (oxalatos, fitatos). La absorción del fosfato es bloqueada por sustancias que forman sales: el aluminio y el propio calcio. Procesos patológicos digestivos (resecciones quirúrgicas —hoy frecuentes en la cirugía bariátrica, para el tratamiento de la obesidad mórbida— y cuadros de malabsorción) interfieren también en la absorción de estos iones.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

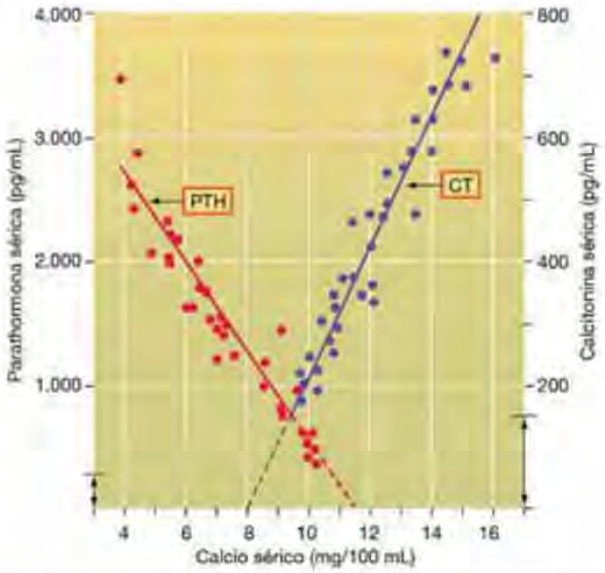


Figura 56-1 Influencia del calcio plasmático total sobre la secreción de parathormona (PTH) y calcitonina (CT).

La eliminación es por el riñón y, en condiciones normales, equilibra la absorción. Se realiza por filtración, pero el 95% del calcio filtrado y el 85% del fosfato son reabsorbidos en el túbulo. Dos tercios del calcio filtrado lo hacen en el túbulo contorneado proximal, el 20-25% en el asa de Henle y el 10% en el túbulo distal. También el fosfato es reabsorbido principalmente en el túbulo proximal y, en menor grado, en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector. Como ya se ha dicho, la excreción renal de calcio y fosfato están reguladas por la PTH y el FGF23.

La insuficiencia renal altera profundamente el proceso de eliminación, con importantes repercusiones sobre el metabolismo óseo. Los diuréticos modifican la eliminación de calcio; las tiazidas favorecen la reabsorción de calcio, mientras que los diuréticos de asa estimulan su eliminación (v. cap. 47).

4. Preparados farmacéuticos de calcio y modo de utilización

Existen diversas sales de calcio, que pueden administrarse por vía oral o i.v. Por vía oral: **carbonato, citrato, fosfato, pidolato y lactogluconato.** Por vía i.v.: **cloruro, glubionato y gluconato.**

Dentro de ellas es discutible la preferencia por una u otra en virtud de diversos aspectos: *a)* facilidad de absorción de la sal (la de citrato es superior a la de otras sales); *b)* cantidad de sal que está constituida por calcio (el carbonato es la más rica); *c)* pH gástrico (debe ser ácido para que el carbonato cálcico se absorba adecuadamente, hecho teóricamente importante por la tendencia a la hipoclorhidria de los ancianos); *d)* riesgo de litiasis renal cálcica, potencialmente aumentado al administrar calcio (las sales de citrato lo disminuyen). Se considera, sin embargo, que en la práctica las diferencias son escasas y estos factores carecen de interés, e incluso pueden tender a neutralizarse (por ejemplo, el citrato se absorbe mejor que el carbonato, pero las sales de carbonato contienen más calcio). Sí se debe, en cambio, tener en cuenta la formulación de la sal de calcio, ya que algunos preparados —habitualmente de elaboración más barata— se disuelven con enorme dificultad. Debe, por lo tanto, cuidarse de que se trate de preparados claramente solubles, como, por ejemplo, los masticables y los efervescentes.

La proporción de calcio que se absorbe tras la administración de una determinada sal depende de la cantidad ingerida: al aumentar esta, disminuye la proporción absorbida: con dosis próximas a los 500 mg, la capacidad de absorción está saturada, por lo que dosis superiores deben administrarse de forma repartida. Si el suplemento de calcio se administra solo una vez al día, es preferible que sea con la cena, pues se cree que con ello se neutraliza el pico nocturno que presenta la PTH y que puede tener un efecto osteorresortivo. Si se administran dos dosis diarias, la otra deberá tomarse con la comida.

En las dosis recomendadas, el calcio oral tiene pocos efectos secundarios. Puede producir estreñimiento o flatulencia. El carbonato cálcico, como potente alcalino que es, puede determinar fenómenos de hiperacidez gástrica de rebote cuando se administra en ayunas. En las personas con hipercalciuria (al menos en la forma hiperabsortiva) puede favorecer la formación de cálculos. Recientemente se ha señalado la posibilidad de que la administración excesiva de calcio en forma de suplementos pueda facilitar el desarrollo de accidentes vasculares.

La administración i.v. es indispensable en las urgencias hipocalcémicas; debe realizarse lentamente y bajo control electrocardiográfico, evitando que el intervalo QT se acorte excesivamente; una infusión rápida puede producir parada cardíaca.

5. Aplicaciones terapéuticas

Hipocalcemia. Sus principales causas son el hipoparatiroidismo y la osteomalacia por falta de vitamina D, con frecuencia debida a malabsorción intestinal. La insuficiencia renal es una causa especial de hipocalcemia, que requiere un tratamiento diferente. La hipocalcemia grave requiere la infusión lenta de calcio i.v.: 180 mg de calcio elemento (2 g de gluconato cálcico) disueltos en 100 mL de suero glucosado infundidos en 10-20 min; si es preciso, se mantiene una infusión a razón de 45 mg de calcio/h. En las hipocalcemias menos graves se recurre a las formas orales (500 mg/8-12 h) junto con vitamina D o alguno de sus metabolitos para facilitar su absorción.

Osteoporosis. Es una enfermedad caracterizada por pérdida de hueso hasta un punto en que se hace difícil el mantenimiento de la resistencia del esqueleto. La utilidad del calcio en su tratamiento es discutida. Más bien se cree que simplemente debe evitarse su déficit, porque estimularía la secreción de PTH y ello perjudicaría el esqueleto. De ahí que se aconseje en todo paciente con osteoporosis un aporte de calcio de en torno a 1 g. Trabajos recientes indican que la administración de calcio en forma de suplementos puede incrementar el riesgo de infarto de miocardio, por lo que se recomienda conseguir este aporte con el calcio de los alimentos (leche y yogures). No obstante, si el paciente rechaza o no tolera los lácteos, puede administrarse un comprimido de 500 mg. calcio al día (en general no hace falta más).

Osteodistrofia renal. Véase el apartado III, 5, b.

II. Parathormona

1. Características químicas y acciones fisiológicas

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos y peso molecular de 9.500. Básicamente, la información estructural necesaria para la actividad biológica se encuentra en los primeros 34 aminoácidos del extremo amino. El estímulo específico de su secreción es la reducción de calcio iónico del plasma (v. fig. 56-1). Como se ha señalado, el $1,25(OH)_2$ disminuye su secreción.

Las glándulas paratiroides detectan los niveles de calcemia a través del denominado «receptor sensor de calcio» (CaR), que posee una región extracelular, siete dominios transmembrana y una cola intracelular. Aunque el calcio es el ligando fisiológico del CaR, también pueden estimularlo otras

sustancias, genéricamente denominadas *calcimiméticos*. Junto con los agentes que activan directamente el CaR, o calcimiméticos de tipo 1, existen otros, los calcimiméticos de tipo 2, que no son propiamente agonistas, sino activadores alostéricos que aumentan la sensibilidad del CaR al propio calcio o a otros calcimiméticos de tipo 1, uniéndose a la región transmembrana. Los *calcilíticos* son sustancias que disminuyen la detección de la calcemia por el receptor, estimulando la secreción de PTH.

En la sangre coexisten la PTH entera y diversos fragmentos de PTH, muchos de ellos inactivos biológicamente por pertenecer a la terminación carboxi, que derivan del propio metabolismo o que han sido liberados de la glándula.

La función principal de la PTH es defender al organismo de la hipocalcemia por los mecanismos ya comentados (v. apartado I, 2). Dicha función es llevada a cabo por unión de la hormona al receptor PTHR1, un receptor de membrana asociado a proteínas G, con dos sistemas de segundos mensajeros: el de la adenilil ciclasa y el de la fosfolipasa C. Existe, además, la PTHrp *(PTH related protein)*, que, actuando sobre los receptores de la PTH, provoca también hipercalcemia. Es responsable de la mayor parte de las hipercalcemias malignas no metastásicas.

2. Valor terapéutico

Aunque podría pensarse que la PTH debería tener su principal indicación terapéutica en el hipoparatiroidismo, en la práctica esta enfermedad se trata con vitamina D. En cambio, paradójicamente, la PTH parece haber encontrado una gran utilidad terapéutica en la osteoporosis. La paradoja estriba en que la elevación patológica de la PTH en el organismo (que tiene lugar de forma mantenida) conduce, a través de la estimulación de la resorción ósea, a la pérdida de hueso (hiperparatiroidismo); sin embargo, su administración intermitente (una vez al día) conduce a un aumento muy notable de la formación ósea. Dicho aumento se acompaña de una marcada disminución de la incidencia de fracturas. Se dispone de dos preparados: el fragmento 1-34 o **teriparatida,** y la molécula completa (PTH 1-84). El tratamiento de la osteoporosis con fármacos que aumentan la formación de hueso se califica de *anabolizante* u *osteoformador,* frente al *antirresortivo* a que nos referiremos después, que se caracteriza por inhibir la destrucción ósea por los osteoclastos. Aunque conceptualmente puede parecer más atractivo el tratamiento anabolizante, razones prácticas hacen que el antirresortivo sea el utilizado con más frecuencia. La teriparatida tiene una $t_{1/2}$ de 1 h por vía subcutánea. La dosis es de 20 µg/día.

Los mecanismos por los que la PTH intermitente se comporta como osteoformadora no se conocen bien, pero se sabe que en ellos interviene la inhibición de la producción de una sustancia denominada *esclerostina,* proteína, sintetizada por los osteocitos que inhibe la formación ósea al impedir la actuación sobre los osteoblastos de las *proteínas Wnt,* importantes estimuladores de la osteogénesis.

3. Calcimiméticos: Cinacalcet

Como se ha señalado anteriormente, el receptor sensor de calcio (CaR) situado en las células paratiroideas regula la secreción de la hormona. El cinacalcet es un activador alostérico que aumenta la sensibilidad del receptor al calcio y, de esta manera, reduce la secreción de la PTH. Por eso es útil en el hiperparatiroidismo secundario (p. ej., en la insuficiencia renal; v. más adelante) y en carcinoma paratiroideo. Por vía oral su biodisponibilidad es del 20% (mejora con los alimentos), se une a proteínas plasmáticas en un 97% con una amplia distribución en tejidos, y se metaboliza principalmente por CYP3A4 y en menor grado por CYP1A2. Su $t^1/_2$ terminal es de 30-40 h. La dosis en el hiperparatiroidismo secundario es de 30 mg/24 h; en el carcinoma de paratiroides las dosis son mayores cada 12 h con aumentos progresivos. Produce molestias gastrointestinales, hipocalcemia, mareos y parestesias.

III. Vitamina D

1. Características químicas y formas activas

Descrita inicialmente como un factor exógeno necesario para el desarrollo, es también un elemento endógeno que cumple un papel hormonal a través de sus metabolitos activos (fig. 56-2). Son sustancias denominadas *secoesteroides,* es decir, esteroides que poseen un anillo abierto.

Tanto la vitamina D_2 o **ergocalciferol,** como la D_3 o **colecalciferol,** se producen por acción de la luz solar sobre los seres vivos: la primera sobre las plantas —a partir del ergosterol— y la segunda sobre la piel de los animales —a partir del 7-deshidrocolesterol—. Aunque la actividad biológica de la vitamina D_2 es idéntica a la de la vitamina D_3, se elimina antes del organismo, por lo que su efecto acaba siendo menor. 1 mg de vitamina D equivale a 40.000 U de actividad.

La vitamina D que se ingiere con los alimentos es absorbida en el yeyuno y la primera porción del íleon. No es activa por sí misma; para serlo, debe sufrir dos hidroxilaciones sucesivas, la primera en el carbono 25 y la segunda en el carbono 1 y en posición α. La 25 hidroxilación ocurre en las mitocondrias y los microsomas hepáticos (sin intervención del citocromo P450) y apenas está sometida a regulación. La hidroxilación 1α tiene lugar en el túbulo renal y está sometida a una regulación estricta. Es estimulada por la PTH, la hipocalcemia y la hipofosfatemia, y es inhibida por el FGF23 y el propio producto de la reacción [el $1,25(OH)_2D$].

El $25(OH)D_3$ o **calcidiol** es el principal metabolito circulante de la vitamina D_3 y el que mejor expresa el estado de los depósitos de vitamina en un individuo. Estos depósitos dependen fundamentalmente de la exposición a los rayos solares y, en menor grado, de la dieta. Su concentración plasmática deseable es, según unos autores, de al menos 20 ng/mL, y según otros, de al menos 30 ng/mL.

El $1,25(OH)_2D_3$ o **calcitriol** es el metabolito más activo, y por ello es considerado como la forma hormonal de la vitamina. Es unas 100 veces más potente que el $25(OH)D_3$ y actúa con mayor rapidez que cualquier otro derivado. Habrá deficiencia de $1,25(OH)_2D_3$ en pacientes anéfricos o con insuficiencia renal grave y en pacientes con hipoparatiroidismo, ya que la PTH es el principal factor estimulante de su síntesis en la célula tubular renal (v. apartado II, 2). También la habrá en pacientes con raquitismo hipofosfatémico por exceso de FGF23. La concentración plasmática es de unos 30 pg/mL. El **paricalcitol** es un análogo estructural del calcitriol.

El 1α-hidroxicolecalciferol o **alfacalcidiol** es un metabolito sintético de la vitamina D. Para ser activo requiere ser hidroxilado en posición 25 en el hígado, pero no es necesaria la intervención de la PTH ni del riñón, por lo que puede ser utilizado en pacientes con hipoparatiroidismo o con enfermedad renal grave. Su actividad biológica es algo inferior a la del $1,25(OH)_2D_3$, por lo que suele administrarse a dosis mayores.

2. Acciones fisiológicas y mecanismo de acción

Se acepta que el papel fisiológico fundamental de la vitamina D es contribuir al mantenimiento de la homeostasia de la concentración plasmática de calcio y de fosfato, y favorecer la mineralización ósea. Esto último lo hace por aumentar la absorción de calcio y fosfato, y

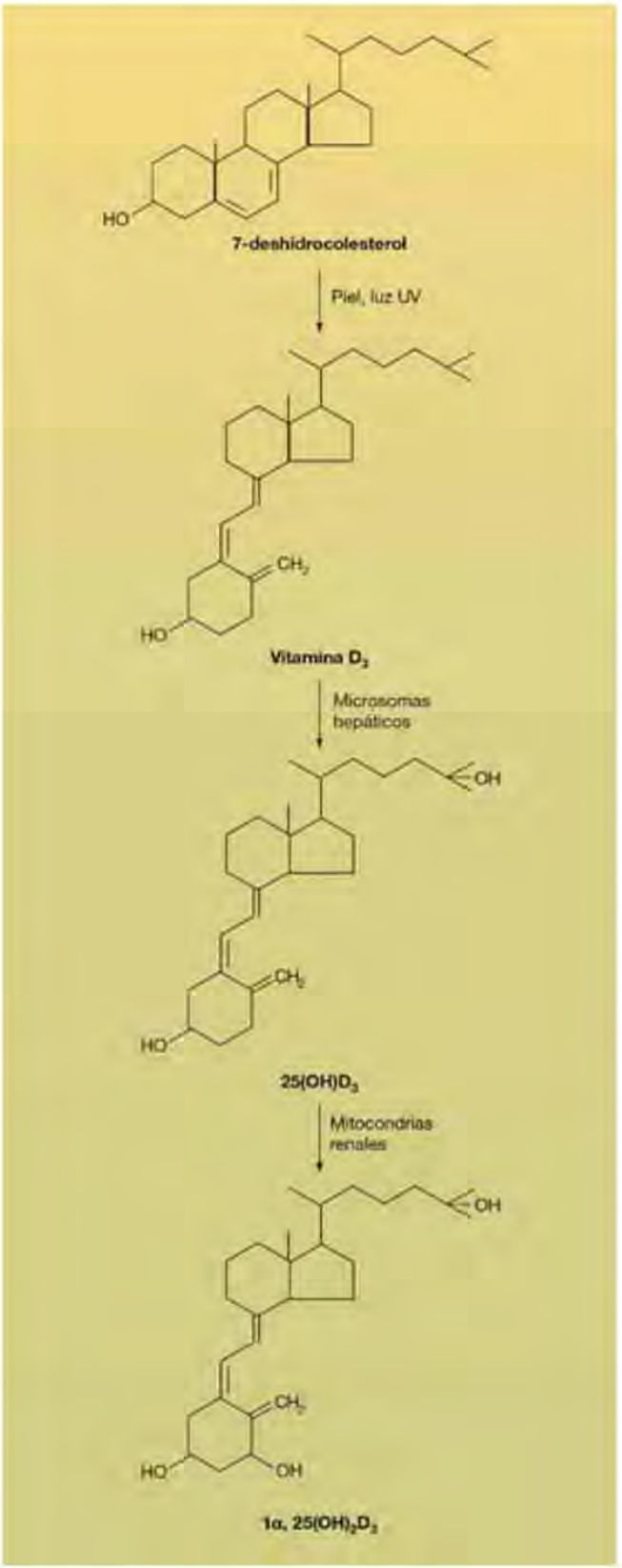


Figura 56-2 Metabolismo principal de la vitamina D_3.

tal vez también por actuación directa sobre los osteoblastos. En los últimos años se insiste en que la vitamina D podría estar implicada en otros procesos (inmunológicos, endocrinológicos, etc.), dado que tanto su receptor como las enzimas metabolizadoras se han encontrado en numerosos tejidos. Este aspecto no está aún bien establecido, y aquí nos limitaremos a comentar su efecto sobre el metabolismo mineral y el óseo. En relación con él, la vitamina D actúa en tres niveles; en el intestino, en el hueso y en el riñón.

En el intestino, el $1,25(OH)_2D_3$ facilita la absorción de calcio y fosfato en el intestino debido a que aumenta el transporte transcelular a través de las células de la mucosa. Esta es la acción que se considera más importante para conseguir su objetivo y la que ha sido mejor estudiada a nivel molecular. El transporte transcelular implica: *a)* su entrada por el borde en cepillo o membrana luminal de la célula; este es un proceso de transporte facilitado, ya que es saturable y a favor de un gradiente de concentración, y *b)* la salida de calcio por la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico, merced a la acción de una ATPasa dependiente de Ca^+ y del sistema intercambiador Ca^{2+}/Na^+.

El $1,25(OH)_2D_3$ puede actuar por mecanismos genómicos y extragenómicos: *a) genómicos.* El $1,25(OH)_2D_3$ se fija a receptores específicos citosólicos y, al igual que otras moléculas esteroideas, penetra en el núcleo (v. cap. 3, apartado II, C), donde favorece la formación de ARNm para sintetizar proteínas fijadoras de Ca^{2+}. Estas proteínas actúan sobre la membrana luminal para facilitar la difusión transmembrana y sobre el citoplasma para facilitar el paso de calcio hasta los sistemas de transporte de la membrana basolateral, y *b) extragenómicos.* La hormona facilita la entrada de Ca^{2+} antes de que provoque la síntesis de proteínas fijadoras de dicho ión. En la membrana luminal, la hormona modifica su estructura lipídica y la velocidad de recambio de sus componentes, aumentando su fluidez y favoreciendo la velocidad de transporte para el calcio.

En el hueso, las acciones son diversas. Las más importantes tienen lugar por mecanismos indirectos: *a*) facilita la mineralización ósea al aumentar el producto P × Ca; tal vez intervenga un efecto directo de naturaleza no esclarecida; *b)* desarrolla, además, un efecto antirresortivo, por frenar la secreción de PTH (tanto por su acción directa sobre las paratiroides como por facilitar la absorción de calcio); *c)* se ha señalado que en situaciones especiales (carencia de calcio) podría desarrollar un efecto resortivo directo (a través del RANKL), y *d)* es posible que en determinadas circunstancias sea capaz de estimular la formación ósea (efecto que se pretende potenciar en algunos análogos sintéticos).

En el riñón, aunque hay datos contradictorios, se tiende a aceptar que la vitamina D facilita la reabsorción de calcio y fosfatos.

3. Características farmacocinéticas

La vitamina D y sus metabolitos se absorben en el intestino delgado. La vitamina D, como sustancia liposoluble que es, se absorbe con las grasas, por vía linfática, requiriendo la presencia de sales biliares. Los preparados hidroxilados, al ser más polares [particularmente el $1,25(OH)_2D_3$], pueden absorberse independientemente de las grasas, lo que puede hacerlos preferibles cuando la malabsorción afecta fundamentalmente a las grasas.

En el plasma está fijada en su mayor parte a una globulina α denominada proteína fijadora de vitamina D (DBP), que tiene mayor afinidad por el derivado $25(OH)D_3$ que por el colecalciferol o el derivado $1,25(OH)_2D_3$. La semivida de la $25(OH)D_3$ es de 2-3 semanas y de 6 semanas en anéfricos, observándose el efecto máximo hacia los 15 días; la semivida del $1,25(OH)_2D_3$ es de 5-8 h y su efecto máximo se observa a los 3 días. La vitamina D se almacena en el tejido graso. La inactivación de los metabolitos de la vitamina D tiene lugar por hidroxilación en el carbono 24 en el riñón.

4. Reacciones adversas

La administración excesiva de vitamina D puede producir hipercalcemia. La dosis causante varía según la sensibilidad particular de

cada individuo; suele establecerse por encima de las 10.000 U/día. Hoy se piensa que dosis superiores a 4.000 U/d. son potencialmente peligrosas, aunque no lleguen a determinar hipercalcemia, por otros mecanismos mal definidos. Es más fácil si se toman tiazidas simultáneamente, porque retienen calcio en el riñón. Las manifestaciones son las propias de la hipercalcemia: debilidad, náuseas y vómitos, poliuria y polidipsia, y posible calcificación de tejidos blandos (p. ej., nefrocalcinosis). Su tratamiento requiere la suspensión inmediata de vitamina D, dieta baja en calcio, glucocorticoides e infusión abundante de líquidos. Es útil la administración de furosemida si se mantiene una volemia adecuada (de lo contrario, la hipercalcemia empeora).

5. Aplicaciones terapéuticas

Hipoparatiroidismo. El hipoparatiroidismo (déficit de PTH o de su función) cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y concentraciones séricas bajas de $1,25(OH)_2D_3$. El objetivo de su tratamiento es mantener calcemias de 8,5-9,5 mg/100 mL y evitar tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia. Puede utilizarse vitamina D, ajustando la dosis, que es muy variable por ser impredecible la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa renal en ausencia de PTH. Puede empezarse con 20.000 U/día, aunque a veces son necesarias dosis 10 veces mayores. Si se prefiere el calcidiol, cabe comenzar con 20 μg, pudiendo requerirse hasta 200 μg. Probablemente hoy sea de elección el calcitriol, empezando con 0,25-0,5 μg y aumentando hasta que sea necesario (en casos excepcionales llegan a requerirse 5 μg). En todo caso, debe administrarse simultáneamente calcio (1-2 g/día). Cuando el hipoparatiroidismo se establece en forma aguda tras una paratiroidectomía, debe administrarse calcio intravenoso y comenzarse en cuanto sea posible con calcio y vitamina D (o sus metabolitos) orales. De estos debe preferirse el calcitriol por su rapidez de acción.

Síndrome de trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Se conoce con este nombre el conjunto de tres alteraciones relacionadas con la insuficiencia renal crónica: las referidas al metabolismo mineral, las referidas al hueso y las referidas a posibles calcificaciones extraesqueléticas. Las alteraciones óseas se denominan, en conjunto, *osteodistrofia renal*, y pueden ser de varios tipos: *i)* osteítis fibrosa quística, en que el recambio óseo está aumentado debido a un exceso de PTH (hiperparatiroidismo secundario); *ii)* enfermedad ósea adinámica (forma más frecuente en dializados), en que, por el contrario, el recambio es bajo, y que puede deberse a una excesiva supresión de las paratiroides o al depósito de un exceso de aluminio; *iii)* osteomalacia, en que, además de un recambio bajo, existe un aumento de tejido óseo no mineralizado (osteoide), y *iv)* osteodistrofia urémica mixta, en que se dan simultáneamente elementos de las alteraciones anteriores.

El hiperparatiroidismo secundario se establece ya por debajo de niveles de filtrado glomerular de 60 mL/min, y se debe a un conjunto de factores: retención de fosfato, disminución de calcitriol, disminución del calcio iónico, y disminución en el número de receptores sensores del calcio en las paratiroides. Se considera que la primera alteración es la retención de fosfato que conlleva el descenso del filtrado glomerular, y que facilitaría el desarrollo de los otros tres elementos. En cualquier caso, a medida que disminuye la masa ósea, lo hace también la capacidad del riñón para producir calcitriol. A la disminución en la síntesis de calcitriol contribuye el FGF23, cuya secreción es estimulada por la retención de fosfato. La disminución en el número de receptores sensores del calcio en las paratiroides tiene una explicación menos clara.

La enfermedad adinámica del hueso se relaciona con diversos factores, de los que el más importante es una excesiva supresión de PTH, que puede deberse al tratamiento con análogos de la vitamina D y a quelantes del fosfato que contengan calcio.

La osteomalacia puede guardar relación con la falta de vitamina D, pero se dio especialmente en la época en que era frecuente la intoxicación alumínica por el uso de quelantes de fosfato alumínicos (el aluminio inhibe la mineralización).

La principal aplicación de la vitamina D y, más concretamente, de sus metabolitos en el *síndrome de trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica* es el tratamiento —o, en su caso, prevención— de la osteopatía de alto recambio, mediante la inhibición de la secreción de PTH. Dicha inhibición se desarrolla en parte por corrección de la hipocalcemia y en parte por actuación directa sobre la glándula, hecho que ocurre, sobre todo, cuando se administra calcitriol por vía intravenosa. Por vía oral se administran tanto el calcitriol como el alfacalcidiol, o incluso el calcidiol, si bien el más usado es el primero en dosis de 0,25-1,5 μg/día. Se pueden usar dosis más altas en días alternos o incluso dos veces a la semana. La vía intravenosa queda restringida a pacientes en diálisis.

La utilización de los derivados de la vitamina D comporta el riesgo de hipercalcemia, que debe vigilarse cuidadosamente, y el de calcificación de partes blandas, aun con calcemias normales, por elevación del producto fosfocálcico. Por ello, solo se debe administrar cuando se tiene controlado el nivel de fosfato sérico mediante la restricción dietética y la administración de quelantes de fosfato. Para evitar esta complicación, han diseñado análogos de la vitamina D capaces de inhibir la PTH sin producir hipercalcemia. El más interesante de ellos es el **paricalcitol** que, sin embargo, no ha demostrado su superioridad respecto al calcitriol. El uso de la vitamina D y sus derivados para frenar el hiperparatiroidismo secundario renal se ha visto hoy complementado por los **calcimiméticos,** que, al aumentar la sensibilidad al calcio, disminuyen la PTH sin aumentar la calcemia (y, por tanto, el producto fosfocálcico). Por el contrario, una de sus limitaciones es la posible producción de hipocalcemia. El único calcimimético disponible en este momento es el **cinacalcet,** ampliamente utilizado, un potenciador alostérico que actúa específicamente sobre un receptor asociado a proteínas G, el receptor sensor de calcio situado en la glándula paratiroidea (v. apartado II, 1 y 3). Los metabolitos de la vitamina D también están indicados en los casos en que se detecte osteomalacia y esta no guarde relación con la intoxicación alumínica.

Osteomalacia. La osteomalacia es un trastorno caracterizado por un defecto de la mineralización ósea. Cuando la enfermedad se produce en la infancia, se denomina *raquitismo*. Los mecanismos más frecuentemente implicados son un déficit de vitamina D o sus metabolitos, o una depleción de fosfatos. La falta de vitamina D se califica como carencial cuando se debe a disminución de la exposición a la luz solar o a falta de aporte dietético. En realidad, esta segunda circunstancia por sí sola no suele causar enfermedad y, en general, aparece asociada a la primera. Más frecuente es la falta de vitamina D de origen malabsortivo. El hecho de que la malabsorción pueda dar lugar a falta de vitamina D, cuando la fuente principal —y en general suficiente— de la misma es la piel, se atribuye a la existencia del círculo enterohepático de vitamina D y sus metabolitos, que supone la recuperación intestinal de los que se secretan por la bilis, y que quedaría interrumpido por el trastorno malabsortivo. La osteomalacia por déficit de metabolitos de la vitamina D tiene su principal ejemplo en la insuficiencia renal, a cuya disminución en la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ se ha hecho ya referencia. El tratamiento de una osteomalacia por falta de vitamina D o de sus metabolitos consiste, como es lógico, en la administración de estos. En las formas carenciales —malabsortivas incluidas—, algunos autores propugnan utilizar vitamina D —aunque deba hacerse en grandes dosis—, en parte por razones económicas (es mucho más barata) y en parte por razones biológicas. Consideran que es el preparado más fisiológico, porque permite que continúen funcionando los sistemas metabólicos de regulación, lo que hace más difícil la intoxicación. En el otro extremo, otros autores prefieren utilizar siempre los metabolitos. Basan su preferencia en que son de actuación más rápida, en que en caso de producir intoxicación, esta es más controlable, y en que, por ser más polares que la vitamina D, son menos dependientes de los mecanismos

de absorción de los lípidos. Cualquiera que sea la pauta que se prefiera, otras dos ideas generales de interés son las siguientes: es muy difícil definir *a priori* la dosis necesaria en un paciente concreto, debiendo ajustarse de acuerdo con los resultados obtenidos (modificación de la calcemia, de la concentración sérica de fosfatasa alcalina y, en su caso, de la concentración sérica de 25(OH)D); se debe estar atento al riesgo de desarrollo de intoxicación (hipercalcemia).

La osteomalacia carencial probablemente deba tratarse simplemente con dosis fisiológicas de vitamina D (unas 1.000 U/día o bien 10.000 U por semana), tras 1 mes con dosis superiores, para rellenar los depósitos (10.000 U/día). Si se prefieren los metabolitos, puede utilizarse calcidiol, en dosis de 1 μg/kg y día, o calcitriol, a razón de 0,5 μg/día. La osteomalacia malabsortiva puede tratarse con vitamina D por vía oral, empezando con 20.000 U/día (pueden ser necesarias dosis mucho mayores: 200.000 U/día), o por vía parenteral (50.000-100.000 U/mes por vía intramuscular). También puede utilizarse calcidiol (3-5 μg/kg/día) o calcitriol (0,5-2 μg/día). Mucho menos frecuente que la osteomalacia por falta de vitamina D es la debida a depleción de fosfatos, en general por pérdida renal y vinculada a un exceso de FGF23. En tal situación suele coexistir una síntesis inadecuada de 1,25(OH)2D3 (el FGF23 la inhibe), siendo aconsejable, por lo tanto, la administración de 1-2 μg/día de calcitriol y 1-4 g/día de fosfato elemento, repartido este en 4-5 tomas. Aún no disponemos de de tratamientos que inhiban el FGF23.

Osteoporosis. La carencia de vitamina D favorece el desarrollo de osteoporosis, ya que dificulta la absorción de calcio y ello estimula la secreción de PTH, con la consiguiente tendencia a la pérdida de hueso. Se aconseja que todo paciente con osteoporosis reciba, junto al calcio, 800 U de vitamina D diarias. Como se ha indicado a propósito del calcio, ni este ni la vitamina D deben considerarse tratamiento suficiente en la osteoporosis. La razón de su administración es evitar su carencia, pero el tratamiento de la enfermedad propiamente dicha requiere otros fármacos.

IV. Bisfosfonatos

1. Características químicas

Los bisfosfonatos (antes conocidos como difosfonatos) son compuestos análogos a la molécula de pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P (fig. 56-3); lo que confiere particular resistencia a la hidrólisis, que en el caso del pirofosfato es muy rápida. Las dos valencias libres del átomo de C se unen a sendos radicales, R_1 y R_2. El R_1, junto con los átomos de P, forma un «tridente» mediante el cual el bisfosfonato se une a los cristales de hidroxiapatita con gran afinidad; esta unión es particularmente firme cuando R_1 es un radical –OH. El radical R_2 determina la potencia antirresortiva del fármaco, que crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3-4 C, y aumenta con la existencia de un átomo de nitrógeno. Por ello, los nuevos productos son hasta 10.000 veces más potentes que el utilizado inicialmente (etidronato) (tabla 56-1).

En la actualidad se dispone de varios bisfosfonatos: **etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, tiludronato, risedronato, ibandronato y zoledronato** (v. fig. 56-3).

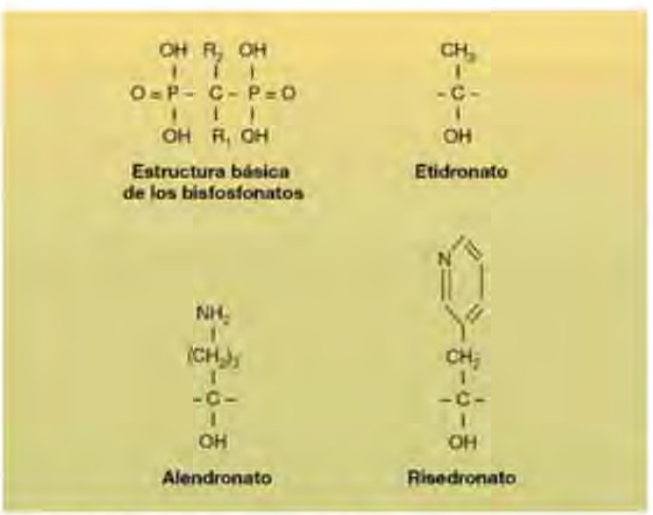


Figura 56-3 Estructura de los bisfosfonatos.

2. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Tras su entrada en el organismo, los bisfosfonatos se depositan ávidamente en el hueso, dada su gran afinidad con la hidroxiapatita. Se acumulan particularmente en las zonas de resorción ósea. Cuando los osteoclastos comienzan la resorción de una zona impregnada con bisfosfonatos, estos pasan a su interior, e inhiben su actividad y facilitan su apoptosis. Ello da lugar a un efecto antirresortivo, que es de utilidad en diversas situaciones clínicas: osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia y metástasis óseas.

El mecanismo molecular de la acción antiosteoclástica de los bisfosfonatos no es el mismo para todos los compuestos. Los bisfosfonatos simples (no nitrogenados, como el etidronato, el clodronato y el tiludronato) son metabolizados a un análogo no hidrolizable del ATP, el 5'-[β,γ]-diclorometileno]trifosfato, que es citotóxico y determina apoptosis. Los bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledroanto), en cambio, no son metabolizados dentro de la célula, sino que actúan inhibiendo un paso metabólico de la vía del mevalonato, como resultado de lo cual no se producen determinadas moléculas necesarias para que el citoesqueleto se estructure de forma que el osteoclasto adopte la morfología necesaria para la resorción ósea (anillo de actina), así como para la formación de las vesículas en que se secretan las sustancias que han de destruir el hueso.

Los bisfosfonatos son fármacos antirresortivos, es decir, disminuyen la resorción ósea. Para entender el efecto de los fármacos antirresortivos, debe recordarse el fenómeno de remodelación ósea. El esqueleto se renueva continuamente bajo la actividad de grupos de osteoclastos y osteoblastos que conforman las *unidades de remodelación*, las cuales, en lugares bien definidos y de dimensiones microscópicas, primero destruyen (osteoclastos) y después forman (osteoblastos) pequeñas porciones de hueso (que en el caso del hueso cortical corresponden a los sistemas de Havers). En un momento determinado, existe más de un millón de estas unidades actuando en el esqueleto. En la osteoporosis se altera su funcionamiento

Tabla 56-1 Potencia relativa de los bisfosfonatos para inhibir la resorción ósea

Alendronato	>100- < 1.000
Clodronato	~10
Etidronato	~1
Ibandronato	>1.000- < 10.000
Pamidronato	~100
Risedronato	>1.000- < 10.000
Tiludronato	~10
Zoledronato	>10.000

en dos sentidos: *a)* se forma menos hueso del que se destruye («balance negativo»), y *b)* aumenta el número de unidades (lo que conduce a un «aumento del recambio»). Lo primero significa una pérdida de la masa ósea del esqueleto; lo segundo (si se da junto con lo anterior) una aceleración de la misma. El resultado es un aumento de la fragilidad del hueso. Lo que hacen los fármacos antirresortivos es disminuir el recambio (por inhibición de los osteoclastos, que son las células que ponen en marcha las unidades de remodelación) y, en una cuantía variable, corregir el balance negativo.

Tras la administración de bisfosfonatos, la masa ósea aumenta inicialmente, por la disminución del número de unidades de remodelación (cada unidad, mientras está activa, supone una ausencia de hueso en el punto en que está actuando: la que corresponde al hueso que han destruido los osteoclastos y aún no han formado los osteoblastos). Pero este aumento es transitorio (fig. 56-4), debido a que la disminución del número de unidades de remodelación se acaba estabilizando. Una vez estabilizado el número de unidades, la evolución de la masa ósea varía (v. fig. 56-4) dependiendo del efecto del fármaco sobre el balance negativo (si se mantiene, se reanudan las pérdidas, si bien a un ritmo menor, porque el número de unidades ha disminuido; si desaparece, la masa ósea se mantiene). Con un fármaco antirresortivo, la masa ósea en principio no debe continuar aumentando, aunque tal vez sea posible en algún caso. Las fracturas disminuyen en parte por este efecto sobre la masa ósea, y en parte porque, al disminuir el número de unidades de remodelación, lo hace también el de puntos de mayor fragilidad que supone cada una de ellas (por la falta local de hueso que determinan).

3. Características farmacocinéticas

Los bisfosfonatos se absorben por vía oral con extrema dificultad, y su biodisponibilidad es del 1-3%. Por esta razón se recomienda su administración en ayunas, en general entre 30 y 60 min antes del desayuno. Algunos se administran por vía intravenosa. Se unen a proteínas plasmáticas en un 60-70%.

Tras su entrada en el organismo, los bisfosfonatos son rápidamente aclarados de la sangre. Aproximadamente un 50% se elimina por el riñón, haciéndolo sin modificarse, ya que son muy resistentes a la hidrólisis. El otro 50% se deposita en el hueso y, si la dosis administrada ha sido la adecuada, el fármaco puede mantenerse en él en concentraciones antirresortivas el tiempo suficiente para que su administración pueda efectuarse de forma intermitente. Las formas orales se pueden administrar semanalmente (alendronato y risedronato) o mensualmente (ibandronato y una nueva formulación del risedronato). Las formas intravenosas pueden administrarse trimestralmente (ibandronato) o anualmente (zoledronato).

Por otro lado, parte del fármaco que va siendo liberado del hueso durante el proceso de remodelación ósea puede ser captado de nuevo por la hidroxiapatita, teniendo lugar un proceso de recirculación del mismo, en virtud del cual su semivida del tejido esquelético es de años. Ello está impulsando a retirar el fármaco por períodos de 1-2 años antes de reintroducirlo (las llamadas «vacaciones terapéuticas»).

4. Reacciones adversas

Pueden producir intolerancia digestiva en forma de esofagitis y úlcera de esófago, por lo que se recomienda que los bisfosfonatos se ingieran con agua en cantidad abundante (medio vaso), y sin que el paciente adopte la posición de decúbito durante los 30 min siguientes. Tras la administración i.v., el paciente puede presentar un cuadro seudogripal de fiebre y malestar general. La administración i.v. puede también producir hipocalcemia si se realiza demasiado deprisa o existe un déficit de vitamina D. No deben administrarse bisfosfonatos con filtrados glomerulares inferiores a 30 mL/min. Existen dos complicaciones infrecuentes, pero graves: la *osteonecrosis mandibular*, que aparece en sujetos que se someten a manipulaciones dentarias estando con bisfosfonatos (sobre todo enfermos con procesos malignos que reciben bisfosfonatos intravenosos a grandes dosis); y la *fractura femoral subtrocantérea o diafisaria atípica*, que en general aparece en sujetos con osteoporosis tratados con bisfosfonatos durante varios años, independientemente de la vía. Las razones no se conocen bien, aunque se ha sugerido la posibilidad de que intervenga una supresión excesiva del recambio óseo. En ambos casos parece requerirse una predisposición personal (en el caso de la osteonecrosis, una higiene bucal deficitaria). Algunos bisfosfonatos (fundamentalmente el etidronato) a dosis altas pueden inhibir la mineralización ósea.

5. Aplicaciones terapéuticas

Osteoporosis. El alendronato, el risedronato y el zoledronato son los más completos, ya que disminuyen tanto la incidencia de fracturas

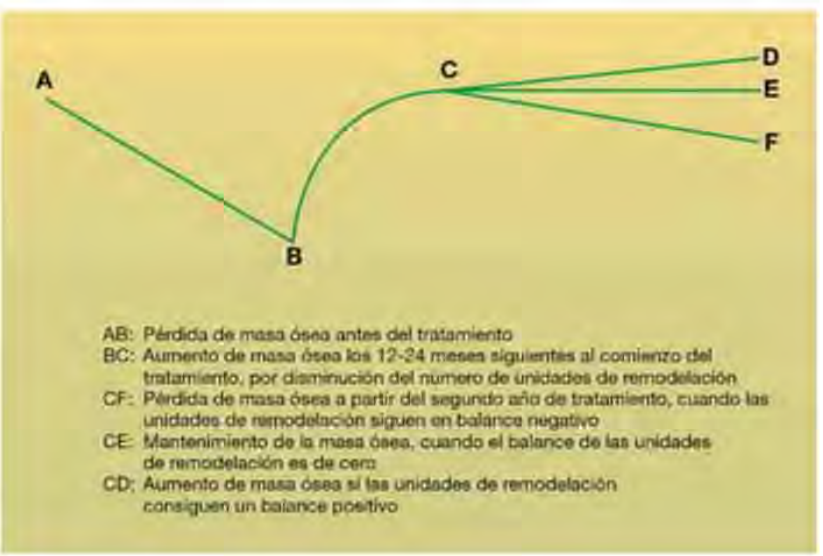


Figura 56-4 Evolución de la masa ósea con el tratamiento antirresortivo.

vertebrales como la de fracturas no vertebrales, y en particular la de cadera. Ni el etidronato ni el ibandronato disminuyen las fracturas no vertebrales. El alendronato y el risedronato se administran semanalmente en dosis de 70 y 35 mg respectivamente. Se aconseja su ingesta 30 min antes de la primera comida del día. El ibandronato oral se administra en dosis de 150 mg mensuales. En la actualidad se dispone de un preparado mensual de risedronato (70 mg dos días consecutivos). El zoledronato se administra en dosis de 5 mg i.v. una vez al año. El etidronato prácticamente no se utiliza.

Enfermedad ósea de Paget. Es de elección el zoledronato, que, administrado en una única dosis (5 mg intravenosos en unos 15-30 min) consigue remisiones de años de duración.

Han quedado relegados tanto el etidronato (400 mg/día) como el clodronato (800 mg/día), el tiludronato (400 mg/día), el risedronato (30 mg/día) y el pamidronato (30-60 mg/día cada 2-6 semanas hasta un total de 200-1.000 mg).

Hipercalcemia (en particular la de las enfermedades malignas). El zoledronato ha desplazado al pamidronato, que era el bisfosfonato de elección en esta situación hasta ahora. Se administra en dosis de 4 mg por vía i.v., que debe repetirse cada 30-40 días, dependiendo de lo que tarde en volver a aparecer la hipercalcemia.

Metástasis óseas. Son de elección en las debidas al carcinoma de mama y al de próstata. Frenan su crecimiento y, además, disminuyen el dolor y la fragilidad ósea que determinan. Se utiliza el zoledronato i.v. (4 mg cada 3-4 semanas) o en su defecto, el pamidronato i.v. (90 mg cada 3-4 semanas). El tiempo de administración del primero es menor. También son útiles en el *mieloma*.

V. Denosumab

1. Acciones farmacológicas

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano, de tipo IgG_2. No se ha observado que induzca el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Actúa mediante su unión al RANKL, de forma similar a como lo hace la osteoprotegerina. Como se ha comentado (v. apartado I, 2.1.), el RANK está presente en los preosteoclastos y los osteoclastos, los cuales son activados cuando el RANKL se une a él. El bloqueo del RANKL inhibe, por tanto, la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, por lo que el denosumab se comporta como un agente antirresortivo.

2. Características farmacocinéticas

La farmacocinética es no lineal y dependiente de la dosis. Con la administración de 60 mg por vía s.c. la concentración sérica máxima se observa hacia los 10 días. La semivida es de 26 días durante los primeros 3 meses. En el 50% de los pacientes no se detecta la presencia del fármaco a los 6 meses.

3. Reacciones adversas

La vía RANKL-RANK no está presente solo en el hueso, sino en otros sistemas, como el inmunológico. Ello ha hecho temer que el bloqueo del RANKL pudiera favorecer el desarrollo de infecciones o procesos tumorales. Ya que no se han observado efectos secundarios de importancia en este sentido, se piensa que la vía RANKL-RANK en el sistema inmune es redundante. No obstante, debido a que algún ensayo ha descrito un cierto aumento en la tendencia a las infecciones, se debe estar vigilante.

Como todos los antirresortivos en general, puede en algún caso producir hipocalcemia, fundamentalmente si hay insuficiencia renal. Esta, por otra parte, no es una contraindicación para su uso. Al igual que con los bisfosfonatos, con el denosumab se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula y de fracturas femorales atípicas subtrocantéreas y diafisarias.

4. Aplicaciones terapéuticas

En el tratamiento de la *osteoporosis*, el denosumab reduce tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y de cadera, con una eficacia similar a la del zoledronato. Ambos constituyen los fármacos antirresortivos más potentes de que disponemos para el tratamiento de la osteoporosis. Se utiliza por vía s.c. en dosis de 60 mg/6 meses.

Está aprobado también para la prevención de la *pérdida de masa ósea* en los hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal. Y en dosis de 120 mg/mes es un fármaco prometedor en el tratamiento de las metástasis óseas y del mieloma, según se deduce de estudios en los que se le compara con el zoledronato.

VI. Otros compuestos

1. Estrógenos y moduladores de sus receptores

En el capítulo 51 se expone ampliamente la acción antirresortiva de los estrógenos y, muy especialmente, de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), como el **raloxifeno** y el **bazedoxifeno** (v. cap. 51, apartado III).

Los estrógenos inhiben la función osteoclástica a través de diversos mecanismos que incluyen una disminución del RANKL. El estudio *Women's Health Initiative* demostró su eficacia en la reducción de fracturas, pero, como sus efectos perjudiciales superan a los beneficiosos, su utilización en la osteoporosis se abandonó salvo en algunas mujeres en la posmenopausia inmediata.

Los SERM presentan la ventaja de mantener los efectos beneficiosos de los estrógenos, evitando parte de los perjudiciales. El raloxifeno y el bazedoxifeno son eficaces en la prevención de fracturas vertebrales, aunque no en la de las no vertebrales. Se administran por vía oral, el primero en dosis de 60 mg/día y el segundo de 20 mg/día. Como los estrógenos, aumentan la incidencia de fenómenos trombóticos. Pueden producir sensación de sofoco.

2. Ranelato de estroncio

Es eficaz en la disminución de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales, pero su acción no es convincente en la fractura de cadera. No se conoce bien su mecanismo de acción. Se ha dicho que desarrolla simultáneamente un cierto efecto antirresortivo y un cierto efecto osteoformador. Ambos son de poca intensidad, por lo que se piensa, como explicación alternativa, que pueda modificar favorablemente la calidad ósea. Para que los alimentos no inhiban su absorción, se recomienda administrarlo 2 h después de cenar, sin volver a tomar nada hasta el día siguiente. Produce un aumento de densidad ósea que en gran medida es un artefacto, ya que el estroncio depositado en el hueso absorbe los rayos X en mayor medida que el calcio, por su mayor peso atómico.

Se administra en dosis de 2 g/día, y sus principales efectos secundarios son de carácter digestivo, aunque se ha descrito también un aumento de la tendencia a la trombosis venosa.

3. Calcitonina

Es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado en las células C del tiroides. Posee un puente disulfuro de cisteína en 1-7 que es esencial para su actividad. Su secreción depende de la concentración de Ca2+ en plasma: el aumento de calcio provoca la síntesis y liberación de calcitonina, mientras que la hipocalcemia las reduce (v. fig. 56-1).

Se desconoce el significado fisiológico de la calcitonina, aunque se sabe que su administración exógena inhibe el fenómeno de resorción, actuando sobre los osteoclastos, lo que tiende a disminuir la calcemia. Este descenso es poco apreciable en las personas normales, dejándose notar más en las situaciones de aumento del recambio óseo (p. ej., infancia, enfermedad de Paget, etc.).

Para uso terapéutico existen tres formas de calcitonina: la humana, la de salmón y una modificación de la de anguila denominada **elcatonina.** La farmacocinética varía de unas formas a otras, por lo que se tomará la de salmón como referencia. Se utiliza por vía parenteral, ya que se inutiliza en el estómago, siendo su biodisponibilidad por vía intramuscular y subcutánea del 70%. La vía nasal ha sido prohibida por la Agencia Europea de Medicamentos. La permite por otras vías (inyectable) solo para períodos cortos, porque, al parecer, se ha encontrado una asociación entre su uso y el desarrollo de cáncer.

Las principales reacciones adversas tienen lugar cuando el fármaco se administra por vía inyectable y consisten en molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal), que aparecen en el 10% de los casos, trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos) y dolor local en el sitio de inyección. Las molestias digestivas pueden ser prevenidas con benzamidas y el enrojecimiento con indometacina.

La prohibición del uso de calcitonina en periodos prolongados impide su utilización en lo que ha sido una de sus indicaciones tradicionales (osteoporosis), en las que, por otra parte, ya había sido sustituida con ventaja por otros fármacos. Hoy día su aplicación queda restringida a las *hipercalcemias*. Las causas de estas son muy variadas, pero las más frecuentes, con mucho, son la hiperparatiroidea (por PTH) y la neoplásica (por PTHrP). Existe una interesante, aunque infrecuente, causa de hipercalcemia, debida a un exceso de 1,25(OH)2D3; se trata de las enfermedades granulomatosas (p. ej., sarcoidosis), cuyos macrófagos pueden presentar una actividad 1α-hidroxilasa que no obedece a los mecanismos de control de la enzima renal. El tratamiento estándar consiste en la rehidratación con suero salino, 500-1.000 mL/h, y –una vez bien hidratado el paciente– la administración del diurético furosemida, que inhibe la reabsorción de calcio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (v. cap. 47). Si ello no es suficiente, debe recurrirse a bisfosfonatos. En los casos en que es urgente disminuir la calcemia, 400 U de calcitonina pueden hacerla descender en 1-2 mg/dL en pocas horas. La dosis puede repetirse cada 4-6 h durante unos días. Al cabo de 4 días pierde su efecto antihipercalcemiante.

En la *osteoporosis,* ha sido sustituida con ventaja por otros fármacos.

4. Nuevos fármacos

Los **anticuerpos antiesclerotina** son anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la esclerostina. Esta es una proteína producida por los osteocitos que inhibe la estimulación de los osteoblastos por las proteínas Wnt. Los anticuerpos evitan esta inhibición, lo que libera la acción de los osteoblastos. Su efecto es, por tanto, osteoformador. Parece que se añade un componente antirresortivo en relación con la forma de actuar de las proteínas Wnt. Parece un fármaco prometedor, aún no comercializado.

El **odanacatib** inhibe la enzima osteoclástica catepsina K, que destruye las proteínas del hueso. Es, por tanto, un fármaco antirresortivo. Como el anterior, parece un fármaco prometedor, aún no comercializado.

5. Fluoruros

El fluoruro sódico se deposita preferentemente en el hueso y el esmalte. En el hueso tiene la capacidad de estimular su formación, por lo que en su momento se propuso su utilización para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, esta indicación se ha abandonado, porque produce un hueso de mala calidad.

En el esmalte se fija a la capa más externa, la endurece y la hace más resistente a la desmineralización; la sedimentación del fluoruro, al parecer, consiste en un intercambio iónico con iones de hidroxilo o citrato.

Los fluoruros se pueden absorber tanto por vía digestiva como pulmonar.

Profilácticamente es útil para evitar la *caries dental;* para ello se utiliza la fluoración del agua potable de forma que no se supere la concentración de 1-1,5 ppm. Esta fluoración puede ser comunitaria o doméstica. A nivel individual puede aplicarse en forma de colutorios o de geles. El colutorio contiene fluoruro sódico al 0,05% (uso diario) o al 0,2% (uso semanal), y debe ser retenido en la boca durante 1 min. El gel contiene fluorofosfato acidulado y se aplica a los dientes durante varios minutos, una vez por semana.

La intoxicación crónica por ingesta de bebidas ricas en flúor provoca la *fluorosis,* que se caracteriza por la instauración de una osteoesclerosis. Aparecen exostosis, calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. Se origina también la fluorosis dental.

BIBLIOGRAFÍA

Aslan D, Andersen MD, Gede LB, de Franca TK, Jørgensen SR, Schwarz P, Jørgensen NR. Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans. Scand J Clin Lab Invest 2012 Feb;72(1):14-22.

Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:311-25.

Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. J Intern Med 2006;259:539-52.

Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, Vanderschueren D, Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2012;10:73-9.

Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. Nat Rev Rheumatol 2011;7:447-56.

Costa AG, Bilezikian JP. Sclerostin: therapeutic horizons based upon its actions. Curr Osteoporos Rep 2012 Mar;10(1):64-72.

Crandall C, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Suttorp MJ, et al. Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/.

Dempster DW, Lambing CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. Clin Ther 2012;34:521-36.

Dougall WC. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. Clin Cancer Res 2012;18:326-35.

Duggan ST, McKeage K. Bazedoxifene: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Drugs 2011;71:2193-212.

Francis RM. Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:13-7.

Francucci CM, Romagni P, Boscaro M. Raloxifene: bone and cardiovascular effects. J Endocrinol Invest 2005;28:85-9.

Fukumoto, et al. Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. J Bone Miner Metab 2011;29:507-14.

Jüppner H. Phosphate and FGF-23. Kidney Int 2011;79 (Suppl 121):S24-7.

Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2272-82.

Kleber M, Udi J, Metzke B, Terpos E, Roodmann GD, Morgan G, et al. Challenging the current approaches to multiple myeloma- and other cancer-related bone diseases: from bisphosphonates to targeted therapy. Leuk Lymphoma 2012;53:1057-61.

Lello S, Brandi ML, Minisola G, Minisola S, Genazzani AR. Bazedoxifene: literature data and clinical evidence. Clin Cases Miner Bone Metab 2011;8:29-32.

Lewiecki EM. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. Discov Med 2011;12:263-73.

Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. Ther Adv Musculoskel Dis 2011;3(6):271-82.

Modi ND, Lentzsch S. Bisphosphonates as antimyeloma drugs. Leukemia 2012;26:589-94.

Nangia JR, Ma JD, Nguyen CM, Mendes MA, Trivedi MV. Denosumab for treatment of breast cancer bone metastases and beyond. Expert Opin Biol Ther 2012;12:491-501.

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011;377:1276-87.

Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Investig Drugs 2004;13:857-64.

Reid IR. Pharmacotherapy of Paget's disease of bone. Expert Opin Pharmacother 2012;13:637-46.

Rowe NS. The chicken or the egg: PHEX, FGF23 and SIBLINGs unscrambled. Cell Biochem Funct 2012;30:355-75.

Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics–fooling the calcium receptor. Lancet. 2005;365:2237-9.

Tsourdi E, Rachner TD, Rauner M, Hamann C, Hofbauer LC. Denosumab for bone diseases: translating bone biology into targeted therapy. Eur J Endocrinol. 2011;165:833-40.

Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4):CD006250.

Zhang S, Gangal G, Uludag H. 'Magic bullets' for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents. Chem Soc Rev 2007;36:507-31.

Capítulo 57

Fármacos hipouricemiantes y antigotosos

J. Flórez

I. Principios generales

1. Objetivos generales de la terapia farmacológica

La hiperuricemia adquiere expresión clínica cuando el depósito tisular de cristales de urato genera una artritis, tofos o lesiones renales. Con el término de *gota* se describe un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperuricemia y depósito de cristales de urato monosódico en la membrana sinovial causante del episodio artrítico agudo. El tofo es un depósito de uratos, indoloro, que se localiza preferentemente en los pabellones auriculares y en la región periarticular. Para que aparezcan síntomas de gota, la concentración plasmática de ácido úrico debe ser mayor de 7 mg/dL en hombres y de 6 mg/dL en mujeres, concentraciones que favorecen el depósito de cristales de urato sódico en el líquido sinovial, lo que produce una respuesta inflamatoria aguda con acumulación de leucocitos promovida por la liberación de factores quimiotácticos.

Es precisa la activación previa de las células endoteliales con liberación de adhesinas capaces de promover la adhesión leucocitaria. Los cristales de urato promueven, además, la liberación de diversos mediadores inflamatorios en los leucocitos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), las interleucinas (IL) IL-1 e IL-8, calicreína, eicosanoides y otros factores que magnifican la reacción inflamatoria.

En el tratamiento de la gota, los principales objetivos son: *a)* yugular el proceso inflamatorio de un ataque agudo mediante colchicina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y *b)* reducir la hiperuricemia para impedir la formación de los depósitos de urato y para favorecer la disolución y desaparición de los depósitos de tofos, si los hay, mediante inhibidores de la síntesis de ácido úrico o la facilitación de la eliminación con uricosúricos.

El *síndrome de lisis tumoral* es un trastorno que cursa con hiperuricemia asociada principalmente con el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas (leucemias agudas, linfomas), aunque se ha descrito también en el cáncer de mama, carcinoma microcítico de pulmón y mieloma. Suele aparecer al iniciarse la quimioterapia y se debe a la lesión renal originada por la precipitación de cristales de ácido úrico subsiguiente a la lisis de células tumorales. De forma secundaria, pueden aparecer hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, que pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco. Para su tratamiento se utiliza la inhibición de la síntesis de ácido úrico, o la facilitación de la transformación oxidativa del ácido úrico en alantoína.

2. Metabolismo del ácido úrico

La hiperuricemia es el resultado de un desequilibrio entre los procesos de síntesis de ácido úrico y de su eliminación por el riñón.

El ácido úrico se forma como producto final de los procesos de oxidación de las bases púricas adenina, guanina e hipoxantina, que tiene lugar bajo la acción del complejo enzimático xantinooxidasa. La concentración de estas bases depende de varios factores: *a)* la velocidad con que son liberadas por degradación de sus respectivos nucleótidos, y *b)* la velocidad con que son reutilizadas mediante las enzimas adenina fosforribosiltransferasa (APRT) e hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT). En situaciones en que hay un incremento en la síntesis de nucleótidos de bases púricas, cabe esperar un aumento también en su degradación; por ello, un pequeño porcentaje de personas con hiperuricemia presentan un incremento de actividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa. Del mismo modo, aparecerá hiperuricemia si hay disminución de la actividad de las enzimas APRT y HGPRT o si existe un aumento en la velocidad de degradación de los nucleótidos, como es el caso de pacientes con neoplasias que han recibido tratamiento antitumoral (fig. 57-1).

El ácido úrico se elimina en la orina; su concentración es el resultado de los procesos de filtración en el glomérulo, reabsorción por transporte activo de ácidos en el túbulo y secreción tubular activa. La cantidad eliminada corresponde al 10% de la cantidad filtrada. En un porcentaje elevado de pacientes con hiperuricemia se aprecia una disminución de su capacidad de eliminar ácido úrico por orina, que puede deberse a una reducción en su capacidad de filtración o a un aumento en su velocidad de reabsorción.

Ante un paciente con hiperuricemia es conveniente precisar si presenta un aumento en su capacidad de producir el ácido úrico o una reducción en su capacidad de eliminación. Si la excreción de ácido úrico es inferior a 700 mg y la función renal es normal, el paciente debe recibir tratamiento con uricosúricos, pero si la excreción es superior a 700 mg, hay que pensar que existe hiperproducción y será mejor tratarla con inhibidores de la síntesis.

II. Fármacos antiinflamatorios

1. Colchicina

1.1. Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Es un alcaloide obtenido de la planta *Colchicum autumnale* (fig. 57-2). La acción antiinflamatoria de la colchicina es específica del ataque de gota, ya que no muestra actividad antiinflamatoria en otros tipos de inflamación ni tiene poder analgésico por sí misma; por este motivo, la respuesta positiva a la colchicina sirve de elemento confirmador de que el ataque es gotoso. Su acción se inicia en las primeras 24-48 h después de la administración oral y a las 6-17 h de la administración intravenosa. El mecanismo de su acción aún no está aclarado.

Por su capacidad de asociarse a las proteínas microtubulares de las células, interfiere en algunos de los movimientos que exigen contracción de estas

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos



Figura 57-1 Metabolismo de las purinas y formación de ácido úrico. El fosforribosilpirofosfato (PRPP) facilita la síntesis de nucleótidos a partir de sus respectivas bases.

proteínas: formación de huso mitótico, diapédesis, migración de gránulos intracelulares, etc. Inhibe funciones leucocitarias, como la adhesividad, movilidad y desgranulación, y muy especialmente la quimiotaxis leucocitaria. Reduce la extravasación de leucocitos y la expresión del receptor TNF-α en los monocitos y en el endotelio.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral en proporción variable, con una biodisponibilidad entre el 25 y el 40%, y un $t_{máx}$ de 30 min a 2 h. El volumen de distribución es de 2,2 L/kg y se une a proteínas plasmáticas en el 50%. El 80% de una dosis oral es metabolizado en el hígado por desacetilación y eliminado por la bilis, y el 20% restante es excretado por el riñón en forma activa, de modo que tanto la insuficiencia hepática como la renal pueden provocar acumulación y toxicidad. Es sustrato de CYP3A4 y glucoproteína P. La semivida de distribución es rápida, pero la terminal de eliminación varía entre 2 y 20 h.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes e importantes son las alteraciones gastrointestinales, en forma de dolor cólico, náuseas, vómitos y diarrea con deshidratación; de hecho, estas alteraciones marcan el tope de dosificación en un ataque agudo de gota, que suele ser bastante constante en un mismo individuo, lo que ayuda a efectuar la dosificación en ulteriores ataques. El problema puede plantearse si se administra por vía intravenosa, ya que entonces no hay signos de alarma digestivos y es más fácil la intoxicación por sobredosificación. Otras reacciones adversas son la miopatía con aumento de creatincinasa y, en ocasiones, alteraciones reversibles de los espermatozoides con pérdida en su capacidad de penetración. A las dosis terapéuticas no se aprecian alteraciones cromosómicas.

En caso de sobredosificación se produce un cuadro tóxico cuya sintomatología se desarrolla en tres fases, si bien su intensidad y el grado de superposición de las fases son variables. En la primera (24 h) predominan los síntomas gastrointestinales, con deshidratación y leucocitosis. En la segunda (24-72 h)

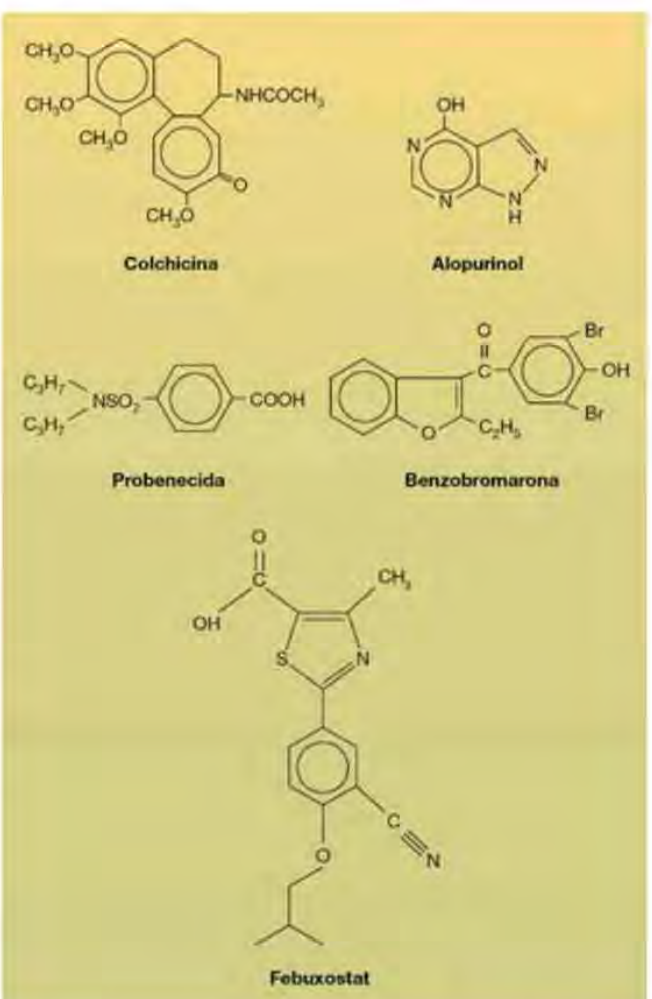


Figura. 57-2 Estructura de fármacos hipouricemiantes y antigotosos.

aparece depresión de la médula ósea de carácter e intensidad diversos, insuficiencia renal, distrés respiratorio, arritmias e insuficiencia cardíaca, fiebre, coagulación intravascular diseminada, alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones neuromusculares y neurológicas, que pueden llegar a delirio, estupor, coma y convulsiones. En la tercera fase, de recuperación, aparece la alopecia. Los riesgos de intoxicación aumentan cuando se administra la colchicina por vía intravenosa, cuando se administra una dosis inicial de saturación, en los ancianos, en la insuficiencia renal y hepática o por interacciones con fármacos (cimetidina y tolbutamida).

Los inhibidores de CYP3A4 y glucoproteína P favorecen la acumulación y toxicidad de la colchicina.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

En el ataque agudo de gota es conveniente administrarla en cuanto aparecen los primeros síntomas, porque su eficacia es entonces mayor con menos dosis. Se comienza con 1-1,2 mg por vía oral y se continúa con 0,5-1,2 mg cada 1 o 2 h, suspendiendo la medicación en cuanto desaparece el dolor o aparecen síntomas digestivos; la dosis total es de 4-10 mg (6 mg como media).

Puede ser necesario tratar la diarrea con fármacos opioides. Para evitar su acumulación, no se debe repetir otro curso de colchicina hasta 3 días después. Por vía intravenosa se administran 2 mg en 10-20 mL de solución salina, cuidando de que no haya extravasación, porque es muy irritante, con una o dos dosis adicionales de 1 mg cada 6 h. Tiene valor profiláctico en situaciones en que se prevea la aparición de ataques agudos de gota (p. ej., al iniciar la administración de uricosúricos o de alopurinol). Suele bastar una dosis de 0,5 mg, dos o tres veces a la semana, aumentándola si aparecen síntomas específicos.

Se utiliza también profilácticamente para evitar la serositis dolorosa de la fiebre familiar mediterránea y en la amiloidosis. Se ha aplicado también en la dermatitis herpetiforme, la dermatosis neutrofílica febril aguda, la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a otros tratamientos, la cirrosis biliar primaria, la cirrosis alcohólica, la sarcoidosis y la esclerodermia.

2. Otros fármacos antiinflamatorios

Pese a su eficacia, la intolerancia que produce la colchicina es suficientemente frecuente y enojosa para preferir otros fármacos menos molestos. La mayoría de los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE), tanto los clásicos (indometacina, naproxeno, etc.) como los coxibs (celecoxib y etoricoxib), son útiles para suprimir los síntomas de un ataque agudo o para impedir su aparición en situaciones con predisposición (v. cap. 23); teniendo en cuenta que los ataques agudos exigen dosis altas, es preciso tomar las precauciones necesarias para evitar o controlar las reacciones adversas.

La indometacina se administra en una dosis inicial de 50 mg, seguida de 3-4 dosis diarias de 25 mg hasta que los síntomas ceden; no conviene mantener esta dosificación muchos días por los efectos adversos que puede ocasionar; se inicia el alivio del dolor en 2-4 h, el calor y la hipersensibilidad disminuyen en 24-36 h, y la inflamación desaparece a los 3-4 días. Son asimismo eficaces muchos de los **derivados de los ácidos propiónico y acético**, los **oxicams** y los **coxibs**. La preferencia se debe a la experiencia personal y la tolerabilidad individual.

Los **glucocorticoides** proporcionan un rápido alivio del ataque agudo de gota. La prednisona se administra en dosis de 30-50 mg/día durante 3 días, para reducirla posteriormente a lo largo de 10-14 días.

III. Fármacos inhibidores de la xantinooxidasa

1. Alopurinol

1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina (v. fig. 57-2) que se comporta como sustrato y, al mismo tiempo, como inhibidor competitivo de la xantinooxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y esta en ácido úrico (v. fig. 57-1); a concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva. Al ser sustrato, el alopurinol es oxidado en oxipurinol, que también inhibe la enzima, de manera no competitiva. El resultado final se debe a la acción conjunta de ambos productos, teniendo en cuenta, además, que la semivida del oxipurinol es más prolongada que la del alopurinol. Como consecuencia, se reducen la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina, por debajo de los límites de solubilidad, y aumenta la concentración de oxipurinas, pero no en grado suficiente para precipitar, ya que tienen un aclaramiento renal muy elevado.

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados (tofos), evita la aparición de ataques agudos e impide la aparición de las complicaciones.

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 80%, con un $t_{máx}$ de 1-2 h para el alopurinol y de 5 h para su metabolito, el oxipurinol; la semivida del alopurinol es de 1-2 h (eliminación metabólica y renal), y la del oxipurinol, de 21 h (eliminación renal); la semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

1.3. Reacciones adversas e interacciones

En general es bien tolerado, pero puede ocasionar cuadros de hipersensibilidad. Si bien la mayoría de ellos son moderados (erupciones cutáneas, prurito y leucopenia transitoria), se ha descrito un cuadro particularmente tóxico con erupción eritematosa y descamativa, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática y renal que puede ser mortal. Esta reacción tóxica se aprecia, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal, habiéndose responsabilizado principalmente al oxipurinol, cuyo aclaramiento es más lento que el del alopurinol. Dada la gravedad de la reacción, se insiste en que no se administre el fármaco en hiperuricemias asintomáticas, sino solo en aquellas en que se prevea un claro beneficio clínico.

Otras reacciones esporádicas son molestias gastrointestinales, alteraciones de la función hepática, somnolencia, cefalea y sabor metálico.

Interacciones. Inhibe la oxidación de la 6-mercaptopurina y de la azatioprina (v. caps. 24, 59), por lo que aumenta su concentración y actividad, de ahí que haya que reducir las dosis de estos antimetabolitos. Incrementa la incidencia de erupciones cutáneas producida por ampicilina. Inhibe las enzimas metabolizadoras de los derivados cumarínicos.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones para emplear alopurinol en las hiperuricemias son: *a)* eliminación diaria de ácido úrico mayor de 700 mg/día; *b)* aclaramiento de creatinina inferior a 80 mL/min; *c)* presencia de tofos; *d)* nefrolitiasis úrica, y *e)* falta de control con uricosúricos. Su acción es profiláctica, iniciándose la reducción de la uricemia a los pocos días de tratamiento. Es particularmente útil en pacientes con gota crónica complicada con cálculos renales o con insuficiencia renal, aunque en este caso habrá que ajustar la dosis para evitar complicaciones. Al iniciar el tratamiento, la modificación de la concentración plasmática puede desajustar el equilibrio y desencadenar ataques agudos de gota; esto sucede también con los uricosúricos. Para evitarlo, en los primeros meses se asocian dosis pequeñas de antiinflamatorios que actúen como agentes profilácticos.

La dosis de alopurinol ha de ajustarse de forma individual para reducir la uricemia por debajo de los niveles peligrosos. En el adulto se empieza con 100 mg/día, aumentando 100 mg cada semana; si la función renal es normal, la dosis máxima es de 200-300 mg/día, y si está alterada, la dosis debe ajustarse. En niños que presentan hiperuricemia secundaria, la dosis es de 150 mg/día (hasta los 6 años) y 300 mg/día (mayores de 6 años).

2. Febuxostat

Es el ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-5-tiazolecarboxílico (v. fig. 57-2). Inhibe la xantinooxidasa mediante fijación intensa al centro activo de la enzima que contiene molibdeno, impidiendo la unión del sustrato natural. En contraste con el oxipurinol, metabolito del alopurinol que es el inhibidor real de la xantinooxidasa, el febuxostat forma complejos muy estables con el centro activo, difíciles de reactivar espontáneamente, por lo que su acción se prolonga más tiempo. Eso permite administrarlo una vez al día. Reduce los niveles de ácido úrico en unas 2 semanas, de forma que el 60% de los pacientes alcanzan valores inferiores s 6 mg/dL en pocos meses.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 0,5-1,3 h; tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 1,3 a 15,8 h. Se elimina principalmente por metabolización, especialmente por glucuronidación (22-44%) y oxidación (2-8%), eliminándose en forma activa por la orina solo en el 1-6%, pero varios de sus metabolitos son activos.

Las reacciones adversas más frecuentes son los accidentes dolorosos de gota en las primeras semanas que requieren profilaxis, alteraciones de las pruebas hepáticas, diarrea, cefalea y dolores osteomusculares. Puede aumentar los niveles de azatioprina y 6-mercaptopurina.

La dosis recomendada es de 80-120 mg, una vez al día.

IV. Fármacos uricosúricos

1. Características generales

Son compuestos que inhiben el transporte activo del ácido úrico en el túbulo contorneado proximal. Este transporte es bidireccional, pero normalmente predomina la reabsorción sobre la secreción, de manera que solo se elimina el 10% de la carga filtrada en el glomérulo. Algunos fármacos uricosúricos pueden interferir en el transporte en ambas direcciones: a dosis pequeñas suelen inhibir la secreción y a dosis altas inhiben la reabsorción. La inhibición se lleva a cabo en la membrana luminal de la célula renal; para actuar a este nivel, los uricosúricos deben estar presentes en la luz del túbulo, lo que consiguen principalmente porque ellos mismos son transportados en la célula tubular. Por consiguiente, cuando la función renal está deteriorada con bajos aclaramientos de creatinina, la eficacia de los uricosúricos disminuye y puede llegar a desaparecer.

La indicación más clara de los uricosúricos es en la gota clínicamente manifiesta, con buena función renal y una eliminación diaria de uratos inferior a 700 mg/día. Para evitar la formación de cálculos de urato, es conveniente conseguir altos flujos de orina, con tendencia a la alcalinización. Al igual que ocurre con el alopurinol, la reducción de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico puede desencadenar inicialmente ataques agudos de gota durante los primeros meses, lo que se puede evitar con dosis bajas de antiinflamatorios o de colchicina. Están contraindicados en pacientes con cálculos renales y con GFR inferior al 50%.

La dosificación debe ajustarse a cada paciente en función de la evolución de la uricemia; también hay que controlar periódicamente la función renal.

2. Benzbromarona

Es un producto benzofuránico (v. fig. 57-2), análogo del antiarrítmico amiodarona, que inhibe selectivamente al intercambiador urato-anión del túbulo proximal del riñón. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 4 h, y se metaboliza abundantemente en el hígado, produciendo derivados monobromados y deshalogenados; algunos de sus metabolitos son también activos. Su acción uricosúrica se prolonga hasta 48 h, por lo que basta administrar una dosis al día de 40-80 mg en forma micronizada o 100-200 mg en forma convencional.

Puede producir diarrea, eliminación de arenillas con disuria y cálculos renales si la eliminación de ácido úrico es excesiva.

3. Otros fármacos

Aunque no se comercializan en España, los utilizan en otros países. La **sulfinpirazona** es un derivado de las pirazolidindionas (v. cap. 23) que carece de acciones analgésica y antiinflamatoria. Muestra una poderosa actividad uricosúrica: a dosis pequeñas inhibe la secreción activa de ácido úrico en el túbulo renal, mientras que a dosis altas inhibe la reabsorción. Su eficacia disminuye e incluso se suprime cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 mL/min. Se absorbe bien por vía oral, se fija a las proteínas plasmáticas en el 98-99% y tiene una semivida de 3-5 h, pero su efecto uricosúrico se prolonga durante unas 10 h. Se elimina fundamentalmente por secreción renal en forma activa. Puede producir irritación gastrointestinal (1-15%) y reacciones de hipersensibilidad. Los salicilatos interfieren en la secreción de sulfinpirazona y reducen su actividad. Puede incrementar la actividad de los hipoglucemiantes orales. La dosis inicial es de 100-200 mg, dos veces al día, que puede aumentarse de forma gradual en función del efecto hasta un máximo de 800 mg/día; administrado con alimentos se reducen las molestias gástricas.

La **probenecida** es un derivado del ácido benzoico (v. fig. 57-2) inicialmente diseñado para inhibir la rápida secreción tubular de penicilina y así conseguir una prolongación de su permanencia en el organismo. Inhibe la secreción renal de otros productos, pero inhibe la reabsorción tubular del ácido úrico. Actúa también en otros sitios donde existe transporte activo de ácidos orgánicos; por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 2-4 h. La semivida es dependiente de la dosis y varía entre 5 y 8 h. Se elimina principalmente por metabolización: oxidación y conjugación. Puede producir molestias gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, y anemia hemolítica en casos de deficiencia de G-6-PD (v. cap. 7). Se ha descrito algún caso de anemia aplásica, síndrome nefrótico y necrosis hepática. En ocasiones puede producir mareos, anemia y polaquiuria. La dosis se inicia con 250 mg, una o dos veces al día, durante 1 semana; después se aumenta progresivamente según la respuesta hasta alcanzar 1-1,5 g/día. Como interfiere en la eliminación renal de varios fármacos, puede incrementar sus niveles y prolongar su permanencia en el organismo. Facilita la eliminación renal del oxipurinol, el metabolito del alopurinol, lo que debe tenerse en cuenta si se administran asociados (p. ej., en la gota tofosa).

V. Fármacos uricolíticos

1. Rasburicasa

El ácido úrico en la especie humana es el último producto de la vía catabólica de las purinas (v. fig. 57-1), pero es posible conseguir la oxidación enzimática del ácido úrico para convertirlo en alantoína, 10 veces más hidrosoluble que su precursor y fácilmente eliminable por orina, mediante la enzima urato oxidasa. Una forma recombinante de la urato oxidasa, obtenida de *Saccharomices cerevisiae*, es la rasburicasa, que, administrada al ser humano, acelera la conversión de ácido úrico en alantoína y promueve su fácil eliminación por la orina. La oxidación enzimática de ácido úrico requiere la formación

de H_2O_2, que es neutralizada por los antioxidantes endógenos; pero, en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) o con anemia congénita, el exceso de H_2O_2 puede provocar hemólisis.

La acción de la rasburicasa es inmediata, de modo que los niveles de ácido úrico descienden sustancialmente en 4 h, y mejora inmediatamente la función renal, lo que facilita también la eliminación de fosfatos. La $t_{1/2}$ de eliminación de la rasburicasa es de unas 19 h. Se utiliza antes y durante el inicio de la quimioterapia de leucemias linfocíticas y linfomas no hodgkinianos, en infusión intravenosa de 0,2 mg/kg/día durante 5-7 días. Puede producir reacciones alérgicas y anafilácticas, fiebre, náuseas y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD.

2. Pegloticasa

La **pegloticasa** es otra uricasa recombinante (pegilada) de administración i.v. reservada para la gota refractaria a otros tratamientos. La dosis es de 8 mg cada 2 a 4 semanas. Puede provocar reacciones gotosas, anafilácticas y complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthie oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. Ann Pharmacother 2006;40:2187-94.

Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. Lancet 2011;377:165-77.

Dan T, Koga H. Uricosurics inhibit urate transport in rat renal brush border membrane vesicles. Eur J Pharmacol 1990;187:303-12.

Emmerson BT. Antihyperuricalemics. In: Kippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. St Louis: Mosby; 1994.

Hande KR, Noore RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for patients with renal insufficiency. Am J Med 1984;76:47-56.

Lyseng-Williamson KA. Pegloticase: in treatment refractory group. Drugs 2011;71:2179-92.

Murrele GAC, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. Clin Pharmacokinet 1986;5:343-53.

Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risks factors, features and management. Semin Arthritis Rheum 1991;21:143-55.

Rasburicase (elitek) for hyperuricemia. Med Lett Drugs Ther 2002;44:96-7.

Sommers de K, Scholman HS. Drug interactions with urate excretion in man. Eur J Clin Pharmacol 1987;151:499-502.

Star VL, Hochberg MC. Prevention and management of gout. Drugs 1993;45:212-22.

Taylor WJ, Schumacher HR, Singh JA, Grainger R, Dalbeth N. Assessment of outcome in clinical trials of gout, a review of current measures. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1751-6.

Capítulo 58

Vitaminas liposolubles e hidrosolubles

J. Flórez

I. Vitaminas liposolubles

A. Vitamina A

1. Características químicas

Con el término de vitamina A se agrupa a un conjunto de productos que poseen la actividad biológica del ***trans*-retinol** o tienen una estructura estrechamente relacionada (fig. 58-1). El *trans*-retinol es el producto prototipo, la vitamina A_1, la forma más estable y abundante en la naturaleza. El **3-deshidrorretinol** es un producto natural con plena actividad biológica, que recibe el nombre de vitamina A_2, pero el isómero más interesante e importante es el **11-*cis*-retinaldehído,** que es el cromóforo de los pigmentos visuales *rodopsina* y *yodopsina*. La vitamina A también puede estar presente en forma de carotenoide, que es una forma provitamínica. Unos 50 carotenoides muestran actividad biológica. La provitamina A más activa y más importante cuantitativamente es el *trans*-β-caroteno.

El derivado con un grupo carboxilo terminal se denomina **ácido retinoico,** que comparte algunas, pero no todas, las acciones del retinol, ya que no es capaz de recuperar la función visual o reproductora de algunas especies en las que el retinol resulta eficaz; en cambio, muestra gran actividad para controlar la diferenciación y el mantenimiento del tejido epitelial. En su forma **holo-*trans*-retinoico** se denomina **tretinoína,** la forma activa de la vitamina A en todos los tejidos, a excepción de la retina, siendo de 10 a 100 veces más activo que el retinol. En su forma *cis* se encuentra la **isotretinoína,** igual de potente, pero menos tóxica. Otros derivados retinoides son el **etretinato,** que es un profármaco, éster etílico de la **acitretina,** en el que el anillo se ha vuelto aromático. A su vez, este anillo puede volverse doble, originando así la tercera generación denominada arotinoides: **adapaleno, bexaroteno** y **tazaroteno.**

Fuentes naturales de vitamina A son muchos de los productos de granja: leche, queso, mantequilla, helado y huevos; abunda en ciertos órganos de los animales (hígado, riñón y corazón) y en algunos peces (atún, sardina y arenque). Es particularmente abundante en los aceites obtenidos de algunos peces marinos (bacalao y tiburón) y mamíferos marinos (oso polar). Los carotenoides se encuentran en determinadas verduras de hoja verde (p. ej., espinacas), zanahorias y frutas (papaya, naranja).

2. Funciones biológicas

Además de desempeñar un papel esencial en la retina, la vitamina A interviene en el crecimiento y la diferenciación del tejido epitelial y de otros tejidos, como el hueso, en la reproducción y el desarrollo del embrión. Promueve la función inmunitaria y protege frente al desarrollo de ciertos tumores. Por sus acciones en la piel, los retinoides se emplean en enfermedades de la piel (v. cap. 72).

a) En los fotorreceptores. La visión en la oscuridad o con luz tenue requiere la existencia de una proteína pigmentaria denominada rodopsina, que se encuentra en los bastones de la retina. La rodopsina forma parte del conjunto de pigmentos visuales, moléculas capaces de absorber la luz de una determinada longitud de onda, y consta de una apoproteína, la opsina, que se une al 11-cis-retinal. En la especie humana existen cuatro pigmentos visuales: los tres que se encuentran en los conos y median la visión del color tienen máximos de absorción a 420 nm (azul), 530 nm (verde) y 560 nm (rojo); la rodopsina se encuentra sólo en los bastones y media la visión en la oscuridad, siendo su absorción máxima a 495 nm. Los cuatro pigmentos forman una única familia de proteínas homólogas codificadas por los correspondientes miembros de una familia de genes, derivados evolutivamente de un gen común. La estructura y las características funcionales de la rodopsina la asemejan también al receptor β-adrenérgico. Pero así como el β-adrenoceptor está asociado a la proteína G reguladora dependiente de GTP y al sistema adenilil ciclasa, la rodopsina se encuentra asociada a dos proteínas: otra proteína G reguladora dependiente de GTP, denominada transducina, y a una fosfodiesterasa (fig. 58-2). La rodopsina se forma en la oscuridad y es responsable de la visión en dicha situación; se sintetiza a partir de la opsina y del 11-cis-retinaldehído; este último deriva del retinol que penetra en la célula, se oxida a trans-retinal y se isomeriza a 11-cis. Durante la oscuridad, la activación de los bastones requiere un flujo iónico caracterizado por la entrada de Na^+ y de Ca^{2+} (corriente de oscuridad), capaz de despolarizar la célula. Este flujo requiere que los canales correspondientes permanezcan abiertos, lo cual se consigue mediante una concentración suficiente de GMPc en la membrana que es aportada por el complejo rodopsina-proteína G. En cambio, cuando la rodopsina es activada por un fotón lumínico, cambia su conformación y provoca la hidrólisis del GMPc (v. fig. 58-2): se estimula la formación de GTP-transducina a partir de GTP en el complejo regulador; la subunidad α de la proteína G, junto con GTP, activa la fosfodiesterasa y ésta hidroliza al GMPc. La disminución de la presencia de GMPc en la membrana ocasiona el cierre de canales, la reducción de la corriente iónica y la disminución de Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente hiperpolarización de la célula.

b) *En el crecimiento.* La deficiencia de vitamina A provoca la queratinización de muchos epitelios y la atrofia de tejidos mucosecretores (tráquea, piel, córnea, glándula salival y testículos), con reducción de las células caliciformes y de su secreción. Aumenta, en cambio, la proliferación y el crecimiento de las células basales hasta sustituir al epitelio original, transformándolo en un epitelio queratinizado. Por otra parte, la deficiencia de vitamina A favorece la susceptibilidad a la carcinogénesis, apareciendo hiperplasia epitelial, leucoplaquias y tumores, mientras que la administración de diversos retinoides reduce la incidencia de la carcinogénesis experimental, impide la aparición del cáncer epitelial en varios tejidos y retrasa la malignización de lesiones preneoplásicas. Estos datos indican que la vitamina A y los retinoides pueden tener una

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

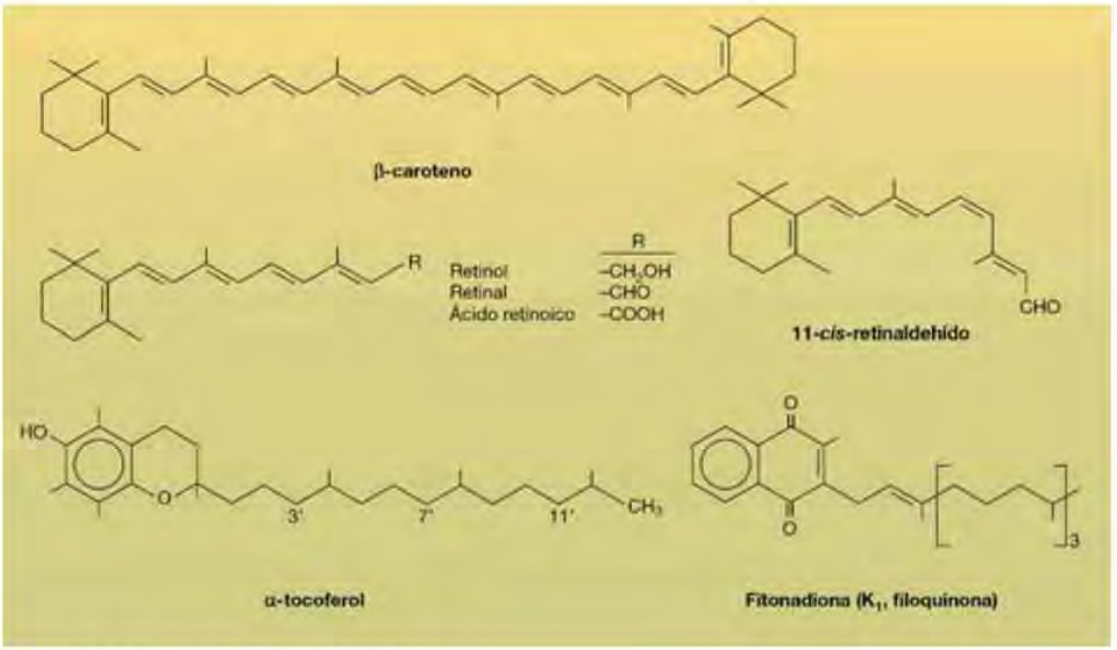


Figura 58-1 Estructura de vitaminas liposolubles.

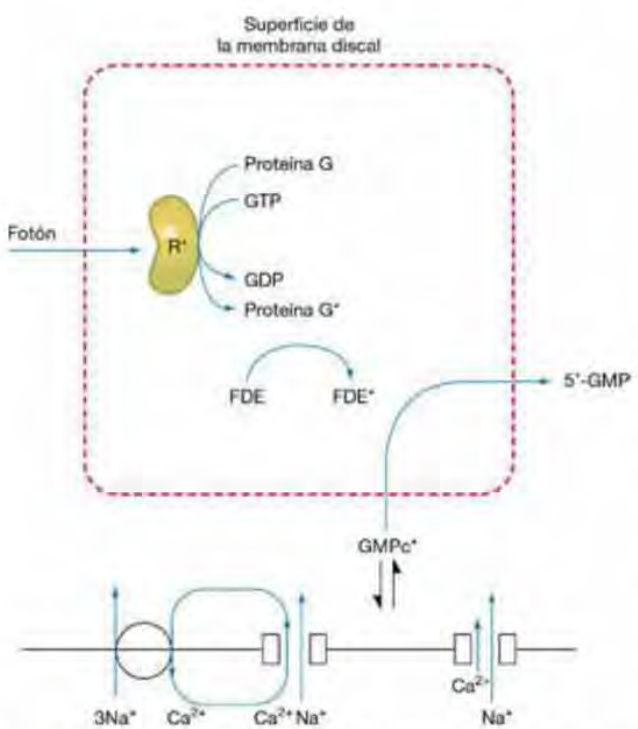


Figura 58-2 Modelo esquemático que muestra la acción de los componentes moleculares de la cascada de GMPc. La luz, absorbida por el receptor rodopsina, inicia la respuesta; la rodopsina activada (R*) dispara la cascada de GMPc, previa activación de la proteína reguladora G o transducina, la cual activa la fosfodiesterasa (FDE). La hidrólisis de GMPc activada por la luz depleciona este segundo mensajero, lo que repercute en el cierre de canales de Na^+ y Ca^{2+}, y en la reducción del intercambio $3Na^+$-Ca^{2+}. *(Según Lamb, 1986; con autorización.)*

potente acción sobre los fenómenos de crecimiento y diferenciación celulares. Ciertamente, no se comportan como antimetabolitos ni tienen actividad antimitótica. Más bien, estas acciones se deben a la influencia que el ácido retinoico ejerce sobre los receptores nucleares, auténticos factores de transcripción que regulan la actividad de diversos genes. Se conocen varios receptores del ácido retinoico (RAR) que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (v. cap. 3) y concretamente a la clase II, caracterizada por la dimerización que sufren con el receptor RXR (un receptor del ácido 9-*cis*-retinoico) y la fijación a secuencias repetidas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Adicionalmente, los retinoides pueden intervenir en la muerte celular programada por un mecanismo que es independiente del receptor.

3. Actividad de productos sintéticos

La actividad antiproliferativa y diferenciadora de los retinoides se aprecia tanto en la vitamina A propiamente dicha como en el ácido retinoico, pero las dosis requeridas para utilizarlas en clínica son tan altas que cursarían con toxicidad. En cambio, sus derivados muestran un índice terapéutico más favorable, lo que permite utilizarlos en varios cuadros dermatológicos en los que modifican la capacidad de expresión celular.

La **isotretinoína** y **tretinoína** reducen el tamaño celular de la glándula sebácea, aumentan la diferenciación de las células foliculares pilosebáceas, alteran los patrones de queratinización, reducen la producción de sebo y, por consiguiente, reducen el crecimiento de *Propionibacterium acnes* en el folículo, no por una acción antibacteriana directa, sino por alterar las condiciones en que dichos gérmenes pueden desarrollarse. Muestran también cierta actividad antiinflamatoria, quizá por una inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas y de la producción de superóxidos por parte de los leucocitos polimorfonucleares.

El **etretinato** y la **acitretina** inhiben la proliferación y la queratinización de tejidos epiteliales, por lo que son útiles en alteraciones dérmicas hiperqueratósicas, como es el caso de la psoriasis. En la piel psoriásica aumentan la síntesis de queratohialina y hacen reaparecer el estrato córneo; inhiben la ornitina descarboxilasa y reducen

los niveles de poliaminas previamente aumentados. Tienen acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhiben la motilidad y la migración de neutrófilos y eosinófilos a la epidermis, lo que reduce la citotoxicidad de los polimorfonucleares.

El **tazaroteno** es un retinoide profármaco que se hidroliza en la piel para convertirse en ácido tazaroténico, el cual actúa sobre la expresión genética que modula la proliferación, la hiperplasia y la diferenciación celular en diferentes tejidos. Es particularmente útil para el tratamiento de la psoriasis (v. cap. 73).

4. Características farmacocinéticas

4.1. Vitamina A

La vitamina A y carotenoides presentes en los alimentos son liberados de las proteínas por la pepsina y enzimas proteolíticas. Merced a la acción indispensable de los ácidos biliares, se asocian a otros elementos lipídicos y se absorben como micelas que se incorporan a los quilomicrones. La absorción es del 80% y el resto se elimina en las heces. Los quilomicrones liberan el retinol esterificado en el hígado, donde se forma el depósito a partir del cual será liberado a los tejidos.

El hígado libera el retinol en su forma *trans*, asociado a una proteína específica: la proteína fijadora de retinol (RBP); el ácido retinoico, en cambio, no está asociado a la RBP, sino a la albúmina del plasma. El complejo retinol-RBP (*holo*-RBP) penetra en las células merced al reconocimiento previo de la molécula de RBP por parte de receptores específicos de membrana. Una vez en la célula, el complejo se disocia y el retinol es fijado rápidamente a otras proteínas celulares (CRBP) que lo protegen de la oxidación y lo transportan al sitio de acción intracelular. El ácido retinoico se fija a proteínas intracelulares que son sus receptores RAR.

El retinaldehído es reducido a retinol y posteriormente esterificado a un retiniléster; a su vez, este puede ser hidrolizado y pasar a retinol. El retinol puede sufrir β-glucuronidación y ser eliminado en la bilis; el retinaldehído se puede oxidar irreversiblemente en ácido retinoico y productos sucesivos, que son eliminados por diversas vías. En conjunto, entre el 30 y el 60% de una dosis de vitamina A se elimina en el transcurso de 1 semana; el resto se almacena en el organismo.

4.2. Productos sintéticos

El ácido retinoico se absorbe por vía oral; es metabolizado en el hígado, donde se oxida y conjuga con el ácido glucurónico y la taurina. Produce autoinducción enzimática.

El etretinato se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 40% y un $t_{máx}$ de 2,5 a 6 h. Se une a la albúmina plasmática en el 98% y se metaboliza en productos activos, entre los que destaca la acitretina. Su distribución sigue un modelo tricompartimental, con un compartimiento profundo en que la $t_{1/2}$ de eliminación puede alcanzar los 80-100 días e incluso más. En cambio, la acitretina no se acumula, sino que se elimina con rapidez, con una $t_{1/2}$ de 50-60 h.

La isotretinoína se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 2-4 h, y se fija abundantemente a la albúmina plasmática. Su $t_{1/2}$ es de 10-20 h y no se produce acumulación con dosis repetidas. Se metaboliza principalmente en 4-oxoisotretinoína.

El tazaroteno en aplicación tópica sobre la piel tiene una biodisponibilidad del 0,1 al 5% según el modelo de aplicación. Se metaboliza en el principio activo ácido tazaroténico, el cual es inactivado en el hígado; su $t_{1/2}$ de eliminación es de 18 h. La retención cutánea es prolongada.

El bexaroteno es metabolizado por CYP3A4, originando interacciones de inhibición e inducción con otros fármacos que utilizan ese mismo citocromo.

5. Reacciones adversas. Intoxicación

La hipervitaminosis aguda se produce por dosis muy elevadas de vitamina A por encima de 200.000 o 300.000 U en niños, tomadas en poco espacio de tiempo. Se manifiesta en forma de irritabilidad o de somnolencia, cefalea, vómitos, incoordinación, debilidad muscular, diplopía, descamación de la piel y abultamiento de fontanelas por hidrocefalia temporal en recién nacidos.

La intoxicación crónica se debe a la administración frecuente (casi siempre diaria) de dosis moderadas, 75-100.000 U, durante varios meses. Aparecen sequedad y pigmentación de la piel, alopecia, anorexia, debilidad muscular, cefalea, hipercalcemia y engrosamiento del hueso, hepatomegalia, rigidez y dolor de huesos y articulaciones, diplopía, prurito, hemorragias labiales y gingivales; puede ocasionar alteraciones psiquiátricas en forma de depresión o de esquizofrenia. En animales puede producir teratogénesis con dosis altas.

La tretinoína produce leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas, así como el «síndrome del ácido retinoico»: fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural e insuficiencia cardíaca; debe tratarse con glucocorticoides. Es muy teratógena.

El etretinato provoca varias reacciones adversas: sequedad de labios (queilitis), boca y nariz, con epistaxis, caída del pelo, afinamiento o descamación de la piel, exfoliación de palmas y plantas, y distrofias de la uña; puede provocar un cuadro de seudotumor cerebral; más raras son las alteraciones hepáticas con aumento de enzimas. En animales es teratógena, por lo que está contraindicada en el embarazo y, dada su persistencia en el organismo, se recomienda evitar el embarazo durante 2 años después de interrumpida su administración.

La isotretinoína ocasiona reacciones adversas en la piel y mucosas parecidas a las del etretinato. Además, puede provocar cefalea, insomnio, aumento de triglicéridos y colesterol en hombres, exacerbación de artritis y artralgias en casos de acné quístico o hiperostosis esquelética. Es también teratógena.

El tazaroteno puede producir alteraciones dermatológicas: prurito, eritema, irritación cutánea, descamación, dolor o piel seca. Parece que no produce teratogenia ni carcinogénesis. La alitretinoína puede producir eritema, descamación de la piel y sensación de quemadura. El bexaroteno provoca anomalías lipídicas, hipotiroidismo, pancreatitis y leucopenia.

6. Aplicaciones terapéuticas

La vitamina A se debe administrar en casos de deficiencia previsible por mala alimentación o por interferencia en los mecanismos de absorción; 1 equivalente de retinol = 1 mg de retinol = 3,3 U de vitamina A.

En adultos y niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 1.900-3.000 equivalentes de retinol al día durante 1-2 semanas; si el déficit es grave, 30.000 equivalentes de retinol/día durante 3 días, seguidos de 15.000 equivalentes de retinol/día durante 15 días, y 3.000-6.000 equivalentes/día durante 2 meses más. Por vía parenteral, en niños menores de 8 años se administran 1.500-4.500 equivalentes/día durante 10 días; en adultos con déficit grave, 15.000-30.000 equivalentes/día durante 3 días, seguidos de 15.000/día durante 2 semanas.

Durante la primera edad, la lactancia y el embarazo se puede suplementar a base de 400-700 equivalentes/día.

La tretinoína se emplea en la leucemia promielocítica aguda (v. cap. 59, apartado XI, 4).

La isotretinoína se emplea en el acné *conglobata* y el acné vulgar, en dosis de 0,5 mg/kg/día durante 4-5 meses; puede requerirse

un segundo curso de tratamiento, pero en tal caso se debe dejar un intervalo de 2 meses. Se emplea también en otras alteraciones de la queratinización (ictiosis, queratosis palmar y plantar, enfermedad de Darier, eritroqueratoderma, queratoacantoma, dermatólisis acantolítica, etc.), aunque suele ser necesaria una administración más prolongada. En la foliculitis por bacterias gramnegativas se emplean dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante 4-5 meses. En la hidradenitis supurativa y la micosis fungoide, la eficacia es variable.

El etretinato se emplea en ciertas formas graves de *psoriasis:* pustular generalizada, pustular palmar y plantar, y eritrodérmica

La dosis es de 0,75-1 mg/kg/día, pero, si el paciente es muy sensible, hay que bajar la dosis a 0,3-0,5 mg/kg/día. Hay que mantener el tratamiento hasta 2 semanas después de remitido el cuadro, sin pasar de un tiempo total de 16 semanas, pero, si a las 4 semanas no se aprecia mejoría, se debe suspender. También es útil en otras formas de queratinización, antes señaladas, y a veces en ciertas lesiones precancerosas (leucoplaquia oral, queratosis actínica y queratoacantoma) (v. cap. 59). Como coadyuvante puede ser útil en el carcinoma de células basales y en tumores epiteliales de vejiga. La acitretina se emplea en dosis de 30-50 mg/día.

El tazaroteno se aplica una vez al día al 0,1 y al 0,05%. La aplicación no debe extenderse más allá del 10% de la piel (v. cap. 72). La alitretinoína se utiliza en manifestaciones dérmicas del sarcoma de Kaposi. El bexaroteno se fija selectivamente al receptor RXR, y es útil en el linfoma cutáneo de células T en dosis de 300 mg/m^2/día.

B. Vitamina E

1. Funciones biológicas

La actividad propia de la vitamina E está asociada a ocho compuestos naturales presentes en las plantas. El **α-tocoferol** es la forma más activa de la vitamina E y, de él, la forma *d* es más activa que la *l;* existen ésteres con fines comerciales (v. fig. 58-1).

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina E en la especie humana, al parecer, son: *a)* alteraciones en el prematuro con bajo peso (<1.500 g), en forma de anemia hemolítica, trombocitosis e hiperagregabilidad de plaquetas, hemorragia intraventricular, mayor susceptibilidad a la toxicidad por oxígeno (fibroplasia retrolental y displasia broncopulmonar), y *b)* en niños y adultos con malabsorción: disminución de la semivida del hematíe, distrofia axonal y alteraciones neuromusculares.

La función más conocida del α-tocoferol es su capacidad para actuar como sustancia antioxidante *in vivo.* Como tal, su principal función sería la de inhibir oxidaciones iniciadas y mediadas por radicales libres, y muy particularmente las de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), elementos susceptibles a la autooxidación, que forman parte importante de los fosfolípidos de membrana; por eso resulta significativa la abundante presencia de α-tocoferol en la membrana, donde se comporta como un protector fisiológico. Pero no es el único protector, ya que las células disponen de otros mecanismos de: las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GSHP) y glutatión reductasa, y moléculas más pequeñas, como el glutatión, el ácido ascórbico y el ácido úrico. Muchas de las alteraciones que se observan en casos de deficiencia de vitamina E se pueden explicar en términos de modificación estructural o funcional de membranas celulares, tanto la citoplasmática como la mitocondrial; por ejemplo: las lesiones neuropatológicas responsables de la aparición de hiporreflexia, alteraciones de la marcha y de la propiocepción, retinopatía y oftalmoplejía; la anemia hemolítica del prematuro, y la anemia del adulto que padece malabsorción y muestra hematíes cuya semivida está acortada a causa de mayor susceptibilidad al peróxido de hidrógeno. A su vez, la mayor actividad de radicales libres puede explicar la mayor producción de tromboxanos y la más rápida agregabilidad de las plaquetas.

2. Características farmacocinéticas

La absorción digestiva del tocoferol es del 20-40%; ocurre en el intestino delgado y requiere la existencia de ácidos grasos, sobre todo de cadena media, ácidos biliares y jugo pancreático. La preparación más absorbible es la emulsión miscible en agua de acetato de tocoferol, que se hidroliza en la mucosa. El tocoferol es transportado en las lipoproteínas del plasma y en los hematíes, a cuya membrana se asocia fuertemente. La vitamina se deposita, sobre todo, en el hígado, el tejido adiposo y el músculo; dentro de las células se encuentra próxima a elementos membranosos intracelulares.

3. Reacciones adversas

Se necesitan dosis muy elevadas para producirlas. Pueden interferir en la absorción de vitaminas A y K. La administración persistente de dosis altas llega a provocar náuseas, debilidad muscular, fatiga, cefalea y visión borrosa en algunos pacientes, molestias gastrointestinales, creatinuria y reducción de la función gonadal.

4. Aplicaciones terapéuticas

En pacientes con síndrome de mala absorción que cursan con esteatorrea (resecciones gastrointestinales y enfermedad celíaca) o con fibrosis quística, cirrosis hepática u obstrucción biliar, es necesario administrar vitamina E con fines profilácticos, evitándose así la distrofia axonal; la dosis es de 25-50 mg de α-tocoferol (37,5-75 U) al día.

En prematuros de menos de 31 semanas y peso inferior a 1.500 g, se emplean dosis altas (100 mg/kg/día) por vía oral para reducir la incidencia o gravedad de la retinopatía y la fibroplasia retrolental provocadas por la exposición al oxígeno; más discutible es su acción protectora frente al síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido.

En la claudicación intermitente se ha apreciado cierta acción beneficiosa en conjunción con el ejercicio, a dosis de 400-600 mg/día, quizá por cierta actividad antiagregante. También existen algunos datos positivos en el tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama. No ejerce efecto alguno en ninguno de los muchos cuadros para los que se la ha recomendado: arterioesclerosis, cáncer, infertilidad, aborto, distrofia muscular, enfermedades cardiovasculares, quemaduras y porfiria, por lo que se debe ser muy crítico frente a la pretendida acción terapéutica como antioxidante, incluida su utilización en la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down.

C. Vitamina K

La vitamina K comprende el núcleo 2-metil-1,4-naftoquinona (**menadiona** o vitamina K_3) y todos sus derivados que poseen actividad antihemorrágica en animales alimentados con dieta carente de vitamina K. La filoquinona o **fitomenadiona** es la vitamina K_1 (2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona; v. fig. 58-1), mientras que la vitamina K_2 o **menaquinonas** forma parte de una serie amplia de derivados producidos por las bacterias intestinales y absorbidos en el tubo digestivo. Como preparado clínico, la fitomenadiona es una forma soluble que resulta más segura por presentar menos nocividad.

En general, la mejor fuente de vitamina K la constituyen las verduras de hoja verde (lechuga, espinaca, coles de Bruselas o brécol), en las que la vitamina resiste las diversas manipulaciones, incluida la cocción; hay también cantidades altas en la coliflor y el hígado de buey.

1. Funciones biológicas

En el capítulo 45 se expone la acción fundamental de la vitamina K, indispensable para γ-carboxilar los residuos glutamilo presentes en los precursores de los factores II, VII, IX y X de la coagulación; de ahí que el déficit de vitamina K provoque hipocoagulabilidad de la sangre y hemorragias.

Además, la vitamina K γ-carboxila otras proteínas: las proteínas C, S, Z, M y la osteocalcina del hueso. La fitomenadiona produce un efecto más rápido, potente y prolongado que los demás preparados; a diferencia de la menadiona, no hemoliza los hematíes en los pacientes deficitarios en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD).

2. Características farmacocinéticas

La fitomenadiona se absorbe por transporte activo en el intestino delgado, pero necesita los ácidos biliares para pasar a la linfa, incorporada a los quilomicrones. Las menaquinonas lo hacen por difusión pasiva. La menadiona y su forma hidrosoluble no requieren bilis para su absorción. Tras ser absorbidas, la mayoría de las formas de vitamina K se acumulan en el hígado; allí se metabolizan con gran rapidez, transformándose en metabolitos polares que se eliminan por bilis y orina. La menadiona se convierte en menadiol, que sufre procesos de conjugación con glucuronato y sulfato. El tratamiento con anticoagulantes orales produce un aumento de la forma fitonadiona-2,3-epóxido en el hígado.

3. Reacciones adversas

Por vía oral, las reacciones son infrecuentes. La fitomenadiona por vía i.v. puede producir enrojecimiento de la cara, hiperhidrosis, disnea, cianosis, fallo circulatorio periférico, shock e hipersensibilidad de carácter anafiláctico. En los recién nacidos, la vía parenteral puede aumentar la bilirrubina del plasma y provocar anemia hemolítica y hemoglobinuria, pero estas reacciones son menos frecuentes que con los preparados hidrosolubles de menadiona, y solo aparecen muy rara vez si no se exceden las dosis recomendadas.

4. Aplicaciones terapéuticas

La dieta proporciona, en general, la cantidad mínima diaria de vitamina K, que se ha establecido en 1-5 μg/kg en niños y 0,03 μg/kg en adultos. Disminuye la absorción exigida en situaciones de tratamiento antibiótico prolongado, en la limpieza intestinal para cirugía de colon, en los síndromes de mala absorción (enfermedad celíaca, insuficiencia biliar o pancreática y fístula intestinal), en las diarreas del niño y más todavía si son tratados con antibióticos. En estos casos es preciso prevenir la deficiencia de vitamina K con una dosis diaria de 10 mg.

El prematuro y el recién nacido pueden presentar déficit de vitamina K en los primeros días, produciéndose hemorragias. Se recomienda el uso profiláctico de fitomenadiona en dosis de 0,5-1 mg por vía parenteral inmediatamente después del parto; si hay hemorragias del recién nacido, 1 mL. Puede ser necesario mantener la dosis en los primeros 5 meses, especialmente si tienen diarreas o son tratados con antibióticos.

Cuando la hipoprotrombinemia se debe a una sobredosificación por anticoagulantes cumarínicos, en casos moderados se administrará fitomenadiona 2,5-10 mg en dosis única; si la hemorragia es grave, 20-40 mg. Pueden ser necesarias las transfusiones de sangre completa, plasma o concentrados de los factores deficitarios.

D. Vitamina D

Véase el capítulo 56.

II. Vitaminas hidrosolubles

A. Ácido ascórbico

La vitamina C o ácido L-ascórbico es un azúcar ácido derivado del ácido gulónico, que se sintetiza a partir de la glucosa (fig. 58-3). Se oxida en ácido deshidro-L-ascórbico para formar un sistema redox que puede ser la base de sus principales acciones fisiológicas. La especie humana carece de capacidad para sintetizar el ácido ascórbico, por lo que necesita obtenerlo de la dieta; de lo contrario, se desarrolla el *escorbuto*. Se encuentra abundantemente en frutas, verduras y órganos animales, como el hígado y el riñón.

1. Funciones biológicas

El ácido ascórbico desempeña un importante papel en muchas reacciones en las que interviene la incorporación del oxígeno desde el oxígeno molecular al sustrato. Puede actuar como cofactor clásico en el sitio activo de enzimas hidroxilantes o puede participar como elemento protector en reacciones de hidroxilasas.

Interviene en la síntesis de colágeno de dos maneras: a) favorece la hidroxilación de la prolina en hidroxiprolina, lo que dota de estabilidad a la matriz extracelular, y la hidroxilación de la lisina en carnitina, necesaria para la glucosilación y la formación de puentes cruzados en las fibras de colágeno, y b) interviene en la síntesis de varias estructuras microsómicas y polisómicas, implicadas en la formación del colágeno reparador. Por estos motivos, la deficiencia de ácido ascórbico altera el colágeno de la piel, del conjuntivo vascular, de huesos y dientes, que son los tejidos y órganos más afectados en el escorbuto.

Actúa en otras importantes hidroxilaciones: en las etapas iniciales de la síntesis de hormonas esteroideas, el metabolismo de lípidos y el de muy diversos fármacos. Estas hidroxilasas suelen requerir citocromo P450 y se encuentran a nivel microsómico y mitocondrial.

La síntesis de carnitina a partir de lisina y metionina se realiza mediante dos hidroxilasas que requieren Fe^{2+} y ácido ascórbico; la carnitina está implicada en el transporte de ácidos grasos hasta las mitocondrias, donde serán oxidados.

Interviene también en el metabolismo de la tirosina: en los procesos de oxidación (tirosina hidroxilasa y β-dopamina hidroxilasa; v. cap. 16), y en la metabolización de la tirosina por parte de la p-hidroxifenilpirúvico oxidasa.

La acción reductora y quelante del ácido ascórbico explica su interacción con algunos iones metálicos, con lo que facilita su movilización de los depósitos y su absorción en el intestino; esto explica, quizá, su acción en algunas anemias.

Se comporta también como agente neutralizador de radicales libres derivados del oxígeno (hidroxilo, superóxido, etc.).

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el tubo digestivo por transporte dependiente de Na^+; hasta cantidades de 180 mg (como las que suele haber en la dieta), la absorción es del 80-90% en no fumadores y del 60-80% en fumadores, pero con una ingesta de 1-12 g la absorción desciende al 50 y hasta el 16%. La capacidad de absorción total es de unos 1.200 mg en 24 h, lo que se consigue con dosis de unos 3 g. El depósito corporal es de unos 20 mg/kg, que corresponde a una ingesta normal diaria de 60 mg, pero puede aumentar al 25-30% con cantidades mayores.

Con concentraciones plasmáticas normales de 0,8-0,9 mg/dL, el ácido ascórbico filtrado por el riñón es reabsorbido en el túbulo; por encima de este umbral, el ácido ascórbico se elimina como tal o en forma de metabolitos: cuanto mayor sea la dosis, mayor será la proporción excretada como ácido ascórbico.

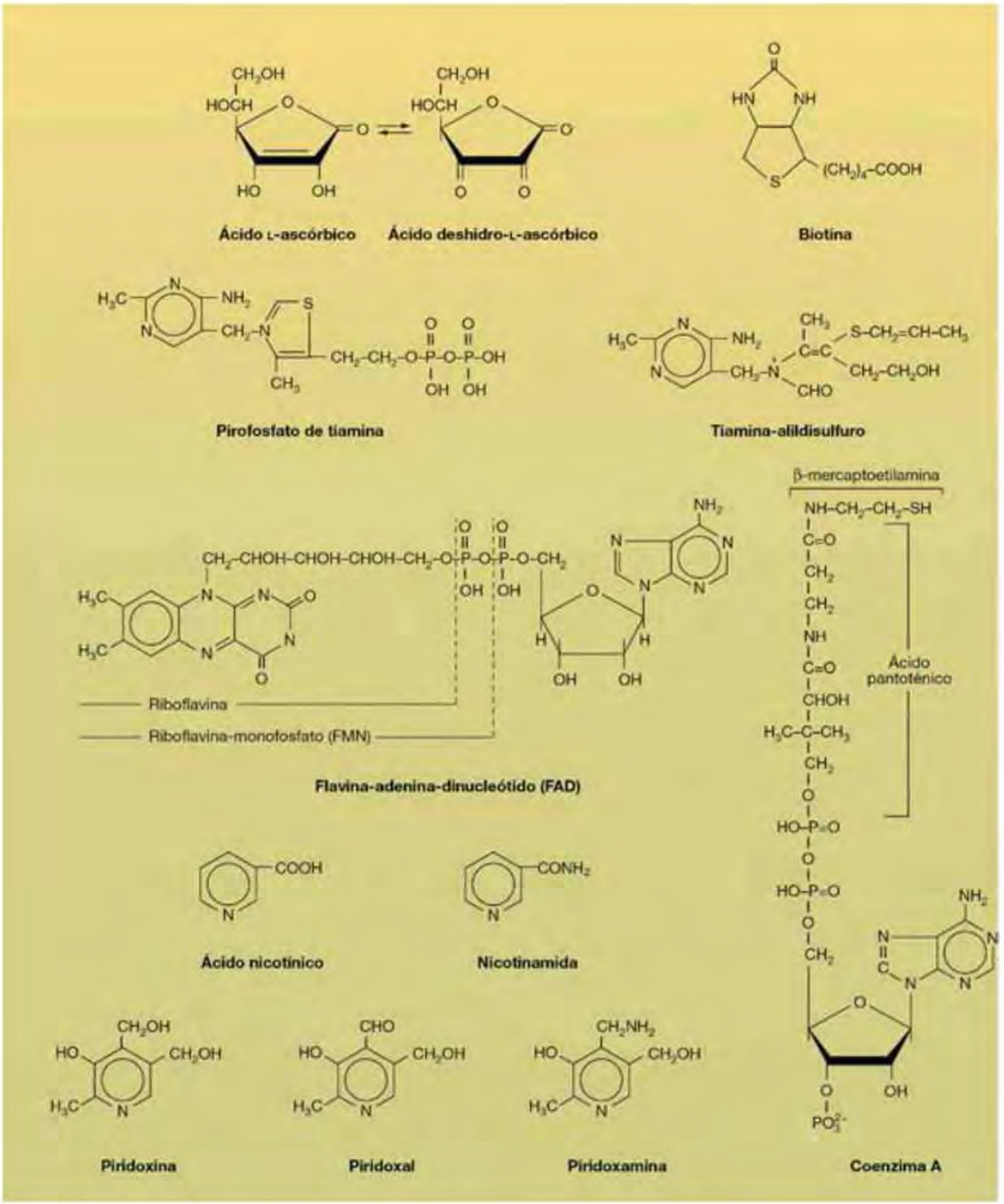


Figura 58-3 Estructura de vitaminas hidrosolubles

3. Reacciones adversas

Es bastante inocuo. A dosis muy altas puede irritar el tubo digestivo o el epitelio urinario por la acción acidificante de la orina; las megadosis pueden provocar hemólisis en enfermos deficitarios en G-6-PD. Puede alterar los resultados de laboratorio en enfermos con glucosuria y dar falsos negativos en las hemorragias ocultas del carcinoma de colon.

4. Aplicaciones terapéuticas

Para impedir la aparición de escorbuto, basta una dosis diaria de 50-100 mg; se necesita algo más (70-120 mg/día) en el embarazo y la lactación (un zumo de naranja fresco contiene 0,5 mg/mL de ácido ascórbico). En situaciones extremas (traumatismos, quemaduras o intervenciones quirúrgicas) aumentan los requerimientos, por lo que se necesita una dosis de 150 mg/día.

El ácido ascórbico no tiene utilidad profiláctica o curativa alguna en el cáncer, en el asma o en la ateroesclerosis; tampoco mejora la capacidad para razonar o pensar. No evita la aparición de resfriados de naturaleza vírica, aunque la administración de 1-2 g/día durante varios meses puede reducir la gravedad de los síntomas. En algunos casos ha mostrado cierta capacidad para acelerar la cicatrización de úlceras por decúbito, aunque lo mejor es prevenir su aparición. Por consiguiente, no está justificado ninguno de los reclamos habituales para ingerir dosis altas de vitamina C.

B. Tiamina

La tiamina (vitamina B_1) es el factor cuya deficiencia provoca el *beriberi*. En su forma natural está formada por un núcleo pirimidínico y otro tiazol unidos por un puente metilénico (v. fig. 58-3), si bien en el organismo se encuentra en la forma de coenzima como pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa). Las formas comerciales más corrientes son el clorhidrato y el nitrato. Modificaciones diversas de la molécula originan *antagonistas*, entre los que destacan la **oxitiamina** y la **piritiamina**, capaces de producir cuadros de deficiencia de tiamina.

En la mayoría de los productos animales, el 95-98% de la tiamina se encuentra en forma fosforilada, en su mayor parte como difosfato; en las plantas, en cambio, predomina la forma monofosforilada. Se encuentra abundantemente en la levadura seca de cerveza, la levadura seca de panadería, el hígado de cerdo, los granos y las semillas de cereales, las legumbres secas y los frutos secos; su presencia en los granos no es homogénea, sino que se encuentra preferentemente en las capas más externas.

1. Funciones biológicas

La principal función catalítica de la tiamina consiste en la activación de un carbonilo, seguida por la separación del enlace entre dos carbonos. En los tejidos animales, el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa actúa como coenzima en las siguientes reacciones:

a) *Descarboxilación oxidativa de α-cetoácidos.* Principalmente actúa sobre el ácido pirúvico, cuya descarboxilación origina acetilcoenzima A, que entra en el ciclo de Krebs, donde el acetato sufre la oxidación completa a CO_2 y H_2O. También interviene en la descarboxilación del ácido α-cetoglutárico para convertirse en succinil-CoA. Más recientemente se ha demostrado que tres α-cetoácidos ramificados, derivados de la desaminación de la leukina, la isoleucina y la valina, son también descarboxilados oxidativamente por un complejo multienzimático específico, análogo al del ácido pirúvico.

b) *Reacción transcetolasa.* Se lleva a cabo en la vía metabólica de las pentosas (o hexosa-monofosfato), como vía derivada o alternativa de la oxidación de la glucosa. La tiamina transcetolasa reacciona con los cetoazúcares para romper el enlace entre C2 y C3, formar el producto intermedio tiamina-pirofosfato-glicolaldehído, el cual es transformado después al correspondiente aldehído aceptor.

c) La tiamina parece que está presente en ciertas terminaciones nerviosas, en grados diversos de fosfatación; el propio impulso nervioso libera tiamina, y se ha llegado a pensar que puede formar parte integrante de los mecanismos moduladores de transmisión nerviosa. Los pacientes con encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh) tienen deficiencia de tiamina-trifosfato, pero no de difosfato. La *deficiencia* en tiamina produce *beriberi* en sus diversas formas: «seca» o neurítica, «húmeda» o edematosa por afectación cardíaca, e infantil. En los países desarrollados puede aparecer si la dieta es escasa o insuficientemente enriquecida; un caso especial lo constituye la neuritis alcohólica, que puede evolucionar hasta la encefalopatía de Wernicke. Debe cuidarse en especial a niños, ancianos y embarazadas. Las necesidades diarias oscilan entre 0,5 y 1 mg por cada 1.000 calorías.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el intestino delgado por un sistema de transporte activo para concentraciones menores de 2 μM y por difusión pasiva para concentraciones superiores; diversas sustancias, incluido el alcohol, pueden inhibir el transporte activo. La tiamina es fosforilada en la propia célula intestinal. El organismo tiene una capacidad limitada para almacenar tiamina. En principio se encuentra en todos los tejidos, y las mayores concentraciones se alcanzan en el hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato; toda tiamina en exceso se elimina con rapidez por la orina.

3. Reacciones adversas

Las dosis habituales, incluso altas, son perfectamente toleradas; por vía parenteral se admiten hasta 100-500 mg, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 30 mg/día.

4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de tiamina. Es preciso considerar la población con mayor riesgo, por disponer de dietas pobres en tiamina, así como los alcohólicos crónicos. Además, la utilización rápida de hidratos de carbono en pacientes con niveles bajos de tiamina puede provocar un consumo acelerado de tiamina: esto ocurre en personas malnutridas a las que se administra glucosa como elemento fundamental de la dieta. En las situaciones de deficiencia aguda está indicada la administración parenteral de las primeras dosis, pero la forma más habitual es la vía oral. La dosis varía según la situación clínica entre 5 y 50 mg/día.

Ha sido —y desgraciadamente todavía es— un hábito inveterado prescribir tiamina sola o en asociación con vitaminas B_6 y B_{12} en neuropatías que, lógicamente, cursan con síntomas parecidos a las neuropatías producidas por las correspondientes deficiencias; si no hay déficit vitamínico, la eficacia de estos preparados es absolutamente nula. Sorprende lo arraigado del hábito prescriptivo a pesar de la frecuencia con que se indica su inutilidad.

C. Riboflavina

Es un pigmento de color anaranjado-amarillo, muy sensible a la luz, sobre todo a pH ácido; es una aloxazina que contiene una molécula de ribosa (v. fig. 58-3). Sus derivados principales son dos: las coenzimas riboflavina-5'-fosfato (FMN) y flavina-adenina-dinucleótido (FAD). El producto comercial puede ser la riboflavina como tal o el FMN, cuya solubilidad es mayor. Se encuentra en levaduras, leche, carne, huevos, algunos pescados (sardinas) y verduras de hoja verde (espinacas, brécol, etc.).

1. Funciones biológicas

El FMN y el FAD son coenzimas que actúan como elementos intermediarios en la transferencia de electrones de las reacciones biológicas de oxidación y reducción. Como tales se encuentran asociadas a las flavoproteínas, que pueden formar parte de las oxidasas, si su funcionamiento es aerobio, o de las deshidrogenasas, si es anaerobio. Las oxidasas transfieren directamente el hidrógeno al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno. En las reacciones anaerobias, las flavoproteínas forman parte de una cadena que asocia la oxidación del sustrato con la fosforilación y síntesis de ATP; esta reacción requiere frecuentemente NAD y citocromos, y el hidrógeno resultante de la oxidación del sustrato se convierte en H_2O. Las oxidasas

y las deshidrogenasas son muy numerosas e intervienen en importantes reacciones del metabolismo intermediario de principios inmediatos, oxidaciones de fármacos, etc.

Los signos más característicos de la deficiencia deriboflavina aparecen en forma de estomatitis, glositis, queilosis, dermatitis seborreica en cara, tronco y extremidades, anemia normocrómica y normocítica con reticulocitopenia y neuropatías periféricas; es fácil que se acompañen o combinen con otros síntomas por deficiencias de otras vitaminas.

2. Características farmacocinéticas

La riboflavina se absorbe como tal en el intestino por transporte activo; el FMN es previamente hidrolizado en riboflavina libre, pero en las células de la mucosa se vuelve a fosforilar mediante la flavina-cinasa. El FMN en el hígado es transformado en FAD; existe una fluida interconversión entre las tres formas de riboflavina. La capacidad de almacenamiento en los tejidos es pequeña, por lo que la administración en exceso se pierde con facilidad.

3. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar o prevenir deficiencias dietéticas, en dosis de 5-10 mg/día.

D. Ácido nicotínico

El ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, son los factores *antipelagra* que en el organismo adoptan formas de extraordinaria importancia, como coenzimas de las reacciones de oxidación-reducción: el nicotinamido-adenina-dinucleótido (NAD) y el nicotinamido-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP) (v. fig. 58-3). Se encuentran en abundancia en el hígado y la carne de diversos animales, pescados, pan integral, cereales, legumbres y frutos secos. Además, los alimentos ricos en triptófano son una buena fuente de ácido nicotínico, porque aquel se convierte en ácido quinolénico y nicotinato mononucleótido en el hígado.

1. Funciones biológicas

Los alimentos que contienen triptófano y piridina nucleótidos son digeridos en el intestino para dejar libres el triptófano y el ácido nicotínico. Tras su absorción, ambos se convierten en el hígado en NAD; este es catabolizado en nicotinamida, que pasa a la circulación general. Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida presentes en la circulación son captados por las células de los diversos tejidos para formar intracelularmente sus correspondientes nucleótidos piridínicos. Tanto el NAD como el NADP actúan como coenzimas de unas 40 deshidrogenasas que catalizan las reacciones de oxidación-reducción en los tejidos. Las coenzimas intervienen como elementos oxidantes que aceptan electrones e hidrógeno a partir de diversos sustratos, y así se reducen:

$$NAD^+ \rightarrow NADH$$
$$NADP^+ \rightarrow NADPH$$

Las formas reducidas son reoxidadas por flavoproteínas. Numerosas enzimas utilizan los piridina nucleótidos para catalizar la deshidrogenación, reducción y oxidación (tabla 58-1).

La deficiencia de estos factores produce la *pelagra*, que afecta la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC), con síntomas de gravedad variable. La cantidad mínima de ácido nicotínico es de 6,6 mg/1.000 calorías; el triptófano puede suplir parte de este aporte, en una relación de 60 mg de triptófano por 1 mg de ácido nicotínico.

Tabla 58-1 Algunas de las enzimas que catalizan reacciones de deshidrogenación, reducción y oxidación, y requieren piridinanucleótidos

α-acetoglutárico deshidrogenasa
α-glicerofosfato deshidrogenasa
Alcohol-deshidrogenasa
Aldehído-deshidrogenasa
β-hidroxiacil deshidrogenasa
β-hidroxibutírico deshidrogenasa
Betaína-aldehído deshidrogenasa
Dihidroorótico deshidrogenasa
Enzima málica
Esteroide deshidrogenasa
Fenilalanina deshidrogenasa
Fenilesterasas
6-fosfoglucónico deshidrogenasas
Galactosa deshidrogenasa
Gliceraldehído 3-fosfato-deshidrogenasa
Glicerol deshidrogenasa
Glucosa deshidrogenasa
Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa
Glutámico deshidrogenasa
Glutatión reductasa
Hidroxilamina reductasa
Inositol deshidrogenasa
Isocítrico deshidrogenasa
Lipoico deshidrogenasa
Málico deshidrogenasa
NADH-citocromo C-reductasa
NADPH-citocromo C-reductasa
Piruvato deshidrogenasa
Sorbitol deshidrogenasa
UDP-glucosa deshidrogenasa

2. Características farmacocinéticas

El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy bien en el tubo digestivo, por difusión pasiva. Se distribuyen a través de los tejidos, aunque el paso al cerebro puede depender de sistemas de transporte saturables. La $t_{1/2}$ plasmática es corta. Aparte de ser utilizados para la síntesis de nucleótidos, antes descrita, se forman derivados inactivos: N^1-metilnicotinamida, ácido nicotinúrico y otros.

3. Reacciones adversas

A dosis estrictamente vitamínicas no producen efectos adversos; cuando el ácido nicotínico se emplea en dosis farmacológicas como hipocolesterolemiante, aparecen bastantes reacciones molestas que se describen en el capítulo 55.

4. Aplicaciones terapéuticas

En caso de pelagra, se administran 50 mg por vía oral hasta 10 veces al día; si no se puede usar esta vía, se administra por vía intravenosa, 24 mg dos veces o más al día. Puede aparecer pelagra en pacientes que no transportan bien el triptófano o que tienen tumores carcinoides y utilizan el triptófano para sintetizar 5-hidroxitriptamina.

Para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, consúltese el capítulo 55.

E. Piridoxina

La vitamina B_6 comprende tres formas derivadas de la 3-hidroxi-2-metilpiridina: piridoxina (o piridoxol), piridoxal y piridoxamina (v. fig. 58-3). Las formas activas de estos compuestos son el piridoxal-5-fosfato y la piridoxamina-5-fosfato, que se forman mediante la acción de las correspondientes cinasas, y funcionan como coenzimas de numerosas enzimas. Existen varios análogos con capacidad *antagonista* que compiten con los sitios de fijación a la apoenzima o bien reaccionan con el piridoxal-5-fosfato para formar compuestos inactivos; por ejemplo, la desoxipiridina, la L-dopa, la cicloserina, la isoniazida, la penicilamina y otros productos naturales.

Las fuentes naturales más abundantes en piridoxina son la carne, el hígado, harinas y cereales integrales, verduras, semillas y frutos secos, pero el producto es lábil y se puede inactivar parcialmente con la cocción de alimentos, la luz ultravioleta y la oxidación.

1. Funciones biológicas

El piridoxal-5-fosfato actúa en prácticamente todas las reacciones metabólicas de los aminoácidos: transaminación por aminotransferasas, desaminación no oxidativa, descarboxilación y desulfuración. Por ello, el número de reacciones en que interviene es amplísimo. Además, actúa en la síntesis de la 5-hidroxitriptamina a partir del triptófano, de la noradrenalina (descarboxilación de la dopa), en la conversión del triptófano en ácido nicotínico, en la desulfuración de la cisteína y la homocisteína, en la biosíntesis de porfirinas, en la fosforilación del glucógeno, etc.

La deficiencia de vitamina B_6 se manifiesta en múltiples sistemas, predominando la anemia hipocrómica microcítica, la pérdida de peso, los vómitos, la hiperirritabilidad, las convulsiones epileptiformes (niños), los signos de depresión y confusión (adultos), las neuritis periféricas y diversas alteraciones de la piel.

2. Características farmacocinéticas

Se absorben bien todas las formas en el yeyuno; en el plasma se fijan a proteínas. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, en particular como piridoxal-5-fosfato y piridoxamina-5-fosfato; el depósito de mayor tamaño es la masa muscular, por estar unido el piridoxal-5-fosfato a la glucógeno-fosforilasa. El principal metabolito que se elimina por orina es el ácido 4-piridóxico, inactivo.

Incrementa la metabolización periférica de la L-dopa, reduciendo su actividad; ello no ocurre cuando la L-dopa es administrada en asociación con inhibidores de la descarboxilasa.

3. Reacciones adversas

En dosis muy altas (0,5-2 g/día durante períodos prolongados), la piridoxina provoca una neuropatía sensorial o síndromes neuropáticos, con inestabilidad de la marcha, y adormecimiento de pies, manos y región perioral.

4. Aplicaciones terapéuticas

Las necesidades diarias de piridoxina se cubren suficientemente con 2-3 mg/día; los requerimientos aumentan durante el embarazo y la lactancia. Con toda seguridad, su aporte es deficitario en el alcohólico con problemas de nutrición. Debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento con fármacos que alteran la actividad de la piridoxina: isoniazida, cicloserina, penicilamina, hidralazina y estrógenos, aumentando la dosis a 50 mg/día. Hay una anemia sideroblástica que responde a la piridoxina, requiriendo dosis muy altas: 50-5.000 mg/día. En los errores congénitos del metabolismo caracterizados por homocistinuria, aciduria xantinúrica y cistationinuria, se necesitan también dosis altas de piridoxina.

Se ha recomendado abundantemente la prescripción de vitamina B_6 en múltiples cuadros de carácter neurológico (central y periférico) o en cuadros que cursan con deficiencia mental de diverso tipo; los buenos resultados son siempre de carácter anecdótico, y no se confirman cuando el estudio se realiza de forma garantizada. Lo mismo parece aplicable a la hiperémesis gravídica.

F. Ácido pantoténico

Está formado por la condensación de la β-alanina y un dihidroxiácido denominado ácido pantoico. La forma comercial es el pantotenato cálcico; el correspondiente alcohol es el **pantenol (dexpantenol),** que se absorbe mejor y en el organismo se convierte en ácido pantoténico. En la figura 58-3 está representado dentro de la estructura de la coenzima A.

Se encuentra distribuido muy ampliamente en los alimentos; los más abundantes son levaduras, corazón, hígado, cerebro, riñón, aguacate, carne, brécol y salvado. Es bastante estable y resiste la manipulación de alimentos.

Forma parte de la coenzima A y, como tal, participa en las transferencias del grupo acilo, sirviendo como donador y receptor de hidrogeniones. La coenzima A fija el radical acilo a su grupo SH y lo transfiere en las reacciones enzimáticas propias de la síntesis de ácidos grasos, colesterol, hormonas esteroideas y porfirinas, en la oxidación de los ácidos grasos, del piruvato y del α-cetoglutarato, y en numerosas acetilaciones biológicas. Su ubicuidad, por lo tanto, es extraordinaria, pero, además de estar asociado a la coenzima A, existe otra forma de asociación en la que la 4'-fosfopantoteína se encuentra ligada a una proteína transportadora de grupos acilo que interviene en las síntesis de ácidos grasos.

La deficiencia de ácido pantoténico en la especie humana produce un cuadro caracterizado por sensación urente en los pies, fatiga, debilidad muscular, depresión, insomnio, vómitos, parestesias en las pantorrillas, aumento de la sensibilidad a la glucosa, disminución en la respuesta eosinopénica a la ACTH y disminución en la producción de anticuerpos.

Las necesidades diarias de ácido pantoténico son de alrededor de 4-7 mg/día, estando bien cubiertas con una dieta normal, a pesar de que se pierde el 20-40% durante la preparación de la comida. En el embarazo, las necesidades son mayores.

Se absorbe bien en el tubo digestivo; la biodisponibilidad del ácido pantoténico presente en la dieta es de alrededor del 50%. No sufre degradación en el organismo y se elimina por orina en forma activa.

El pantotenato cálcico se encuentra en todos los preparados polivitamínicos, para prevenir su deficiencia en las situaciones que requieren el uso de estos preparados.

G. Biotina

La biotina puede considerarse la fusión de un anillo de imidazolidona y otro tetrahidrotiofeno, con una cadena lateral de ácido valérico (v. fig. 58-3); contiene tres carbonos asimétricos que originan ocho estereoisómeros, pero solo es activa biológicamente la D-biotina. Algunos compuestos se fijan a la biotina y forman un complejo estable que impide a la biotina actuar biológicamente; tal es el caso de la **avidina,** una glucoproteína presente en la clara de huevo.

Se encuentra en abundancia en la carne, el hígado, la yema de huevo, las semillas y los granos de arroz, los cereales, los frutos secos, etc.

Actúa como coenzima en toda una serie de reacciones en las que interviene la transferencia de CO_2: carboxilasas, transcarboxilasas y descarboxilasas. En las reacciones de carboxilasa, el donador de carboxilo es el CO_2H^-, mientras que en las de transcarboxilasa el donante es un acil-CoA.

En la especie humana, las enzimas que utilizan biotina son la piruvato-carboxilasa (piruvato → oxaloacetato), la acetil-CoA-carboxilasa (acetil-CoA → malonil-CoA), la propionil-CoA-carboxilasa (propionil-CoA → metilmalonil-CoA) y la 3-metenilcrotonil-CoA-carboxilasa (3-metilcrotonil-CoA → 3-metil-gluconil-CoA).

La carencia de biotina en la especie humana produce alteraciones descamativas de la piel en forma de dermatitis seborreica en los niños y de dermatitis maculoescamosa en los adultos; aparecen también lasitud, somnolencia, dolores musculares, hiperestesia y parestesias localizadas y, en ocasiones, alopecia.

Las necesidades diarias en el adulto son de 100-200 μg/día y algo menores en los niños.

Se absorbe bien en el tubo digestivo y se distribuye por todo el organismo. La especie humana no rompe los anillos de biotina; se elimina por la orina como tal o en forma de norbiotina y biotina sulfóxido.

Se emplea, en las dosis recomendadas, para evitar una posible deficiencia en caso de alimentación parenteral. En la dermatitis seborreica del recién nacido, se requieren dosis altas: 5-10 mg/día.

Existen errores congénitos del metabolismo caracterizados por una insuficiencia en el metabolismo de las carboxilasas dependientes de biotina. Se presentan de dos maneras: como defecto de una sola enzima o como deficiencia combinada de las cuatro enzimas citadas anteriormente. Los defectos de una sola enzima cursan con problemas de alimentación, vómitos persistentes, hipotonía muscular, falta de respuesta, letargia que puede llegar al coma y cetoacidosis; en los niños mayores se aprecian signos de deficiencia mental. Cuando la deficiencia es combinada aparecen acidemia y aciduria, erupción cutánea y alopecia; posiblemente exista entonces menor concentración de biotina en el plasma como consecuencia de una alteración en su cinética y, de hecho, el tratamiento consiste en aumentar la dosis diaria de biotina hasta varios miligramos al día. En cambio, en caso de defecto monoenzimático, se trata de una alteración estructural de la enzima y responde mucho menos a la administración de biotina.

BIBLIOGRAFÍA

Cinime (trad. de Drug and Therapeutics Bulletin). Uso racional de las vitaminas. Inf Ter Segur Soc 1984;8:112-6.

Eccles SA. Effects of retinoids on growth and dissemination of malignant tumours: immunological considerations. Biochem Pharmacol 1985;34:1599-610.

Herbert V. The antioxidant supplement myth. Am J Clin Nutr 1994;60:157-8.

Klamt F, Dal Pizzol F, Gelain DP, et al. Viamin A treatment induces apoptosis through an oxidant-dependent activation on the mitochondrial pathway. Cell Biol Int.[en prensa].

Lamb TD. Transduction in vertebrate photoreceptors: the roles of cyclic GMP and calcium. Trends Neurosci 1986;9:224-8.

Lefkowitz RJ, Benovic JL, Kobilka B, Caron MG. β-adrenergic receptors and rhodopsin: shedding new light on an old subject. Trends Pharmacol Sci 1986;7:444-8.

Machlin LJ, editor. Handbook of vitamins: nutritional, biochemical and clinical aspects. New York: Marcel Dekker; 1984.

Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. Science 1986;232:193-202.

Orfanos CE. Retinoids in clinical dermatology: and update. In: Saurat S, editor. Retinoids: new trends in research and therapy. Basilea: Karger; 1985.

Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs 1997;53:358-88.

Ovesen L. Vitamin therapy in the absence of obvious deficiency, what is the evidence? Drugs 1984;27:148-70.

Petrie WM, Ban TA. Vitamins in psychiatry: do they have a role? Drugs 1985;30:58-65.

Regazzi MB, Iacona I. Clinical pharmacokinetics of tretinoin. Clin Pharmacokinet 1997;32:382-402.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Etretinate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in psoriasis and other skin disorders. Drugs 1983;26:9-43.

Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. Drugs 1984;28:6-37.

Página deliberadamente en blanco

Sección X

Crecimiento neoplásico

59 Quimioterapia antineoplásica *907*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 59

Quimioterapia antineoplásica

J.M. López-Vega y J. Flórez

I. Principios generales

1. Objetivos y formas de la acción quimioterapéutica

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un profundo deterioro en los mecanismos que regulan su diferenciación y proliferación. La proliferación excesiva causa la compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y la penetración en tejidos adyacentes. La pérdida de diferenciación facilita la migración a otros órganos, en principio inhóspitos, en los que logran mantener la capacidad de proliferar e invadir. El objetivo último de la terapia anticancerosa es la eliminación completa de todas ellas: las que subsisten cerca del foco tumoral primario mediante cirugía y radioterapia, y las que prosperan en órganos a distancia mediante métodos farmacológicos.

Los cánceres con extensión locorregional pueden curarse mediante extirpación radical, sin fármacos. Pero, cuando existen metástasis a distancia, la terapia gravita hacia la quimioterapia antineoplásica, un conjunto heterogéneo cuyos miembros comparten dos propiedades: capacidad de refrenar la proliferación tumoral y distribución sistémica. Si bien la quimioterapia es capaz de curar algunos cánceres ampliamente metastásicos (linfomas y cáncer de testículo, entre otros), en la mayoría de los casos persigue un fin paliativo: reducir el volumen tumoral, aliviar los síntomas y, tal vez, prolongar la supervivencia, con la mejor calidad de vida posible; esto obliga a contrapesar la eficacia (acción citorreductora) y la toxicidad.

Se distinguen varias formas de administrar la quimioterapia:

a) *Quimioterapia exclusiva:* ante una enfermedad diseminada, intenta alcanzar la remisión, completa o parcial, curativa o paliativa. La eficacia se evalúa en términos de respuesta objetiva, es decir, reducción significativa del volumen tumoral, a veces completa, a veces suficiente para proceder a una metastasectomía de rescate. Por lo general se administra por vía intravenosa u oral, pero a veces se emplea quimioterapia regional o intracavitaria (intraarterial, intraperitoneal, intratecal).

b) *Quimioterapia adyuvante:* se realiza *después* de un tratamiento locorregional, en principio radical y aparentemente curativo. Su objetivo es eliminar la enfermedad residual micrometastásica, por definición indetectable, pero inferida estadísticamente. Su eficacia también se infiere a largo plazo, en términos de prolongación del intervalo libre de enfermedad, y mejora de la supervivencia.

c) *Quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria:* se aplica como tratamiento sistémico primario, con o sin radioterapia, para facilitar una cirugía *ulterior*. La máxima eficacia se plasma en la respuesta completa patológica, pero puede bastar una respuesta parcial para que la cirugía resulte más factible y curativa.

Las células presentes en un tumor no son homogéneas, aunque se hayan originado de un mismo grupo clonal; por el contrario, en el transcurso de la progresión cancerosa, desarrollan características divergentes de carácter *bioquímico, morfológico* e *inmunológico*, debido a mutaciones y cambios epigenéticos. Esta heterogeneidad celular se traducirá en diferencias de sensibilidad a los fármacos antineoplásicos, desde una sensibilidad máxima (respuesta completa con un tratamiento breve), hasta una resistencia absoluta (proliferación *durante* un tratamiento).

Además de la heterogeneidad bioquímica, las células tumorales presentan diferencias relativas a la fase *del ciclo celular* en que se encuentran. Así, mientras unas están en fases de crecimiento o proliferación, otras pueden encontrarse en fase de reposo. Precisamente, gran parte de las neoplasias se diagnostican cuando ya han llegado a una etapa de crecimiento desacelerado; esta desaceleración obedece a problemas de vascularización, competencia entre células para conseguir los elementos nutritivos, problemas de espacio, etc.; contienen una fracción muy elevada de células que ya apenas se dividen. Puesto que muchos de los fármacos antineoplásicos atacan más a las células en división rápida, gran parte de las células serán resistentes al tratamiento. En estas circunstancias, una citorreducción inicial —mediante cirugía, radioterapia o por fármacos activos con independencia de la fase del ciclo celular— puede modificar el equilibrio intratumoral y estimular a las células que se dividían lentamente para que lo hagan con más rapidez, convirtiéndolas en más sensibles a los fármacos.

Asimismo, cuando un tumor se encuentra sometido a la presión selectiva de un tratamiento farmacológico, las células sensibles son destruidas, pero la subpoblación de células resistentes sobrevive y prolifera; es decir, con el tiempo, la destrucción celular provocada por un fármaco tiende a disminuir a medida que se van seleccionando las variantes resistentes.

De lo expuesto se desprende que la monoterapia rara vez alcanzará respuestas brillantes y duraderas. Por el contrario, será más activa la *acción conjunta* de varios fármacos (poliquimioterapia), en aplicación simultánea o de manera sucesiva o secuencial, atendiendo a las modificaciones bioquímicas y cinéticas que adquieran las células tumorales. La eficacia de la poliquimioterapia será tanto mayor cuanto mejor cumpla los siguientes requisitos: *a)* los fármacos han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral; *b)* han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas; *c)* han de

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

poseer toxicidad orgánica diferente, o, al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta, y *d)* basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.

Finalmente, para que un fármaco antineoplásico actúe, ha de acceder en concentración suficiente a todas las células sensibles a él. Si bien es cierto que los fármacos pueden llegar mejor que otros métodos terapéuticos (células no visibles por su tamaño, metástasis múltiples, infiltrados en lugares poco accesibles al bisturí o las radiaciones), no siempre lo consiguen: porque sus características farmacocinéticas se lo impiden, porque las células han desarrollado una resistencia consistente en dificultar el paso a través de la membrana celular, o porque la concentración eficaz sería tal que implicaría una toxicidad desmedida.

2. Conceptos generales de la acción de los antineoplásicos y de su aplicación terapéutica

Las características proliferativas de las células tumorales desempeñan un papel importante para determinar si su exposición a los fármacos antineoplásicos será eficaz. Los propios fármacos, a su vez, modifican temporalmente la conducta proliferativa de las células normales y malignas, lo que influye sobre los resultados de la terapia ulterior. Por consiguiente, si se quiere aplicar un tratamiento racional, es preciso conocer los elementos de la cinética celular y de la población celular, y los mecanismos por los que los fármacos intervienen sobre dicha cinética.

Solo las células en período proliferativo añaden masa al tumor. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y división: fases G_1, S, G_2 y M. Terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos: *a)* entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente: fase G_0; *b)* entrar en el período de reposo relativo posmitótico G_1, del que puede salir para iniciar de nuevo la fase S, y *c)* perder su capacidad reproductora y emprender una vía de diferenciación; en un tejido normal, la diferenciación se acompaña de una función de especialización que culmina cuando la célula diferenciada sufre apoptosis programada.

Las células en fase G_0 representan un desafío para la terapia farmacológica: contribuyen a la masa tumoral, a veces en grandes proporciones; son resistentes a la acción de la mayoría de los fármacos actuales, que operan mejor sobre células en actividad reproductiva; no están diferenciadas y con frecuencia perduran en tanto las condiciones nutritivas lo permitan; en determinadas circunstancias, pueden «despertar» y pasar a la fase G_1, contribuyendo a la actividad proliferativa. Cada paso del ciclo celular está exquisitamente regulado por cinasas específicas dependientes de ciclinas (CDK).

A la vista de las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, se distinguen:

a) Fármacos *específicos del ciclo celular:* actúan en fases específicas, como la fase de síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) (caso de muchos fármacos antimetabolitos) o la fase de mitosis. En general, no serán eficaces frente a células que se encuentren en fase G_0.

b) Fármacos *no específicos del ciclo celular:* no actúan en una fase concreta, sino que pueden perturbar el ciclo celular en cualquier fase (p. ej., fármacos alquilantes, antibióticos, etc.).

Pero la moderna biología tumoral ha permitido encontrar nuevos métodos de acción. Es creciente el número de fármacos cuya diana no es el ADN o los procesos del ciclo celular, sino proteínas que cumplen funciones vitales en las células o que, por su mutación o modificación molecular, intervienen de manera específica en la pérdida del control proliferativo de la célula. Así se han obtenido: *a)* fármacos *inductores de la diferenciación*, ya que al inducir a las células por dicha vía, les restan capacidad reproductora y potencial neoplásico; *b)* sustancias *radiosensibilizantes; c)* agentes *modificadores de la respuesta biológica*, que pueden incrementar la respuesta inmunitaria y facilitar la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos, etc. (v. cap. 24); *d)* sustancias que alteran la vascularización de la masa tumoral y provocan condiciones de *hipoxia* en las células clonales, y *e)* productos que alteran enzimas o bloquean a determinadas moléculas críticas de la vida celular.

Por consiguiente, la comprensión de la cinética del ciclo celular y de los mecanismos que controlan el crecimiento celular en un tumor concreto son determinantes para elegir el programa terapéutico más adecuado para un enfermo concreto. La quimioterapia citotóxica «clásica», caracterizada por una fuerte correlación dosis/respuesta, invitaba a utilizar dosis muy cercanas a la *dosis máxima tolerable;* actualmente se dispone de fármacos más selectivos, con menor exigencia de agresividad, que son usados a la *mínima dosis biológicamente eficaz.* Se deben utilizar los fármacos tan frecuentemente como su toxicidad y el estado del paciente lo permitan, ya que solo así se evita el resurgimiento del tumor. Si el número de células de un tumor fuese extremadamente pequeño, bastaría, teóricamente, una sola dosis de fármaco para erradicarlo. Pero téngase en cuenta que tumores de apenas 1 g, difícilmente detectables, poseen ya 10^9 células; para eliminarlos haría falta una dosis con un log de eliminación superior a 9, eficacia muy improbable de conseguir. En consecuencia, lo que se hace es administrar varios ciclos de terapia repetidos con tanta frecuencia como la toxicidad y las condiciones del paciente lo permitan; de este modo irá disminuyendo el número de células supervivientes, quizás hasta llegar a cero por el efecto multiplicador de la actividad mortal sucesiva.

La situación ideal es aquella en la que el régimen terapéutico se ajusta a la situación clínica del paciente (incluido su estado general y emocional), al tipo y estado del tumor (en especial su sensibilidad a la quimioterapia), a las características farmacocinéticas de los fármacos (incluida, si es posible, el área bajo la curva), y a la toxicidad observada o admisible. A estos factores, la biología molecular aporta nuevos datos en forma de marcadores específicos que ayudan a prever la respuesta. En ocasiones puede ser la presencia de ciertos receptores u otras macromoléculas endógenas que sirven como dianas selectivas para ciertos fármacos; otras veces puede ser la detección de polimorfismos en genes responsables de proteínas que son dianas farmacológicas o que gobiernan el aclaramiento de los citotóxicos (p. ej., enzimas metabolizadoras), hechos que dotan a la farmacogenómica de particular trascendencia.

3. Clasificación y mecanismos generales de la acción antineoplásica

Es útil clasificarlos en función de su origen y de su principal mecanismo de acción (tabla 59-1).

3.1. Fármacos antimetabolitos

Actúan característicamente en la fase S del ciclo celular, porque interfieren en la síntesis de ADN y ácido ribonucleico (ARN). La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que habitualmente intervienen en los procesos de crecimiento y división, razón por la que se pueden incorporar a las moléculas de ADN y ARN, y desde

Tabla 59-1 Clasificación de los fármacos antineoplásicos

Agentes alquilantes
Mostazas nitrogenadas:
Mecloretamina
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Ifosfamida
Melfalán
Aziridinas:
Tiotepa
Altretamina
Alquil-sulfonatos:
Busulfano
Nitrosoureas:
Lomustina
Carmustina
Semustina
Estreptozotozina
Complejos de platino:
Cisplatino
Carboplatino
Oxaliplatino
Alquilantes no clásicos:
Dacarbazina
Procarbazina
Temozolomida

Productos naturales
Antimitóticos:
Alcaloides de la Vinca:
– Vinblastina
– Vincristina
– Vindesina
– Vinorelbina
Taxanos:
– Paclitaxel
– Docetaxel
– Cabazitaxel
Inhibidores de la topoisomerasa I:
Irinotecán
Topotecán
Inhibidores
de la topoisomerasa II:
Podofilotoxinas
Etopósido
Tenipósido
Antibióticos:
Actinomicina D
Antraciclinas:
– Doxorrubicina
– Epirrubicina
– Daunorrubicina
– Idarrubicina
Mitomicina C
Mitoxantrona
Enzimas:
L-asparraginasa

Antimetabolitos
Análogos del ácido fólico:
Metotrexato
Raltitrexed
Lometrexol
Pemetrexed
Análogos de pirimidinas:
5-fluorouracilo
Floxuridina
Ftorafur
Capecitabina
Citarabina (ara-C)
Gemcitabina
Análogos de purinas:
6-mercaptopurina
6-tioguanina
Análogos de adenosina:
Cladribina
Pentostatina
Hormonas, antihormonas e inhibidores de síntesis
Corticoides
Antiestrógenos:
Tamoxifeno, raloxifeno
Fulvestrant
Antiandrógenos:
Ciproterona
Flutamida
Abiraterona
Análogos de LHRH
Inhibidores de aromatasa:
Anastrozol, letrozol
Exemestano
Inhibidores de las proteincinasas
Imatinib
Dasatinib
Lapatinib
Erlotinib
Gefitinib
Sorafenib
Sunitinib

Anticuerpos monoclonales
Trastuzumab
Pertuzumab
Bevacizumab
Cetuximab
Panitumumab
Ipilimumab
Rituximab
Ibritumomab/tiuxetam
Alemtuzumab
Otros antineoplásicos
Hidroxiurea
Anagrelida
Inhibidor del proteasoma:
Bortezomib
Agentes diferenciadores:
Tretinoína
Bexaroteno
Arsénico trióxido
Citocinas:
Interleucina 2
Interferón
Tasonermina
Talidomida
Lenalidomida
Inhibidores de m-TOR:
Temsirolimus
Everolimus

allí transmitir falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia, en general, es máxima cuando la proliferación celular es rápida.

3.2. Productos naturales

a) *Inhibidores de la mitosis.* Ejercen su acción citotóxica por unirse a la tubulina: interfieren el huso mitótico y provocan la detención del ciclo celular en metafase. La acción en los microtúbulos varía: inhiben su formación (alcaloides de la *Vinca*) o la incrementan y estabilizan haciéndola poco funcional (taxanos).

b) *Inhibidores de topoisomerasas.* El irinotecán y el topotecán, derivados del alcaloide camptotecina, inhiben la topoisomerasa I. La II es inhibida por derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) y por antibióticos antraciclínicos (daunorrubicina y doxorrubicina).

c) *Antibióticos.* Su origen, estructura y mecanismo de acción son muy diversos. Pueden intercalarse entre cadenas de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos del ciclo celular.

d) *Enzimas.* La L-asparraginasa rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo.

3.3. Agentes alquilantes y formadores de enlaces en el ADN

Los agentes alquilantes muestran gran afinidad por el ADN, al que adicionan sus radicales altamente reactivos. Así, entre otras alteraciones, producen enlaces entre cadenas de ADN e impiden su replicación y la transcripción de ARN. Actúan en cualquier fase del ciclo y su toxicidad puede ser diferida en forma de trastornos gonadales y carcinogénesis.

Tabla 59-2 Presentación de la toxicidad por antineoplásicos

	Común a muchos fármacos	Se aprecia preferentemente con uno o dos fármacos
1. *Inmediata* (comienzo en horas-días)	Náuseas y vómitos Necrosis tisular local Flebitis Hiperuricemia Insuficiencia renal Anafilaxia Erupción cutánea	Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida e ifosfamida) Hipocalcemia (mitramicina) Rubefacción facial (mitramicina) Reacción de recuerdo radioterápico (dactinomicina) Fiebre/escalofríos (bleomicina e interferón)
2. *Temprana* (comienzo en días-semanas)	Leucopenia Trombocitopenia Alopecia Estomatitis Diarrea Megaloblastosis	Íleo paralítico (vincristina) Hipercalcemia (antiestrógenos) Psicosis (corticoides) Coagulación intravascular (asparraginasa) Retención líquida (corticoides) Síndrome griposo (dacarbazina) Infiltrados pulmonares (metotrexato y bleomicina) Ataxia cerebelosa (5-fluorouracilo) Ototoxicidad (cisplatino)
3. *Diferida* (comienzo en semanas-meses)	Anemia Aspermia Lesión hepatocelular Hiperpigmentación Fibrosis pulmonar	Neuropatía periférica (vincristina) Necrosis cardíaca (adriamicina y ciclofosfamida) Estreñimiento (vincristina) Síndrome de Cushing (corticoides) Masculinización (andrógenos) Ictericia colestásica (mercaptopurina) Síndrome addisoniano (busulfano)
4. *Tardía* (comienzo en meses-años)	Esterilidad Hipogonadismo Carcinogénesis: *Leucemia aguda* *Linfomas* *Tumores sólidos*	Fibrosis hepática (metotrexato) Encefalopatía (metotrexato y radiación del sistema nervioso central [SNC]) Carcinoma de vejiga (ciclofosfamida) Osteoporosis (corticoides)

3.4. Otros compuestos

Bajo este epígrafe se incluyen productos con mecanismos muy heterogéneos, pero eficaces. Su aplicación es de espectro antitumoral limitado, porque muchos de ellos han sido sintetizados y elegidos en función de un aspecto biológico concreto de un determinado tumor; de ahí su marcada especificidad. Incluyen los anticuerpos monoclonales, los modificadores de la respuesta inmunológica, los inhibidores de proteincinasas, del proteasoma, agentes hormonales o bloqueantes de hormonas, etc.

4. Mecanismos generales de toxicidad

Los fármacos antineoplásicos pretenden frenar la *proliferación y/o el crecimiento celular.* Cuanto más general sea esta acción (caso de los citotóxicos «históricos»), menor es su especificidad por las células tumorales, y ello ocasiona la frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos, dando así origen a una *toxicidad* que casi siempre limita las posibilidades de administrar la dosis total que teóricamente sería conveniente. Como es lógico, las células normales más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: las células precursoras de la *médula ósea*, las *células gonadales* y algunas *epiteliales* (la mucosa bucal, el folículo piloso y las uñas). Muchos de ellos afectan también a las células implicadas en la inmunidad celular, por lo que, con frecuencia, surge un estado de *depresión inmunitaria* que facilita la aparición de *infecciones oportunistas* por virus, hongos y bacterias.

Junto con ello, existe una toxicidad que implica a determinados órganos con cierta *especificidad;* los más frecuentemente afectados son el pulmón, el hígado, el riñón y las estructuras nerviosas, como puede verse en la tabla 59-2. Este fenómeno es más acusado con los modernos fármacos, cuya toxicidad es peculiar: no afectan tanto a la médula ósea o a las células gonadales como a dianas concretas — enzimas, receptores, factores de transcripción, proteínas en vías de señalización— que se encuentran no solo en las células neoplásicas, sino en otras células normales de diversos tejidos.

En ocasiones, la modificación estructural del genoma, provocada por los propios fármacos, puede originar otras formas de toxicidad cada vez más preocupantes: la *mutagenicidad* y la *carcinogenicidad.* A medida que la expectativa de vida aumenta, en parte gracias a la quimioterapia, se manifiesta el hecho de que ciertos antineoplásicos provocan *mutaciones génicas,* algunas de las cuales significan una pérdida del control de crecimiento y diferenciación de células hasta entonces normales, originando así un nuevo tumor.

Finalmente, debe tenerse en cuenta la actividad *teratógena* de muchos de estos productos, especialmente en el caso de los antimetabolitos (p. ej., metotrexato) y los agentes alquilantes (ciclofosfamida y otros); en general, el riesgo es mayor en los primeros meses de embarazo y tiende a disminuir a medida que la gestación avanza.

5. Desarrollo de resistencias

Uno de los principales obstáculos para curar la enfermedad cancerosa es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de las células neoplásicas. Es posible que desde el principio del tumor, todas o una fracción de las células sean intrínsecamente resistentes al fármaco; es la resistencia *de novo*. Puede ocurrir, en tal caso, que el factor genético responsable de la resistencia sea transferido de las resistentes a las sensibles a lo largo de la vida del tumor. Pero también es posible que las células inicialmente sensibles, puestas en contacto con el fármaco, desarrollen distintos mecanismos de adaptación que las hacen menos sensibles a él. Las células normales no adquieren resistencia, pero sí las cancerosas, como expresión de un genoma mutable e inestable.

Los principales mecanismos son los siguientes: *a)* modificación en las características de la proteína diana sobre la que tiene que actuar el fármaco (p. ej., una enzima); *b)* aumento del proceso de inactivación farmacológica (p. ej., inducción de enzimas metabólicas); *c)* disminución de los mecanismos de penetración del fármaco en la célula; *d)* incremento en la actividad de los mecanismos de salida o expulsión del fármaco; *e)* aumento de la velocidad de reparación del ADN alterado, y *f)* alteración de la expresión de los genes.

Merecen especial atención las *formas de adquisición múltiple de resistencia*, es decir, a varios fármacos anticancerosos simultáneamente, como fuente de resistencia cruzada que complica la terapia antineoplásica.

a) *Resistencia múltiple a varios fármacos.* La glucoproteína de multitransporte de fármacos (llamada glucoproteína P, PGP o P170), producto del gen *MDR-1*, es capaz de extraer un variado número de fármacos de estructura distinta utilizando energía derivada de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) (v. caps. 3 y 4). Las células en que este gen está amplificado desarrollarán resistencia simultánea a cuantos fármacos sean expulsados por ese transportador, lo que significa que, si el gen es activado por la existencia de un fármaco concreto, aparecerá una resistencia cruzada y múltiple. La expresión de este gen puede estar incrementada por oncogenes del tipo *ras* o el mutante *p53*. Esto puede evocarse al usar alcaloides de la *Vinca*, dactinomicina, antraciclinas o epipodofilotoxinas, pero no ocurre con los agentes alquilantes, las bleomicinas o los antimetabolitos. A su vez, existen fármacos de naturaleza y acción muy diferentes (como verapamilo, ciclosporina y fenotiazinas) que comparten la propiedad de bloquear la P170, por lo que pueden revertir o atenuar esta resistencia.

b) *Resistencia múltiple atípica (topoisomerasas).* Se ha identificado otra forma de resistencia múltiple a fármacos que inhiben la topoisomerasa II (v. más adelante); se debe a un gen que codifica la proteína asociada a resistencia múltiple de fármacos (MRP), también relacionada con las proteínas exportadoras de la superfamilia ABC, aunque distinta de la P170. Y puede ocurrir, además, resistencia múltiple por mutaciones que alteren el acceso de los fármacos a la topoisomerasa II, o que modifiquen su actividad.

c) *Glutatión (GSH) y glutatión-S-transferasa (GST).* El GSH es un tiol que interviene en múltiples procesos de detoxificación bajo la regulación de la GST. En algunos cánceres se han encontrado células con aumento de la actividad GST, por encima del nivel de las células normales, y, puesto que este proceso de inactivación puede afectar a varios fármacos, el mecanismo representará la aparición de una resistencia también múltiple.

6. Aplicación de fármacos complementarios

De lo explicado en el epígrafe anterior se desprende la necesidad de atender la salud del paciente con cáncer mediante aplicación de medidas terapéuticas complementarias, muchas de las cuales tienen que ser de naturaleza farmacológica. Así, la *mielodepresión* será prevenida o paliada con transfusiones y trasplantes de médula ósea, o con péptidos que actúan como factores de crecimiento hemopoyético (v. cap. 46). Por el riesgo de *infección* por bacterias y hongos, habrán de aplicarse antibióticos. La terapia *antiemética* (v. cap. 43) adquiere extraordinaria importancia dado el protagonismo que los episodios de náuseas y vómitos, inmediatos o diferidos, alcanzan. En el *síndrome de lisis tumoral* con hiperuricemia y lesión renal, se hará profilaxis mediante inhibición de la síntesis de ácido úrico con alopurinol, o facilitación de la transformación oxidativa del ácido úrico en alantoína por medio de la rasburicasa (v. cap. 57). Por último, la terapia *antiálgica* adquiere gran protagonismo en el cáncer avanzado, por la intensidad y la duración del dolor (v. caps. 23 y 26).

II. Fármacos antimetabolitos

A. Análogos del ácido fólico

El fármaco más conocido y utilizado es el **metotrexato,** muy similar al ácido dihidrofólico (fig. 59-1). Inhibe la dihidrofólico reductasa (v. más adelante) y otras enzimas cuya actividad depende de la presencia de folato e intervienen en la síntesis de purinas y pirimidinas. Es activo en varias neoplasias, pero a dosis bajas también lo es en patologías no cancerosas, como la psoriasis, la artritis reumatoide, algunas vasculitis agresivas y la enfermedad inflamatoria intestinal. Con el fin de incrementar la selectividad de los análogos, se obtuvieron nuevos compuestos, como el **raltitrexed** (v. fig. 59-1), que inhibe de manera específica la timidilato sintetasa, el **lometrexol,** que inhibe la síntesis de purinas, y el **pemetrexed,** de acción más

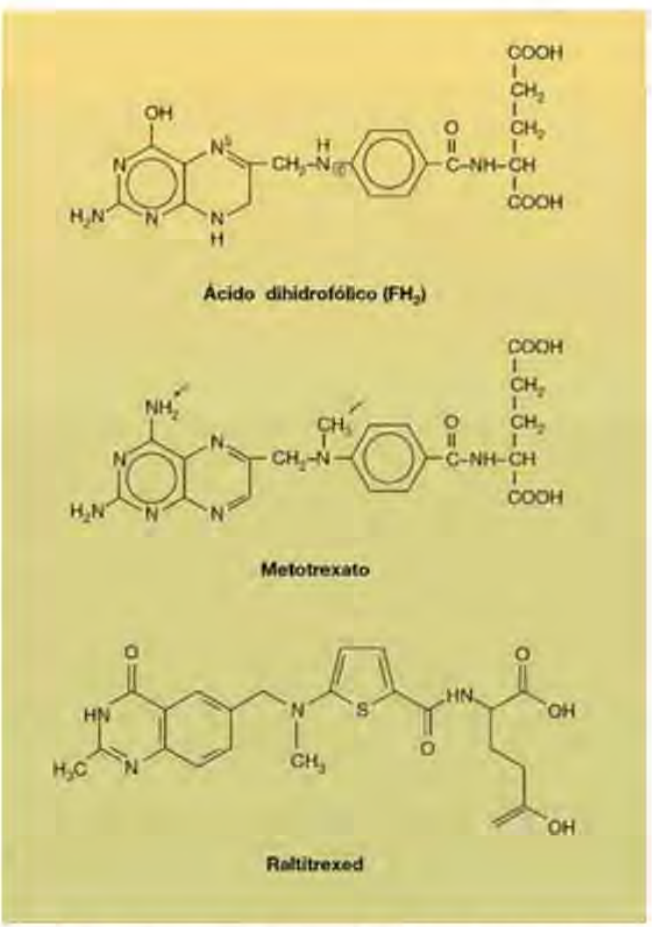


Figura 59-1 Estructura del metotrexato, el raltitrexed y el ácido fólico.

amplia. El **trimetrexato** posee una débil actividad anticancerosa y resulta más eficaz frente a *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

1. Mecanismo de acción

En el metotrexato, la presencia de un grupo amino que sustituye al hidroxilo en posición 4 de la pteridina transforma a la molécula de folato de sustrato para la dihidrofólico reductasa en potente inhibidora de la enzima que reduce el ácido dihidrofólico (FH_2) en tetrahidrofólico (FH_4). Puesto que los compuestos de ácido fólico que funcionan como coenzimas lo hacen en su forma FH_4, la inhibición de la dihidrofólico reductasa limita críticamente su disponibilidad.

En la síntesis de ácido desoxitimidílico (d-TMP) (fig. 59-2) a partir del d-UMP se produce la transferencia de un monocarbono mediante la acción de la timidilato sintetasa y la coenzima $N^{5,10}$-metilén-FH_4; en la propia reacción, el FH_4 es oxidado a FH_2, el cual tiene que volver a ser reducido a FH_4 mediante la dihidrofólico reductasa. Por consiguiente, la inhibición de esta enzima por metotrexato termina por agotar las reservas de FH_4 y, por lo tanto, inhibe la síntesis de d-TMP, que es el elemento indispensable del ADN.

Además, otros tetrahidrofolatos son necesarios para la síntesis de purinas: el $N^{5,10}$-metenil-FH_4 y el N^{10}-formil-FH_4 intervienen en la incorporación de los carbonos 8 y 2, respectivamente, del anillo púrico del ácido inosínico, precursor de todos los nucleótidos de purinas, tanto del ADN como del ARN (fig. 59-3). El metotrexato, por lo tanto, también inhibe la síntesis de estos elementos.

Sin embargo, la sensibilidad de la síntesis de timidilato a la acción inhibidora del metotrexato (10^{-8} M) es superior a la de la síntesis de purinas (10^{-7} M); concentraciones todavía mayores llegan a bloquear también la síntesis de proteínas. Esta escalada de reacciones en relación con la dosis explica en parte la ampliación del espectro antineoplásico cuando las dosis son altas.

Los folatos, que son polares, penetran en las células por dos mecanismos de transporte: *a)* un receptor de folato que tiene alta afinidad por el ácido fólico y baja por el metotrexato, y *b)* el transporte folato reducido con alta afinidad por el metotrexato, raltitrexed y otros análogos. Dentro de la célula son poliglutamados con nuevos residuos de ácido glutámico, lo que incrementa su polaridad y asegura su atrapamiento dentro de la célula.

La actividad del metotrexato puede ser contrarrestada con moléculas nuevas de tetrahidrofolatos, como es la **leucovorina** (ácido folínico: N^5-formil-FH_4), que entra en el ciclo de los folatos y se transforma en los tetrahidrofolatos activos, con lo cual ya no es necesario que el FH_2 pase a FH_4 (v. fig. 59-2). Este es el fundamento del fenómeno de *rescate*, que pretende reducir la toxicidad en células normales provocada por dosis altas de metotrexato; pero tiene un límite, porque la leucovorina puede bloquear también la acción antineoplásica del metotrexato, por lo que es necesario retrasar el comienzo de administración y dar una dosis suficientemente baja en una primera fase, para no interferir la acción terapéutica, y en segundo término para mitigar la toxicidad.

2. Características farmacocinéticas

Por vía oral, la biodisponibilidad es baja, porque la absorción es variable y sufre metabolismo primer paso, alcanzándose concentraciones plasmáticas 10 veces menores que por vía intravenosa, por lo que esta es la vía de elección. Se distribuye por todo el organismo y penetra en las colecciones líquidas (líquido pleural y ascítico y líquido cefalorraquídeo [LCR]) con dificultad, alcanzando concentraciones 30 veces inferiores a las del plasma, pero, posteriormente, queda retenido en ellas y puede alcanzar concentraciones superiores a la plasmática; a esta retención, en lo que podría considerarse tercer compartimento, se añade acumulación intracelular en forma de poliglutamatos, todo lo cual prolonga extraordinariamente la $t_{1/2}$ terminal del fármaco. Tras la fase inicial de distribución, que dura unos 45 min, aparecen otras dos fases: una temprana ($t_{1/2}$ de 2-3 h, que se prolonga en caso de insuficiencia renal), y otra tardía, de 10 h o más, que aumenta también cuando hay insuficiencia renal o terceros espacios y que se ha relacionado con la toxicidad hematológica y gastrointestinal.

El fármaco se elimina sin modificar en el 90% por la orina, tanto por filtración como por secreción activa; la insuficiencia renal prolonga la $t_{1/2}$ y es un claro factor de toxicidad.

Con dosis convencionales de 25-100 mg/m² se alcanzan concentraciones plasmáticas de 1-10 10^{-6} M, mientras que con 1,5 g/m² o más se alcanzan niveles máximos de 1-10 10^{-4} M. A medida que aumentan las dosis y el nivel, disminuye la velocidad de excreción renal, de modo que no se conserva una linealidad absoluta entre dosis y concentraciones plasmáticas. Con las dosis altas se alcanzan concentraciones en orina superiores a 10^{-3} M, que, a pH inferior a 7, superan su índice de solubilidad y pueden precipitar

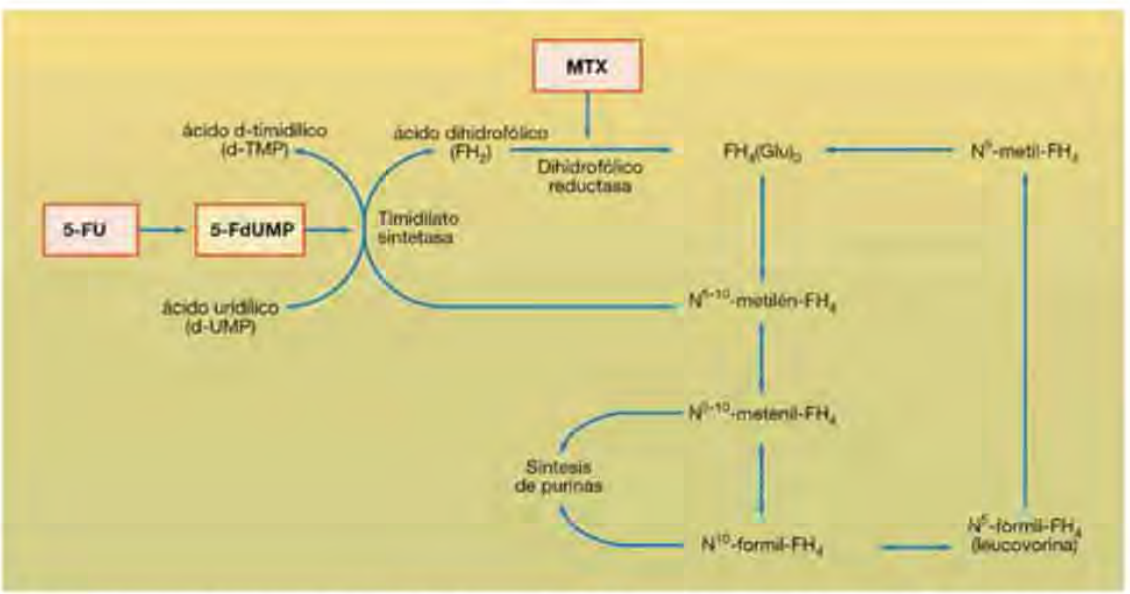


Figura 59-2 Acción inhibidora del metotrexato (MTX) y del 5-fluorouracilo (5-FU) sobre la síntesis del timidilato. Ciclo de los folatos y participación de la leucovorina.

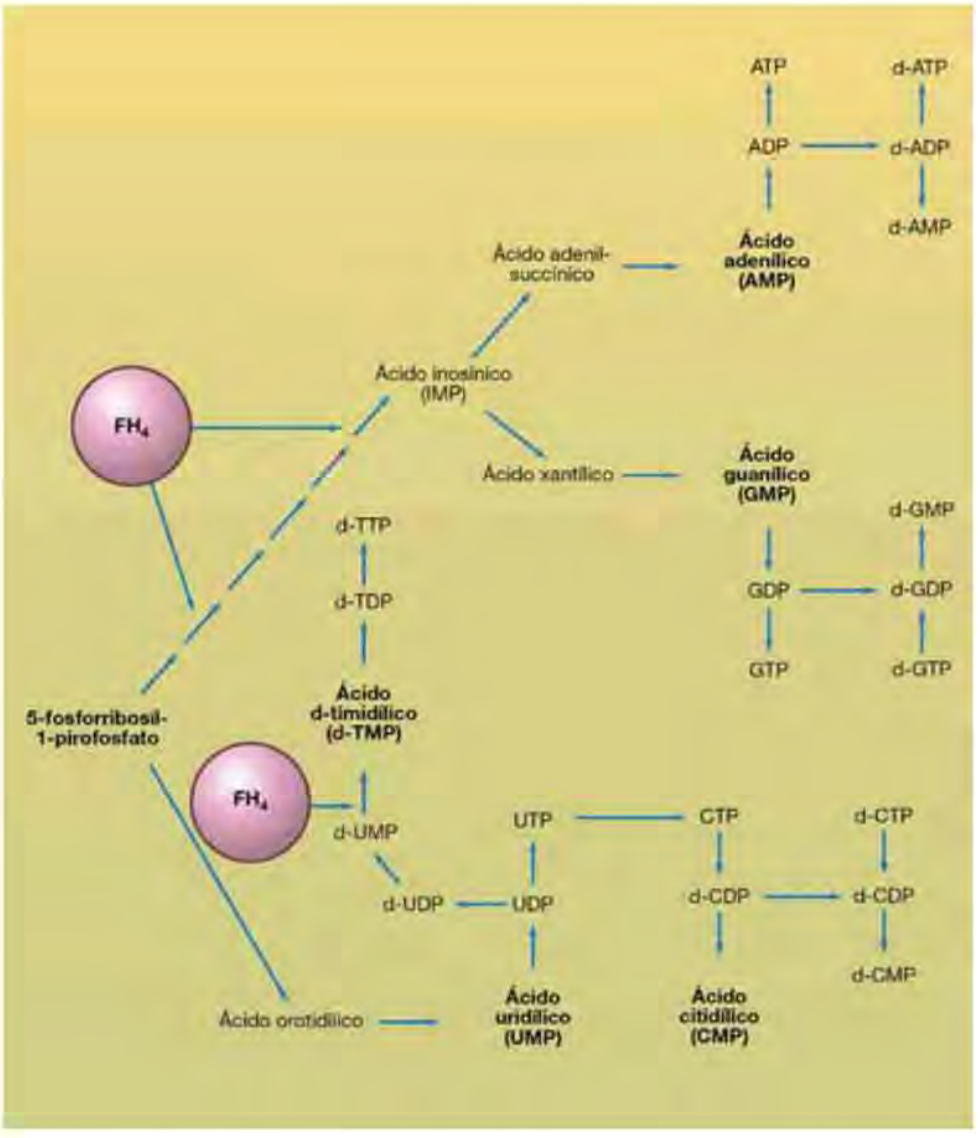


Figura 59-3 Síntesis de los ribonucleótidos y los desoxirribonucleótidos.

en el riñón, por lo que se recomiendan la hidratación (3 L/m²/día) y la alcalinización de la orina. Los metabolitos son el 7-hidroximetotrexato, metabolito activo menos soluble aún que el metotrexato, y el ácido 2,4-diamino-N^{10}-metilpteroico; su existencia en plasma y orina alcanza mayor importancia cuando se emplea un régimen de dosis altas, ya que puede contribuir a los efectos terapéuticos y tóxicos.

El salicilato y el sulfisoxazol desplazan al metotrexato de su unión a proteínas, y el salicilato y la probenecida reducen su excreción renal, con mayor riesgo de toxicidad.

3. Reacciones adversas

La citotoxicidad del metotrexato depende de dos factores: la concentración de fármaco alcanzada (a 10^{-8} M se inhiben la timidilato sintetasa y la síntesis de ADN; a concentraciones mayores se inhibe la síntesis de bases púricas), y el tiempo de exposición. Los principales efectos tóxicos son la mielosupresión, la mucositis bucointestinal y la hepatitis. Otros efectos tóxicos dependen de la forma de administración: cirrosis, neumonitis intersticial, osteoporosis, alopecia e inmunodepresión se han relacionado con la administración crónica de dosis bajas, mientras que alteraciones renales, vómitos y dermatitis descamativa se han observado con altas dosis. La mucositis aparece 3-7 días después de la administración y precede a la mielosupresión, siendo ambas reversibles. La mielodepresión, expresada con mayor frecuencia como leucopenia, pero también como anemia y trombopenia, es más común cuando se administra una nueva dosis de metotrexato antes de que haya desaparecido el efecto de la dosis anterior (unas 3 semanas). El tratamiento crónico (p. ej., en psoriasis o como terapia de mantenimiento en el tratamiento de leucemias) produce una alta incidencia de fibrosis portal y cirrosis, que puede llegar al 25% tras 5 años de tratamiento.

Los efectos tóxicos aparecen al rebasar simultáneamente sendos *umbrales*, de concentración plasmática y de tiempo de exposición, que varían para cada órgano diana. Para la médula ósea y el epitelio gastrointestinal, la concentración plasmática y el tiempo de exposición umbrales son de 2×10^{-8} M y de unas 42 h, respectivamente; para el riñón se requieren 10^{-4} M durante unas pocas horas; para la piel y el cerebro también son necesarias concentraciones relativamente altas (10^{-5} M), mientras que para el pulmón y el hígado bastan concentraciones más bajas (de 10^{-8} a 10^{-7} M). La toxicidad aumenta cuando disminuye el aclaramiento renal, ya que dosis relativamente pequeñas pueden dar lugar a niveles citotóxicos sostenidos 3-5 días.

Cuando se administra por vía sistémica, es difícil que el metotrexato alcance concentraciones altas en el LCR y, por lo tanto, que determine alteraciones neurológicas. No obstante, se ha descrito un cuadro de leucoencefalopatía necrosante con afección neurológica grave en casos que recibieron simultáneamente irradiación cerebral. Más frecuentes son las alteraciones neurológicas relacionadas con la administración intratecal: cefalea, fiebre y meningismo cuando la concentración que se alcanza en

el LCR es alta, y un cuadro más grave con paraplejía, ataxia y convulsiones cuando las altas concentraciones se mantienen de forma persistente. Estos efectos no se evitan con leucovorina. Sin embargo, el metotrexato intratecal puede pasar al plasma y alcanzar niveles suficientemente altos y mantenidos para originar toxicidad sistémica evitable con leucovorina.

4. Aplicaciones terapéuticas y métodos de utilización

El metotrexato se administra a dosis bajas convencionales en la psoriasis, la artritis reumatoide (v. cap. 23, apartado II, A, 1), la enfermedad trofoblástica, el coriocarcinoma, la leucemia linfocítica aguda, el carcinoma de mama, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y el carcinoma de vejiga. Las dosis altas, seguidas de rescate con leucovorina, se emplean en el linfoma maligno y el osteosarcoma.

Las dosis varían: inyecciones intravenosas o intramusculares semanales de 25-50 mg/m^2; administración oral de 10 mg/m^2, dos veces a la semana; inyecciones parenterales intermitentes de 50-100 mg/m^2. Por vía intratecal se emplea para prevenir la infiltración meníngea de leucosis y linfomas con una dosis total máxima de 12 mg para personas mayores de 3 años, pero pueden alcanzar concentraciones eficaces en el LCR con administración sistémica a dosis elevadas de 15-30 g/m^2. Existen dos métodos de administración de dosis altas: infusiones rápidas de dosis muy altas (9 g/m^2) en 4-6 h o infusión lenta en 20-40 h. La monitorización plasmática es imprescindible cuando se utiliza el régimen de dosis altas, para apreciar la fase tardía de distribución, que es la más importante en cuanto a la toxicidad.

Terapia de rescate. Consiste en interrumpir la acción del metotrexato antes de que pueda originar efectos tóxicos, especialmente la mielodepresión. Suele utilizarse leucovorina, pero también se han probado otros fármacos, como asparraginasa, timidina, hipoxantina o carboxipeptidasa, que neutralizan los efectos citotóxicos. La terapia de rescate permite utilizar dosis altas, que aumentan el espectro, con un moderado riesgo de toxicidad.

Los dos principios básicos son: *a)* debe instaurarse siempre que las concentraciones plasmáticas de metotrexato se mantengan por encima de 10^{-8} M más de 48 h, y *b)* la dosis de leucovorina debe aumentarse en proporción a la concentración de metotrexato que se desea neutralizar. La terapia de rescate no es necesaria cuando se utilizan dosis bajas (15-50 mg/m^2), ya que las concentraciones plasmáticas descienden por debajo de 10^{-8} M antes de las 48 h. Con dosis intermedias (50-1.000 mg/m^2) puede ser necesaria, en particular cuando la eliminación es lenta por alteraciones renales, colecciones líquidas, etc., pero bastan dosis bajas de leucovorina de 10-15 mg/m^2 cada 6 h. Cuando se utilizan dosis altas de metotrexato (1-30 g/m^2), suele acelerarse de forma sistemática la eliminación del fármaco, forzando la diuresis con hiperhidratación y alcalinización de la orina, pero, aun así, hay un alto porcentaje de pacientes que requieren rescate. Las dosis de leucovorina serán de 10-15 mg/m^2 cada 6 h si el nivel de metotrexato a las 24 h de la administración es de $1,5 \cdot 10^{-6}$ M; de 30 mg/m^2 cada 6 h si está entre $1,5$ y $5 \cdot 10^{-6}$ M, y de 60-100 mg/m^2 cada 6 h si está por encima de $5 \cdot 10^{-6}$ M. La administración de leucovorina deberá continuarse hasta que los niveles de metotrexato desciendan por debajo de $5 \cdot 10^{-8}$ M.

5. Resistencias

La sensibilidad de un tumor a una dosis de metotrexato varía en función de las características farmacocinéticas (que condicionan la concentración plasmática que se alcanza), la localización del tumor (condicionada por el nivel tisular que se consigue), el acceso a la célula (que depende de la afinidad y de la actividad de los mecanismos de transporte) y las características de la célula, ya que las células con baja velocidad de proliferación o en fase S son menos sensibles. Pero, además de estos factores, se han descrito otros mecanismos que pueden originar resistencias naturales o adquiridas a la acción del metotrexato: *a)* disminución de la entrada activa a través de la membrana celular; *b)* disminución de la afinidad de la dihidrofólico reductasa por el fármaco; *c)* aumento de la cantidad de dihidrofólico reductasa, por amplificación del gen que controla su síntesis; *d)* disminución en la formación de poliglutamatos, y *e)* disminución de la actividad de la timidilato sintetasa.

6. Otros derivados

El **raltitrexed** es un inhibidor selectivo de la timidilato sintetasa que penetra en la célula, se transforma en poliglutamato y queda retenido. Se elimina principalmente por el riñón en forma activa, tiene una $t_{1/2}$ que fluctúa extraordinariamente, pudiendo alcanzar las 198 h, o más en caso de insuficiencia renal. Se utiliza muy escasamente en el cáncer colorrectal, por vía intravenosa, en dosis de 3,4 mg/m^2/día cada 3 semanas. Produce fuerte leucopenia (en el 60%) y trombopenia (en el 25%), toxicidad gastrointestinal, erupciones cutáneas, malestar generalizado y aumento pasajero de transaminasas.

El **pemetrexed** penetra en las células por el transporte de folatos y se convierte en poliglutamato. Inhibe tanto la timidilato sintetasa como la síntesis de purinas. Se elimina por el riñón en forma activa en un 70-80% y su semivida de eliminación es de 3,5 h. Tiene actividad significativa en el mesotelioma pleural y en el cáncer de pulmón no microcítico (especialmente en el adenocarcinoma). Su toxicidad es similar a la del anterior, a condición de que se suplan la vitamina B_{12} y los folatos: el fármaco no acreditó eficacia en el cáncer de mama y se especuló con un efecto antagónico del aporte vitamínico, pero en carcinomas torácicos se ha comprobado que el pemetrexed se tolera mejor y no ve mermada su eficacia.

B. Análogos de las bases pirimidínicas

1. Características químicas

a) *Análogos del uracilo.* El más sencillo es el **5-fluorouracilo** (5-FU), que incorpora un átomo de F en posición 5 en lugar del H; de él derivan: su desoxirribonucleósido, la **floxuridina** (FdUR) y el **ftorafur (tegafur)**, que sustituye a la desoxirribosa con un radical furanilo. La **capecitabina** es un análogo de la citidina que, por una secuencia de reacciones intracelulares, se convierte en 5-FU (v. más adelante) (fig. 59-4).

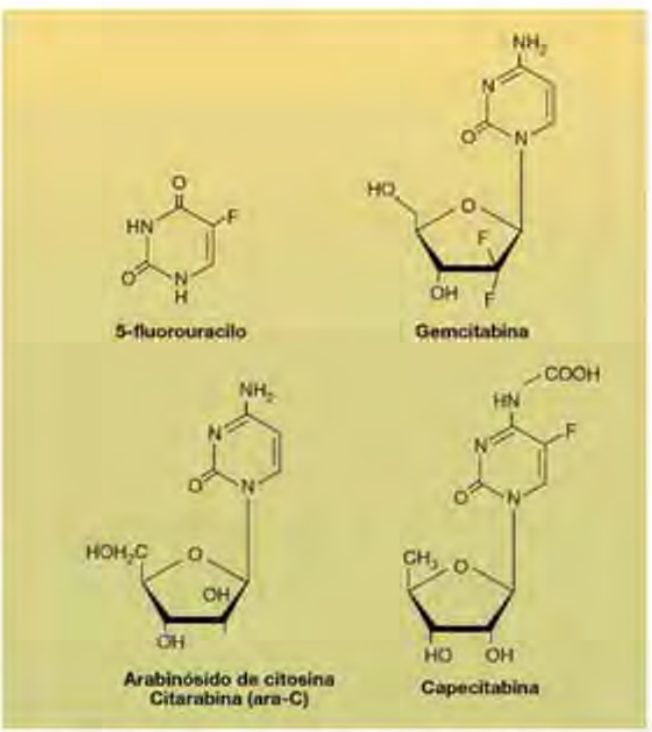


Figura 59-4 Estructura de fármacos análogos de las pirimidinas.

b) *Análogos de la citosina.* El arabinósido de citosina, **citarabina** o **ara-C,** es un nucleósido de citosina en el que el azúcar arabinosa sustituye a la ribosa; por la existencia de un grupo β-OH en posición 2', resulta análogo de la desoxicitidina (v. fig. 59-4). La **gemcitabina** es la 2'-2'-difluorodesoxicitidina (dFdC), análogo de la desoxicitidina y en relación estructural con la citarabina.

2. 5-fluorouracilo

2.1. Mecanismo de acción

Lesiona las células por dos mecanismos: *a)* inhibición de la timidilato sintetasa, y *b)* incorporación al ARN. Para ello, el fluorouracilo se convierte inicialmente en el desoxirribonucleótido correspondiente, el ácido 5-fluorodesoxiuridílico o 5-FdUMP, lo que se consigue por las vías resumidas en la figura 59-5.

El 5-FdUMP compite con el sustrato natural d-UMP en el sitio catalítico de la timidilato sintetasa, enzima responsable de la transferencia del grupo metilo para formar d-TMP (v. fig. 59-2): si existe cofactor $N^{5,10}$-metilén-FH_4, el 5-FdUMP se une a la enzima mediante enlace covalente, formándose así un complejo ternario; la existencia de F impide la transferencia del grupo metilo a partir del folato y la enzima queda inactivada. En consecuencia, las células se deplecionan de d-TMP, nucleótido indispensable para la síntesis de ADN.

Además, el 5-FU convertido en 5-FUTP se incorpora progresivamente al ARN, interfiriendo su procesamiento y su función específica; esta acción se consigue al aumentar la concentración y el tiempo de exposición al fármaco. La contribución de cada uno de estos mecanismos a la acción citotóxica varía según el tipo de tumor.

2.2. Propiedades farmacocinéticas

Su absorción oral es errática, por lo que ofrece baja biodisponibilidad y se usa por vía intravenosa. Pasa con rapidez al espacio extracelular, el LCR y el líquido pleural y ascítico. La $t_{1/2}$ plasmática inicial es de 20 min, con gran variedad interindividual, porque el aclaramiento plasmático es muy variable. Inyectado en forma de bolo, la concentración en plasma y en médula ósea en las primeras horas es muy superior a la que se obtiene mediante infusión prolongada o continua, lo que explica que los regímenes infusionales no causen mielosupresión, y sí las administraciones en bolo. Se metaboliza en el 90% mediante procesos que pueden ser saturables y el 5% se elimina por la orina. La metabolización se produce en el hígado, donde el anillo pirimidínico es reducido y abierto, y en otros tejidos.

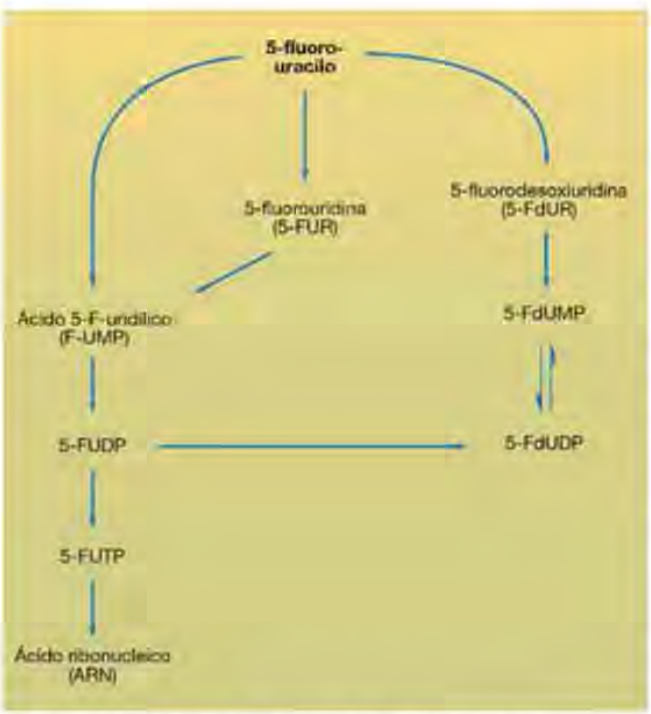


Figura 59-5 Transformación y activación del 5-fluorouracilo.

2.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes aparecen en el tracto gastrointestinal y la médula ósea. En el primero, las reacciones iniciales son náuseas y vómitos, y las diferidas son estomatitis y ulceraciones a lo largo del tubo digestivo. El daño medular se manifiesta por leucopenia. Puede producir también alopecia, conjuntivitis y, rara vez, síntomas neurológicos agudos (somnolencia, parestesias y ataxia cerebelosa). La actividad mielotóxica predomina cuando se administra en forma de bolos y se mitiga al administrarlo en infusión continua, la cual puede durar desde 6 hasta 120 h, e incluso extenderse 3 semanas sin interrupción.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea principalmente en adenocarcinomas del tubo digestivo (colon, páncreas y estómago), en el cáncer de mama y en carcinomas de cabeza y cuello. En cáncer colorrectal es muy habitual usarlo junto con leucovorina, no para mitigar la toxicidad como en el caso del metotrexato, sino porque se ha comprobado un incremento de la eficacia del 5-FU en solitario.

En ocasiones, se utiliza la infusión intraarterial (metástasis hepáticas del carcinoma de colon), pero la forma más frecuente de administración es la infusión intravenosa continua. Por vía tópica en cremas, se utiliza para el tratamiento de la psoriasis y en queratosis premaligna de la piel.

2.5. Interacciones

La administración previa de metotrexato puede incrementar la actividad del 5-FU, a pesar de que, al disminuir la disponibilidad de tetrahidrofolatos, podría interferirse la formación del complejo ternario. Sin embargo, el metotrexato, al bloquear la síntesis de purinas, deja los depósitos de fosforribosilpirofosfato (PRPP) más disponibles, con lo cual se facilita la transformación de 5-FU en 5-FdUMP, siempre que haya ácido orótico. En cambio, si la administración de 5-FU precede a la de metotrexato, se observa un antagonismo, porque, al inhibirse la reacción de la timidilato sintetasa, cesa de consumirse y deplecionarse el depósito de folatos, que queda así más disponible para la síntesis de purinas.

3. Análogos del 5-fluorouracilo

El más usado es la **capecitabina** (N4-pentoxicarbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina); se convierte en 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) por acción de una carboxilesterasa; posteriormente es desaminada, convirtiéndose en 5'-desoxi-fluorodesoxiuridina (5'-DFUR), y finalmente pierde la 5'-desoxirribosa, convirtiéndose intracelularmente en 5-fluorouracilo.

Aparte de estar sometida a variaciones farmacogenómicas, presenta una cinética compleja por su conversión sucesiva en tres productos, cuya unión a proteínas, velocidad de transformación y eliminación urinaria son muy variables. La $t_{1/2}$ de eliminación de la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU es de 0,85, 1,11, 0,66 y 0,75 h, respectivamente. El principal metabolito excretado en la orina es la α-flúor-β-alanina (el 57% de la dosis administrada).

Se utiliza ampliamente por vía oral en el cáncer colorrectal y en el de mama. En el primero, la capecitabina en solitario ofrece una eficacia análoga a la del 5-FU asociado a leucovorina. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, emesis y estomatitis), cutáneos (síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar), y leucopenia.

Semejante resulta el **ftorafur** (tegafur), un profármaco que origina 5-FU y deshidrofluorouracilo, entre otros metabolitos. Se absorbe muy bien por vía oral y atraviesa la BHE. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 6-16 h. Se emplea en los mismos adenocarcinomas (colon y mama) y su espectro de toxicidad es igual.

La **floxuridina** es el desoxirribonucleósido del 5-FU. Es transformada en el producto activo FdUMP por fosforilación; puede ser metabolizada en parte en 5-FU, pero administrada en infusión continua predomina la transformación activadora. Al igual que el 5-FU, actúa principalmente sobre la fase S del ciclo celular. Es captada con avidez por el hígado (95%). Por este motivo, se administra, sobre todo, por vía intraarterial para tratar metástasis hepáticas de tumores gastrointestinales, en dosis de 0,1-0,6 mg/kg/día; con ello disminuye la toxicidad sistémica (mielodepresión y mucositis), pero predomina la toxicidad gástrica y hepatobiliar.

4. Citarabina (ara-C)

Es un análogo de la desoxicitidina, en el que el azúcar arabinosa, que posee un grupo β-OH en posición 2', sustituye a la desoxirribosa (v. fig. 59-4).

4.1. Mecanismo de acción

Penetra en las células mediante el mismo transportador de la desoxicitidina. En la célula se convierte en ara-CMP, ara-CDP y el producto final activo, ara-CTP, por la acción secuencial de tres enzimas fosforilantes, la primera de las cuales puede constituir el proceso limitante de la velocidad de transformación. Además, la ara-C y la ara-CMP son degradadas por desaminasas para convertirse en ara-U y ara-UMP, respectivamente, productos inactivos. La ara-CTP inhibe competitivamente la ADN-polimerasa α, en contraste con su homólogo natural d-CTP; ambos productos presentan similar afinidad por la enzima, siendo reversible la inhibición. Puede también inhibir débilmente la actividad de la ADN-β-polimerasa, responsable de los procesos de reparación.

Además, la ara-C se incorpora al ADN; existe una estrecha correlación entre la cantidad de ara-C incorporada al ADN y la citotoxicidad originada, y esta cantidad es función de la concentración (C) en contacto con la célula y el tiempo de exposición (T); por consiguiente, la citotoxicidad está relacionada con el producto C × T. Es posible que el ADN portador de ara-CTP sea más susceptible a procesos de degradación o que el producto exógeno perturbe los procesos de prolongación o iniciación de nuevas cadenas, u origine fenómenos de *reiteración patológica de segmentos* que den lugar a replicaciones y recombinaciones alteradas.

La *resistencia* a la ara-C puede estribar en una deficiencia de la enzima limitante CdR cinasa, en un incremento o expansión del depósito del d-CTP endógeno natural o en la incapacidad de retener el ara-CTP ya formado.

Al inhibir la síntesis de ADN, su mayor efecto citotóxico se logra durante la fase S del ciclo celular; su acción, por lo tanto, depende no solo de que las células atraviesen dicha fase, sino también de la velocidad de síntesis de ADN. Su actividad, pues, será máxima si consigue abordar a células en fase de síntesis óptima de ADN, como, por ejemplo, en los períodos de recuperación después que las células hayan estado expuestas a otro producto citotóxico.

4.2. Características farmacocinéticas

La biodisponibilidad por vía oral es baja debido al fenómeno primer paso. Se administra por vía intravenosa en inyección rápida o en infusión continua. La $t_{1/2\alpha}$ es muy corta, de 7-20 min, debido a la rápida difusión y desaminación en ara-U, y la $t_{1/2\beta}$ es de 0,5-2,6 h. El 70-80% de una dosis se excreta por el riñón en 36 h, principalmente como ara-U. Se distribuye ampliamente y alcanza buenas y estables concentraciones en el LCR, ya que no hay desaminasa en dicho líquido. Sin embargo, en casos de invasión neoplásica meníngea, se administra por vía intratecal.

4.3. Reacciones adversas

Las más importantes son la granulocitopenia y la toxicidad gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos y diarrea. En los cursos de 5-7 días de tratamiento, la máxima toxicidad sanguínea aparece en la primera semana y dura 7-14 días. También puede producir disfunción hepática reversible. Por vía intratecal, origina cefalea por meningismo y a veces ambliopía o convulsiones.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es muy eficaz en el tratamiento de las leucemias, en particular la leucemia mieloblástica aguda, en los linfomas no hodgkinianos y, por vía intratecal, en las infiltraciones meníngeas leucósicas o carcinomatosas.

Se administra preferentemente en infusión continua durante 5-7 días, en dosis de 100 mg/m²/día. En las leucemias se llega a los 12-36 g/m², y en los linfomas no hodgkinianos a los 6-8 g/m². En infusión continua se tarda en alcanzar un nivel estable adecuado, por lo que se recomienda administrar una dosis de impregnación que sea tres veces el valor de lo que después se administre en 1 h de infusión.

Se han diseñado algunas modificaciones para aumentar el acceso de ara-C a las células tumorales o para reducir la degradación por la desaminasa; por ejemplo, la incorporación de ara-C a *liposomas* para administración intratecal, y la combinación de ara-C con *glucocorticoides* o *lípidos*.

5. Gemcitabina

Es la 2',2'-difluorodesoxicitidina. Penetra en las células mejor que la citarabina y tiene mayor afinidad por las enzimas. En el organismo se convierte en el correspondiente difosfato que inhibe la actividad de la ribonucleótido reductasa (al igual que la hidroxiurea) y la producción de los correspondientes nucleótidos, y en el trifosfato que, al competir con el CTP en la incorporación al ADN, inhibe su síntesis. Se emplea en el carcinoma de páncreas, en el cáncer avanzado de mama, en el cáncer de pulmón no microcítico y en el carcinoma de vejiga.

Se administra por vía intravenosa. Los varones la eliminan con mayor rapidez ($t_{1/2}$ de 42-79 min) que las mujeres (49-94 min), y los jóvenes que los ancianos. Se metaboliza en el hígado casi en su totalidad, excretándose por la orina solo en el 10%.

Produce de suave a moderada pancitopenia; ligeras molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y mucositis), erupciones y otros trastornos cutáneos, aumento de transaminasas, somnolencia y edemas. Se ha descrito la aparición de hipotensión, fallo cardíaco, broncoespasmo con disnea y proteinuria con hematuria.

C. Análogos de las bases púricas

1. Características químicas

La **6-mercaptopurina** y la **6-tioguanina** son análogos azufrados de la hipoxantina y la guanina, respectivamente, en los que el grupo carbonilo ha sido sustituido por un grupo tiocarbonilo (fig. 59-6). La **azatioprina** es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunodepresor (v. cap. 24, apartado II, C, 2).

Otros productos están en forma de nucleósido. El azúcar arabinosa es utilizado para la formación de análogos. En el caso de la adenina, se utilizan la **fludarabina** (v. fig. 59-6) y la **clofarabina**, con actividad antineoplásica, y el análogo no fluorado **vidarabina**, que tiene actividad antivírica; también el antiviral **aciclovir** es un nucleósido de guanina en el que la ribosa ha sido sustituida por una cadena lateral lineal. En el caso de la guanina, se ha obtenido la **nelarabina**, un nucleótido soluble de guanosina que es profármaco del 9-β-D-arabinofuranosilguanina o ara-G, poderoso antineoplásico en leucemias linfoblásticas.

Además, ciertos análogos de la adenina son capaces de inhibir la *adenosina desaminasa*, enzima metabolizante de la adenosina, y así incrementar su concentración intracelular y extracelular; esta acción tiene consecuencias linfotóxicas e inmunodepresoras. Inhibidores de la desaminasa son la **pentostatina** o **desoxicoformicina**

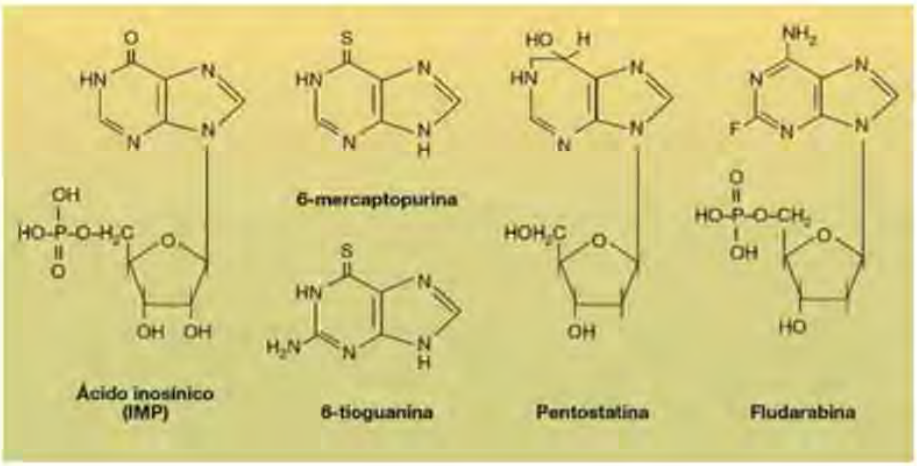


Figura 59-6 Estructura de fármacos análogos de las purinas.

(v. fig. 59-6) y la **2-clorodesoxiadenosina** o **cladribina.** Por último, la **forodesina** es otro nucleótido púrico que inhibe la *purina nucleósido fosforilasa*, elevando así la concentración intracelular de GTP, lo que provoca apoptosis de la células T.

2. 6-mercaptopurina y 6-tioguanina

2.1. Mecanismo de acción

Ambos análogos son activados inicialmente en sus correspondientes ribonucleótidos mediante la acción de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGFRT). Así se forman el análogo del ácido inosínico, *ácido tioinosínico* (T-IMP), y el análogo del ácido guanílico, *ácido tioguanílico* (6-tio-GMP). El T-IMP se acumula intracelularmente e inhibe la conversión del IMP en adenilsuccinato y ácido adenílico (v. fig. 59-3), y la oxidación del IMP en ácido xantílico y ácido guanílico; de este modo interfiere en la síntesis de los nucleótidos de adenina y guanina. De modo similar, el 6-tio-GMP inhibe la inosinato deshidrogenasa, interfiriendo así en la producción de ácido xantílico.

Tanto el T-IMP como el 6-tio-GMP inhiben el primer escalón de la síntesis de purinas, es decir, la incorporación de un grupo amino al fosforribosilpirofosfato (PRPP), donado por la glutamina. Este paso normalmente es inhibido por los productos finales, los diversos ribonucleótidos; la acumulación de los tiorribonucleótidos actúa de forma similar a los nucleótidos naturales.

La 6-tioguanina ejerce otras acciones que contribuyen a su acción citotóxica: se incorpora como desoxirribonucleótido al ADN e interfiere su función; inhibe la síntesis de glucoproteínas de la membrana celular, probablemente porque reduce los niveles de GDP y sus derivados, e inhibe la síntesis de ARNm.

La *resistencia a las tiopurinas* puede deberse a un aumento en la actividad fosfatásica que degrada los nucleótidos o a una reducción en la actividad de la HGFRT.

2.2. Características farmacocinéticas

La 6-mercaptopurina (6-MP) se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50%; se une escasamente a proteínas y atraviesa mal la BHE; la $t_{1/2}$ es muy breve, de unos 20-60 min. Sufre procesos de oxidación hepática que la inactivan; destaca la acción de la xantinooxidasa que la transforma en 6-tioxantina y ácido 6-tioúrico; si se inhibe la xantinooxidasa con alopurinol, un inhibidor de la formación de ácido úrico (v. cap. 57), aumentan la $t_{1/2}$ y la concentración de 6-MP; por lo que, si se asocia alopurinol al tratamiento, hay que reducir la dosis de 6-MP el 25%. Sufre también la metilación del grupo SH y siguiente desulfuración. En condiciones normales se elimina muy poco por el riñón en forma activa, pero si la dosis es alta por vía intravenosa, la eliminación renal de la forma activa alcanza el 20-40% de la dosis.

La 6-tioguanina (6-TG) se absorbe de forma incompleta por vía oral; su $t_{1/2}$ es de 90 min. Se metaboliza por metilación del grupo SH, seguida de oxidación y liberación de sulfato inorgánico; también puede ser desaminada, convirtiéndose en 6-tioxantina, que es oxidada por la xantinooxidasa.

2.3. Reacciones adversas

La 6-MP y la 6-TG producen pancitopenia, incluso después de suspendida su administración. Son también frecuentes las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis y diarrea). Es característica la alteración hepática provocada por la 6-MP, con ictericia reversible, quizá relacionada con algún metabolito con acción hepatotóxica; esta acción es potenciada si se asocian otros fármacos. La 6-TG posee toxicidad similar, aunque quizá produzca menor grado de lesión hepática y gastrointestinal.

2.4. Aplicaciones terapéuticas

Son especialmente eficaces en leucemias agudas linfoides, aunque la 6-TG, combinada con citarabina, también es activa en leucemias agudas mieloides. La 6-MP se administra por vía oral en dosis de 75-100 mg/m²/día, y la 6-TG en dosis de 75 mg/m²/día. Si al cabo de unas semanas no se aprecia efecto terapéutico o tóxico, se puede ascender a 90-100 mg/m².

3. Otros análogos

La **fludarabina** es la 2-fluoroadenina-arabinósido-5-fosfato (F-ara-AMP), que en el organismo es desfosforilada en el producto F-ara-A en 5 min, para después ser transportada a las células donde es convertida en el derivado activo F-ara-ATP. Este producto se incorpora a las cadenas de ADN y ARN cuya elongación interrumpe. Inhibe, además, la actividad de varias enzimas: ADN y ARN-polimerasas, ADN-primasa, ADN-ligasa y ribonucleótido reductasa. Actúa de manera particular sobre tejido maligno linfoproliferativo: leucemia linfocítica crónica, linfomas malignos, tricoleucemia, leucemia prolinfocítica y macroglobulinemia.

El producto F-ara-A se elimina principalmente por el riñón (el 24-80%, media del 60%), con una $t_{1/2}$ de 9-10 h. Deberá reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal.

Produce leucopenia y trombopenia dependientes de la dosis, trastornos gastrointestinales habituales, anorexia, erupciones cutáneas, aumento de transaminasas, neumonitis y alteraciones neurológicas (somnolencia, confusión y neuropatía periférica). A dosis altas (150-200 mg/ m²/día durante

5 días) puede producir desmielinización central diferida. La dosis habitual es de 25 mg/m²/día durante 5 días cada 4 semanas.

La **clofarabina** es la 2-cloro-2'-fluorodesoxi-9-β-D-arabinofuranosiladenina; la presencia de carbonos halogenados incrementa su resistencia a enzimas inactivantes. Es trifosfatada y así se incorpora al ADN interrumpiendo su elongación, e inhibe las ADN polimerasas y ribonucleótido reductasas. Se une a proteínas plasmáticas en un 47%, se elimina por la orina en el 49-60% y tiene una $t_{1/2}$ de 5,2 h.

Es particularmente útil en las leucemias agudas refractarias a otros tratamientos o en recaída, tanto en niños como en adultos. La dosis es de 30 mg/m²/día durante 5 días. Potencia la acción de la citarabina. La toxicidad más frecuente es mielodepresión; también provoca exantema y eritrodisestesia plantar, diarrea, vómitos y mucositis.

La **nelarabina** es la 2-amino-9-β-D-arabinosil-6metoxi-9H-guanina, profármaco que se convierte en ara-G. La ara-G se convierte en ara-GTP, que se incorpora al ADN durante la fase S del ciclo celular, provocando la apoptosis. La $t_{1/2}$ de la ara-G es de 2,1 h en niños y 3 h en adultos, pero los linfocitos T y B malignos la pueden retener más de 24 h; se elimina principalmente por riñón.

Es particularmente útil en las leucemias linfoblásticas agudas de células T. Las reacciones adversas más frecuentes son de carácter neurotóxico con afectación central (confusión e incluso coma) y neuropatías periféricas; puede producir también mielodepresión, síntomas digestivos y alteraciones hepáticas.

La **forodesina** inhibe la purina nucleósido fosforilasa (PNP) encargada de catalizar la inosina, desoxiinosina, guanosina y desoxiguanosina en sus correspondientes bases. La inhibición de PNP eleva las concentraciones de la desoxiguanosina plasmática y de la GTP intracelular, lo que conduce a la apoptosis de las células T. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 9-28%; la $t_{1/2}$ es de 12-20 h y se elimina principalmente por riñón. Su acción es muy marcada en leucemias refractarias o en recaída de células B y T y en linfomas cutáneos. Causa mielodepresión, náuseas y vómitos, hipocalcemia, cefalea y cansancio.

4. Inhibidores de la adenosina desaminasa

La **pentostatina** (2'-desoxicoformicina) es un producto natural que se une intensamente a la adenosina desaminasa, inhibiendo su actividad y promoviendo, por tanto, la acumulación de 2'-desoxiadenosina que, bajo la acción de la desoxicitidina cinasa, se convertirá en 2'-desoxiadenosina trifosfato. La **cladribina** (2-clorodesoxiadenosina) es resistente a la desaminación, siendo ella misma fosforilada por la desoxicitidina cinasa, convirtiéndose así en 2'-clorodesoxiadenosina trifosfato. Tanto el exceso de 2'-desoxiadenosina trifosfato como el de 2'-cloroadenosina trifosfato inhiben la ribonucleótido reductasa, muy activa en las fases de división celular, y consiguientemente se depleciona el depósito de desoxirribonucleótidos, alterándose la síntesis de ADN. La marcada sensibilidad de las células tricocíticas a estos fármacos se debe a varios factores: a la gran actividad desoxicitidina cinásica que poseen, a que el depósito de desoxirribonucleótidos es muy pequeño, y a la baja tasa de proliferación celular.

La cladribina se absorbe por vía oral en el 37-55%, se une a proteínas en el 20% y tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 h. La pentostatina penetra parcialmente la BHE (10-12%) y se excreta en su mayor parte sin modificar por la orina; su $t_{1/2}$ es de 5-6 h, que aumentan a 18 h en caso de insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más frecuentes son la pancitopenia; las gastrointestinales habituales, aunque las de la cladribina son de intensidad moderada; las dermatológicas (erupciones, prurito, etc.); las neurológicas, particularmente en el caso de la pentostatina; las pulmonares (tos y disnea), e insuficiencia renal en el caso de la cladribina.

La aplicación es máxima en la tricoleucemia, pero también se ensayan en otras formas de leucemia y en linfoma. La dosis de cladribina es 0,09 mg/kg/día (4 mg/m²/día) en infusión intravenosa durante 7 días. La de pentostatina es de 4 mg/m² cada 2 semanas, por vía intravenosa.

III. Fármacos antimitóticos

A. Alcaloides de la *Vinca*

1. Características químicas

La **vincristina** y la **vinblastina** son dos alcaloides de la planta *Vinca rosea;* la **vindesina** (desacetilvinblastina carboxamida) y la **vinorelbina** son análogos semisintéticos. Están formadas por dos anillos de estructura semejante, la *vindolina* y la *catarantina,* unidos por un puente de dos carbonos. Las diferencias entre las moléculas se localizan en la catarantina y, aunque sutiles, dotan a cada una de espectro antitumoral característico y propiedades farmacológicas diferentes (fig. 59-7).

2. Mecanismo de acción

Los alcaloides penetran en la célula merced a un sistema transportador común para otros antitumorales del tipo de los antibióticos (v. más adelante). Dentro de la célula interactúan de manera específica con la tubulina, mediante asociación específica con los dos dímeros proteicos que la integran. En consecuencia, la tubulina no se puede polimerizar para formar los microtúbulos que intervienen en la formación del huso mitótico, el transporte axonal de neurotransmisores, etc. El efecto más evidente y principal responsable (aunque quizá no único) de su acción antitumoral es la detención de la mitosis en metafase, con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a estos alcaloides es la fase última o tardía de la fase M.

La *resistencia* celular puede deberse a la incapacidad para penetrar en la célula por carencia del sistema transportador o a la disminución de la capacidad de fijación a la tubulina.

3. Características farmacocinéticas

Se absorben mal por vía gastrointestinal. Muestran una cinética tricompartimental. La vincristina y la vinblastina se acumulan en las plaquetas, son ampliamente metabolizadas en el hígado y los metabolitos se excretan por bilis y heces; por el riñón se eliminan en menos del 15%. La vindesina parece que muestra un patrón similar de eliminación. La vincristina atraviesa la BHE, aunque alcanza concentraciones muy inferiores a las plasmáticas.

4. Reacciones adversas

La más característica es la neurotoxicidad periférica, quizá más acusada (o más precoz) con vincristina que con las demás; con vinorelbina, por ejemplo, aparece cuando se han administrado múltiples ciclos. Se manifiesta por disfunción de nervios sensoriales y motores, pares craneales y nervios vegetativos. Aparecen pérdida de reflejos tendinosos en las extremidades inferiores, parestesias y, al final, pérdida de fuerza muscular con caída de pies y manos; la sintomatología de pares craneales consiste en disfonía, diplopía y parálisis facial; los síntomas vegetativos suelen ser estreñimiento y dolor espástico, aunque puede llegarse al íleo paralítico.

Así como la vincristina no suele afectar a la médula ósea, la vinblastina y la vinorelbina pueden causar neutropenia. Con todas ellas, aunque es raro, se han descrito estados de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

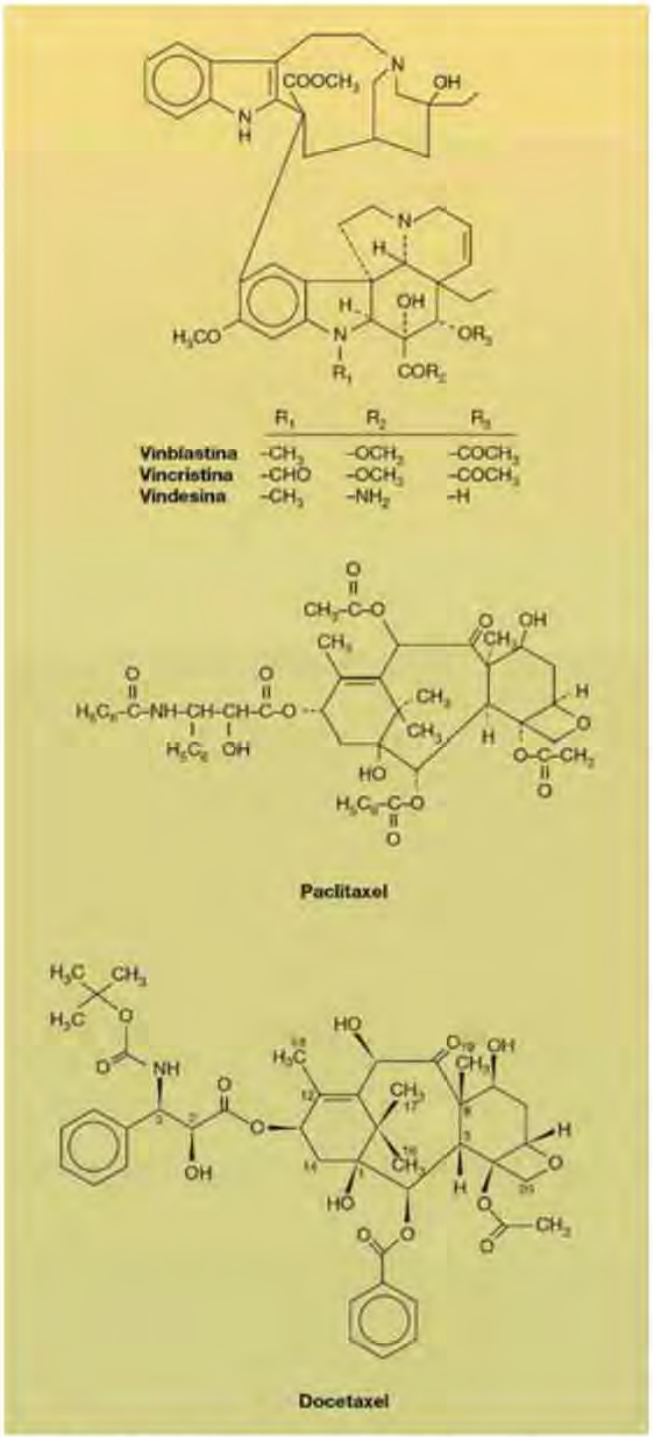


Figura 59-7 Estructura de algunos alcaloides de *Vinca* y de los principales taxanos.

5. Aplicaciones terapéuticas

La vincristina es particularmente eficaz en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas, en la leucemia linfoblástica aguda de los niños y en otras leucemias. La vinblastina se emplea en cánceres de células germinales (testículo y coriocarcinoma), en linfomas malignos, en neuroblastoma y en sarcoma de Kaposi. El espectro de la vindesina es superior al de la vinblastina, incluyendo carcinomas de mama y pulmón, pero está prácticamente abandonada. La vinorelbina es especialmente útil para el cáncer del pulmón de células no pequeñas y el cáncer de mama.

La dosis de vincristina en la leucemia infantil es de 2 mg/m² por vía intravenosa en asociación con prednisona; en la de los adultos, se empieza con 0,01 mg/kg y se realizan incrementos semanales de 0,01 mg/kg; en linfomas de adultos, la dosis es de 0,02-0,05 mg/kg por vía intravenosa cada semana. La dosis de vinblastina es de 0,15 mg/kg en intervalos semanales, que puede ir aumentándose en 0,05 mg/kg según la respuesta leucocitaria.

B. Taxanos

El **paclitaxel**, originariamente extraído del *Taxus brevifolia* (especie arbórea americana), y el **docetaxel**, derivado semisintético del *Taxus baccata* (especie europea), son terpenoides con acción antineoplásica de amplio espectro frente a tumores sólidos (v. fig. 59-7).

1. Mecanismo de acción

Los taxanos se unen de manera preferente y reversible a la subunidad β de la tubulina, en su porción N-terminal, y favorecen la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables, pero poco funcionales: carecen de la flexibilidad necesaria para cumplir su función durante la división celular y en otros procesos, conduciendo a la apoptosis. La actividad del docetaxel es unas 2,5 veces mayor que la del paclitaxel.

2. Características farmacocinéticas

El paclitaxel se une intensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una disposición corporal compleja, porque muestra una cinética de eliminación que es saturable: las bajas concentraciones son eliminadas con mayor rapidez que las altas. La eliminación es principalmente por metabolismo hepático, utilizando dos isoformas de citocromo P450: CYP3A y CYP2C. La $t_{1/2}$ es, pues, muy variable, entre 5 y 55 h.

El docetaxel también se une fuertemente a proteínas y se elimina por metabolización oxidativa hepática, con una $t_{1/2}$ de unas 11 h. La eliminación es más lenta en los pacientes con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina hepáticas.

3. Reacciones adversas

Son características las reacciones de hipersensibilidad, a las que pueden contribuir los excipientes. De hecho, ocurren más con paclitaxel, que lleva aceite de ricino como solvente, y se aminoran en formulaciones de paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina, que prescinden del ricino. Las reacciones de hipersensibilidad suelen ser cutáneas y leves, pero pueden llegar a comprometer la vía aérea. Como regla general, se previenen sistemáticamente con corticoides, antihistamínicos H_1 (dexclorfeniramina) y H_2 (ranitidina).

Ambos fármacos, en especial el docetaxel, producen neutropenia de forma temprana y corta duración, y este factor es el que más limita la dosificación. La neutropenia se acentúa más cuando se administran a intervalos de 3 semanas que en los regímenes semanales, pero estos no interesan demasiado en el caso del docetaxel, pues acarrean daños en mucosas y uñas. Así, la administración semanal es un buen método para eludir la neutropenia por paclitaxel, mientras que con docetaxel se recurre más bien a la administración sistemática de G-CSF (v. cap. 46).

Se toleran bien desde el punto de vista digestivo, pero provocan alopecia y artromialgias. Al cabo de varios ciclos de paclitaxel suele

aparecer neuropatía periférica, por lo común de tipo sensorial. En cambio, la repetición de ciclos de docetaxel, más que neuropatía, origina reacciones cutáneas, trastornos ungueales y retención de líquidos.

4. Aplicaciones terapéuticas

El paclitaxel se emplea fundamentalmente en cáncer de ovario, mama, vejiga, cabeza y cuello, y pulmón. Cuando se vehicula en micropartículas de albúmina, que tienen afinidad por los tumores enriquecidos en SPARC *(secreted protein acidic rich in cysteine)*, emerge cierta actividad en el cáncer de páncreas que es resistente al paclitaxel convencional. El paclitaxel suele acompañarse de compuestos de platino, lo que acentúa su toxicidad sobre los nervios periféricos. Si se combina con antraciclinas, ante el riesgo de que se agrave la cardiotoxicidad de estas, es preferible administrarlos en forma secuencial, más que simultánea.

El docetaxel es muy activo en el cáncer de mama, algo menos en el cáncer de próstata, y también se emplea en tumores de vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón no microcítico, esófago y gástrico). Combinándolo con antraciclinas aumenta el riesgo de mielodepresión, justificándose el empleo de factores hemopoyéticos, pero en cambio no se acentúa la cardiotoxicidad, por lo que ambos se pueden administrar simultáneamente. Un taxano de introducción más reciente, el **cabazitaxel**, está restringido a carcinomas de próstata que ya no son sensibles a docetaxel, y es tan mielosupresor como este.

El paclitaxel se emplea por vía intravenosa, en dosis de 175-250 mg/m² en 1 día cada 3 semanas, o a la de 80-100 mg/m² los días 1,8 y 15 de cada ciclo. El docetaxel se puede administrar en dosis de 100 mg/m² cada 3 semanas, aunque, por lo general, no se rebasan los 75 mg/m².

IV. Inhibidores de las topoisomerasas

Las topoisomerasas del ADN son enzimas nucleares que controlan, mantienen y modifican las estructuras y la topología del ADN durante los procesos de replicación y traslación del material genético. Para ello, las topoisomerasas provocan cortes transitorios de una o de las dos cadenas de ADN, haciéndolas pasar a través de la mella *(nick)*, pegando después las cadenas melladas al ADN. En el curso de esta función normal de las topoisomerasas se forma un enlace covalente entre la topoisomerasa y el ADN, llamado «complejo atrapable o complejo seccionable». Los citostáticos que ejercen su acción sobre las topoisomerasas estimulan y estabilizan dichos complejos, provocando la escisión mantenida de la cadena de ADN y la pérdida de su función.

Existen dos tipos de topoisomerasas, la I y la II (topos I y II), algunas de cuyas funciones se superponen para mantener la topología del ADN. Cuando una de ellas se inhibe, aumenta la actividad de la otra, pero también muestran diferencias: *a)* la topo I no es una enzima cicloespecífica: su actividad es igual a todo lo largo del ciclo celular, mientras que la de la topo II es máxima en la fase rápida en la que los tumores crecen logarítmicamente; *b)* la topo I produce cortes en una única cadena; la II en una o en las dos, y *c)* la función de la topo I no depende del ATP; la de la topo II es dependiente del ATP.

A. Inhibidores de la topoisomerasa I

Los inhibidores de la topoisomerasa I estabilizan el complejo seccionable y terminan por escindir las cadenas de ADN y matar la célula. La **camptotecina**, alcaloide de *Camptotheca accuminata* con actividad antitumoral frente a leucemias y diversos tumores sólidos, ha dado lugar a análogos estructurales con mayor actividad y menor toxicidad: **irinotecán** y **topotecán**, entre otros (fig. 59-8).

El **irinotecán** es un profármaco que se convierte en el 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), 40 a 200 veces más activo que la camptotecina; posteriormente, ambos compuestos abren su anillo lactónico E para formar el hidroxiácido activo. La $t_{1/2}$ del irinotecán es de 16-18 h, y la del SN-38, de 7-14 h. Muy empleado en el cáncer colorrectal, junto con 5-fluorouracilo/leucovorina, también tiene utilidad en carcinomas de cuello uterino donde no tenga cabida el cisplatino.

Las reacciones adversas más frecuentes son la diarrea y la neutropenia, que limitan la dosificación. La diarrea, que puede llegar a ser incontrolable, tiene dos formas de presentación. Una, de cronología hiperaguda, obedece a un mecanismo de estimulación colinérgica inmediata y se previene con atropina. Otra, más tardía, hacia la 2.ª o 3.ª semana de tratamiento, se frena con loperamida (v. cap. 44), que se instaurará al menor signo y de forma agresiva (4 mg seguidos de 2 mg cada 2 h hasta controlarla). No hay una pauta universal de dosificación: es frecuente emplearlo a dosis de 100-300 mg/m²/semana durante 3 semanas, repitiendo cada 4 semanas. Se administra en infusión intravenosa en 500 mL durante 60-120 min.

El **topotecán** se emplea en el carcinoma de ovario y en el carcinoma microcítico de pulmón, siempre como agente de segunda línea, esto es, cuando los tumores han resistido a otros citotóxicos. El 20-40% se elimina por la orina, sin modificar; su $t_{1/2}$ es de 2-3 h, aumentando en caso de insuficiencia renal.

La reacción adversa más limitante es la leucopenia (en el 81%); puede aparecer trombopenia y anemia. Los síntomas gastrointestinales son los habituales, aunque la diarrea es menos intensa que con el irinotecán. Puede aparecer alopecia, erupciones cutáneas, prurito y acné. La dosis es de 1,5 mg/m²/día durante 5 días, o bien una pauta de 4 mg/m²/semana, en infusión intravenosa cada 3 semanas. Recientemente se ha introducido una formulación oral, con la que es más frecuente un cuadro asteniforme.

B. Inhibidores de la topoisomerasa II

Las podofilotoxinas **etopósido** y **tenipósido** son glucósidos semisintéticos de la podofilotoxina, principio activo extraído de la planta *Podophylum peltatum* (v. fig. 59-8). El tenipósido es 10 veces más activo que el etopósido, quizá porque penetre mejor en las células. Ambos interactúan con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN.

Es fundamental la existencia de un grupo hidroxilo en posición 4' para fijarse y estabilizarse el complejo ADN-topoisomerasa II. A su vez, este mismo radical libre hidroxilo es necesario para su metabolización por parte de la prostaglandina sintetasa, mieloperoxidasa, tirosinasa o citocromo P450-monooxigenasa, que lo convierten en el radical libre fenoxi, elemento intermedio obligado para la formación de derivados con alta reactividad *o*-catecol y *o*-quinona. Estos radicales se unen a las macromoléculas celulares, provocan las roturas de las cadenas de ADN dependientes de topoisomerasa II y son tóxicos para las células tumorales. El *o*-catecol es un buen quelante del Fe y el Cu, de forma que los complejos formados provocan la rotura del ADN que depende de oxígeno activo. La formación de radicales de oxígeno libres en los complejos fármacos-metal oxidarían grupos -SH de la topoisomerasa II, o bien la *o*-quinona se uniría irreversiblemente a la topoisomerasa II.

El etopósido oral muestra una biodisponibilidad del 50%. Se une a proteínas plasmáticas en el 96%, atraviesa la BHE en el 5% y pasa a la leche. Es metabolizado en el hígado y eliminado por la bilis (el 10-15% sin modificar) y por la orina (el 30-40% sin modificar). Su $t_{1/2}$ es de 7-14 h. El tenipósido se absorbe mal por vía oral y se une a proteínas en el 99%. Es metabolizado ampliamente en el hígado y solo se elimina por la orina sin modificar en el 4-14%. Su $t_{1/2}$ es de unas 5 h. Su metabolismo es inducible por otros fármacos.

Ambos productos originan náuseas y vómitos, alopecia, mielosupresión (leucopenia y trombopenia), reacciones alérgicas, neuropatía periférica y

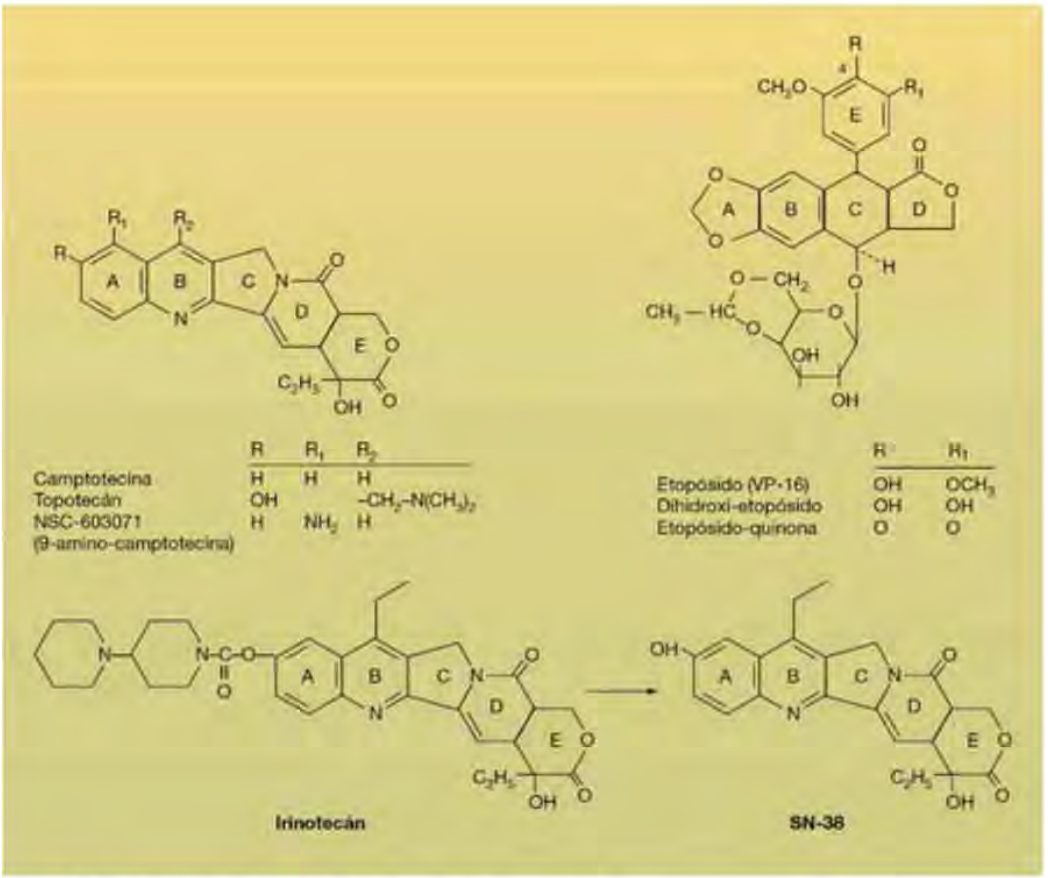


Figura 59-8 Estructuras de diversos inhibidores de las topoisomerasas.

alteraciones hepáticas. En inyección intravenosa rápida, pueden producir hipotensión y broncoespasmo.

El etopósido es recomendado en el cáncer de testículo y de pulmón de células pequeñas; también puede ser útil en leucemias agudas, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y algunos cánceres de estómago. Aunque cabe usarlo por vía oral, es más frecuente administrarlo por vía intravenosa. Junto con el cisplatino, protagoniza el tratamiento del llamado carcinoma de origen desconocido. El tenipósido es útil en la leucemia linfoblástica aguda del niño, pero también se usa en otras leucemias del adulto, en tumores cerebrales y en el neuroblastoma.

Otros inhibidores son los antibióticos antraciclínicos y las mitoxantronas; se explican en el apartado VII, correspondiente a los antibióticos.

V. Agentes alquilantes

1. Concepto

Los agentes alquilantes provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas. Las reacciones alquilantes se clasifican en reacciones S_N1 (sustitución nucleofílica de primer orden) y S_N2 (sustitución nucleofílica de segundo orden) (fig. 59-9). En la reacción S_N1 se forma primero un producto intermedio de gran capacidad reactiva, y este intermedio reacciona con el grupo nucleofílico para originar el producto alquilado. El paso limitante de la velocidad de esta reacción es la formación inicial del reactivo intermedio. En la reacción S_N2 existe un desplazamiento nucleofílico tanto en el agente alquilante como en el grupo nucleofílico, por lo que la velocidad de reacción depende de la concentración de ambos reactivos.

Podría esperarse que los compuestos que alquilan a través de un reactivo intermedio fueran menos selectivos que los menos reactivos. Sin embargo, no existe una relación simple entre la reactividad química y la acción terapéutica, y tan útiles son los alquilantes por un mecanismo S_N1 como los que actúan por el S_N2, aparte de que existen los que suscitan ambas reacciones.

2. Clasificación y características químicas

a) *Mostazas nitrogenadas.* La actividad biológica reside en la existencia del grupo *bis-cloroetilamina* (fig. 59-10), unido a un nitrógeno trivalente. El primero de la serie fue el derivado **mecloretamina,** un compuesto muy inestable, de gran reactividad y poca especificidad, y por ello muy irritante. En una primera etapa, pierde un Cl y el carbono β reacciona con el átomo de nitrógeno nucleofílico para formar la molécula de *aziridinio,* que es cíclica, cargada positivamente y muy reactiva (fig. 59-11). La reacción del anillo con un grupo

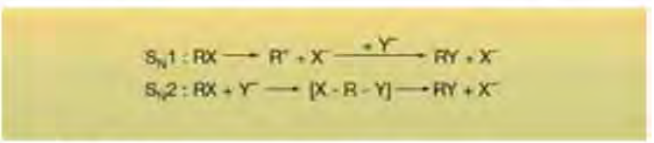


Figura 59-9 Tipos de reacciones nucleofílicas.

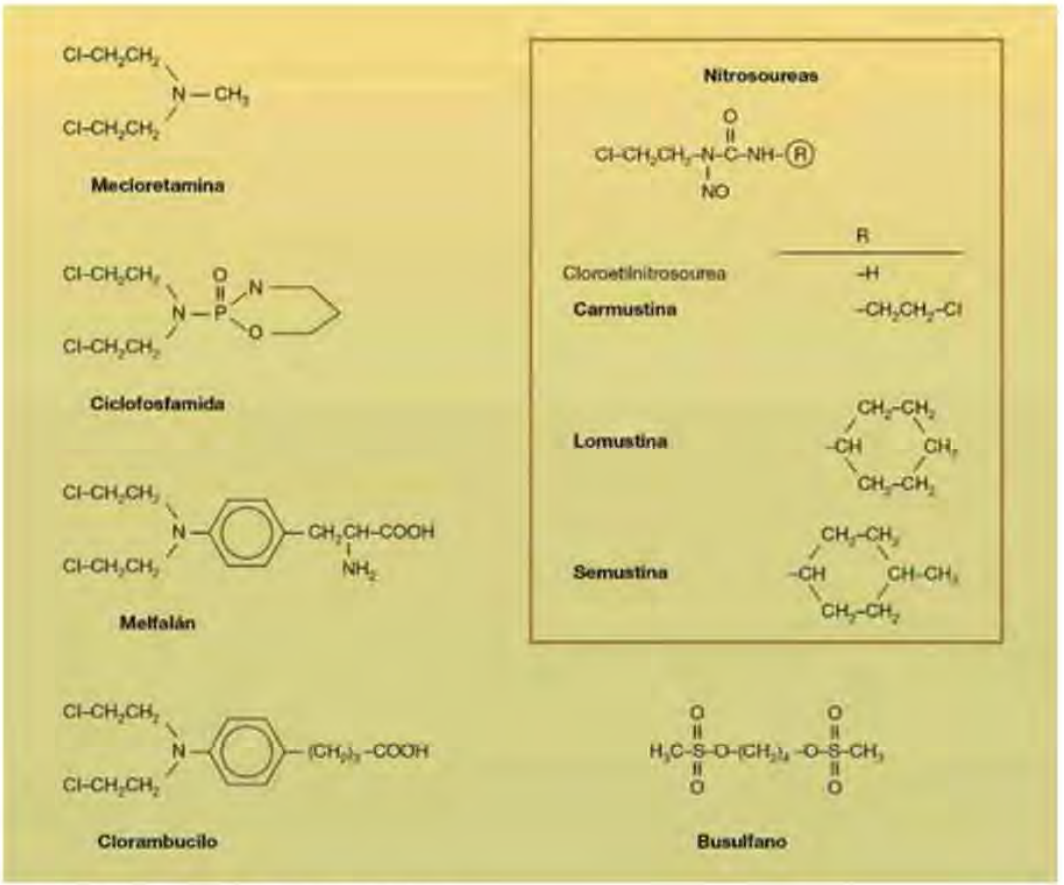


Figura 59-10 Estructura de agentes alquilantes.

nucleofílico generará el producto alquilante inicial. El otro grupo cloroetilo origina un segundo radical aziridinio que ocasiona otra alquilación y, de este modo, se origina un puente cruzado entre dos grupos nucleofílicos alquilados. La sustitución del grupo N-metilo por otros grupos químicos resta nucleofilia, reactividad y citotoxicidad, pero aumenta la selectividad y mejoran la manejabilidad y el índice terapéutico. El **melfalán,** que tiene L-fenilalanina, y el **clorambucilo,** que tiene ácido aminofenilbutírico, poseen actividad alquilante directa y son más selectivos que la mecloretamina; la **ciclofosfamida** es inerte por sí misma, debido al grupo de fosfamida cíclica que sustituye al grupo N-metilo, pero en el organismo es transformada en productos activos; un análogo isomérico de la ciclofosfamida es la **ifosfamida.** La **estramustina** es un conjugado de estradiol y mostaza nitrogenada mediante unión carbamato, diseñada para ejercer un efecto alquilante sobre células del cáncer de próstata. La estramustina fosfato se comporta como profármaco al que fosfatasas virtualmente ubicuas transforman en estramustina, y esta es convertida en estradiol y mecloretamina por escisión del éster carbámico, pero funciona en su mayor parte como un agente *antimicrotubular:* se une a proteínas asociadas a los microtúbulos y a la propia tubulina, y los desestructura de forma análoga a los alcaloides de *Vinca,* parando el ciclo celular en G2 y M (metafase).

b) *Alquilsulfonatos.* El **busulfano** presenta cuatro grupos metileno entre dos grupos sulfonato (v. fig. 59-10). Su reacción de alquilación presenta cinética S_N2. Reacciona más extensamente con grupos tioles de los aminoácidos y proteínas, pero también lo hace con el nitrógeno N^7 de la guanina del ADN, como los demás agentes alquilantes (v. más adelante).

c) *Nitrosoureas.* Aunque la metilnitrosourea tiene cierta actividad citotóxica, esta aumenta notablemente con sus derivados cloroetilados, como la **cloroetilnitrosourea** (CNU), la **carmustina** (bis-CNU o BCNU), la **lomustina** (ciclohexil-CNU o CCNU) y la **semustina** (metil-CCNU) (v. fig. 59-10). La **estreptozotocina** es una nitrosourea natural producida por levaduras del género *Streptomyces;* derivado suyo semisintético es la **clorozotocina,** que posee un grupo cloroetilo y una molécula de glucosa. Las nitrosoureas se

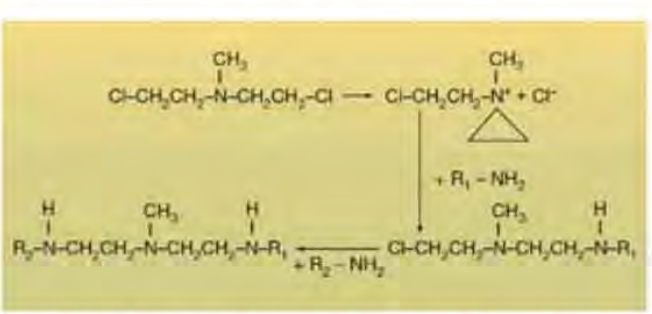


Figura 59-11 Ejemplo de activación de un agente alquilante (mecloretamina), con formación de un reactivo intermedio, y alquilación posterior de dos grupos amino.

descomponen espontáneamente en varios productos, que pueden ser los responsables de la acción citotóxica.

d) *Etileniminas y metilmelaminas.* El **tiotepa** es la trietilenotiofosforamida, y la **altretamina** o hexametilmelamina es un análogo estructural que posee tres grupos de metilamina asociados a un anillo triazínico.

e) *Alquilantes atípicos.* Son productos que carecen de grupos cloroetilo, pero pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas biológicas a través de grupos alquilo, imonio, sulfonio y formadores de epóxidos. Entre ellos destacan la **procarbazina** y la **dacarbazina**, que son inertes por sí mismas, pero que en el organismo se transforman, por reacciones muy complejas, en elementos intermedios reactivos con capacidad alquilante.

3. Mecanismos generales

3.1. Mecanismos de acción

La acción de los agentes alquilantes es relativamente cicloinespecífica, ya que pueden destruir células incluso en fase G_0, pero los polinucleótidos son más susceptibles a la alquilación cuando se encuentran en situación de cambio o de desparejamiento durante el proceso de replicación; por lo tanto, la alquilación será más eficaz al final de la fase G_1 y en la fase S. En todo caso, la toxicidad resultante se aprecia cuando las células entran en la fase de síntesis (S), impidiéndoles avanzar a través de la fase premitótica.

Aunque son muchos los componentes celulares que sufren el proceso de alquilación (ácidos nucleicos, proteínas y membranas), la hipótesis más aceptada responsabiliza a la interacción con el ADN como el mecanismo antineoplásico fundamental. Dentro del ADN, y aunque los grupos fosfato pueden interactuar con los agentes alquilantes, son las bases nitrogenadas las más afectadas. De ellas, la posición más activa en relación, por ejemplo, con la mecloretamina o el metilmetanosulfonato es el nitrógeno 7 (N^7) de la guanina. Su alquilación produce importantes cambios en las propiedades químicas de la guanina. Como consecuencia, la guanina puede mostrar preferencia por emparejarse con la timina en lugar de hacerlo con su pareja natural, que es la citosina; puede favorecerse la hidrólisis y sufrir el proceso de despurinación, desestabilizando así localmente el ADN y favoreciendo la escisión de la cadena; finalmente, puede abrirse el anillo imidazólico, lo que también ocasiona la despurinación.

Si bien aún no se conoce bien la causa de la muerte celular, es posible que la interrupción del ciclo celular y la lesión provocada en el ADN desencadenen los mecanismos que conducen a la apoptosis celular iniciada por la fragmentación del material nuclear. De hecho, la alquilación del gen p53 es un iniciador de la cascada apoptósica.

Los agentes alquilantes bifuncionales, como la mecloretamina, presentan la capacidad de reaccionar secuencialmente con los grupos N^7 de dos residuos diferentes de guanina en el ADN, produciendo una alquilación bifuncional que se manifiesta en forma de un puente cruzado, bien dentro de una misma hebra de ADN o entre las dos hebras de la doble hélice. Además de la posición N^7 de guanina, algunos agentes alquilantes, como las nitrosoureas, pueden alquilar la posición O^6 de la guanina, originando productos mutágenos; también la N^3 de la adenina y, en menor grado, N^3 de guanina, N^1 y N^7 de adenina, N^3 y O^6 de timina, y N^3 de citosina pueden comportarse como grupos reaccionantes.

Puede haber también alquilación en bases del ARN, en posiciones similares a las descritas para el ADN. La interacción con enzimas y otras proteínas, tanto por reacciones alquilantes como por otras reacciones propias de los diversos compuestos, también pueden contribuir a la acción citotóxica.

3.2. Mecanismos de resistencia

Uno de los mecanismos responsables de la aparición de resistencias a los agentes alquilantes —incluso de resistencia cruzada entre ellos— puede ser el incremento en la capacidad celular de reparar el ADN dañado, por ejemplo, retirando los nucleótidos alquilados y sustituyéndolos por nucleótidos normales. Otros mecanismos propuestos son la disminución de la penetración del fármaco en la célula, el incremento en el contenido intracelular de grupos tiol, capaces de inactivar al compuesto alquilante, y una facilitación de los mecanismos de degradación.

4. Acciones citotóxicas comunes

La toxicidad más frecuente y la que más limita la dosis a administrar es la depresión de la hematopoyesis; pero sus características en cuanto a tipo de células más afectadas, iniciación, duración y velocidad de recuperación de la depresión medular, etc., son muy distintas según el agente alquilante empleado. Producen, con frecuencia, atrofia del tejido reproductor, con oligospermia e incluso aplasia germinal en los varones, y amenorrea en las mujeres. Ambas afectaciones son reversibles (v. tabla 59-2). El riesgo de teratogenia es claro, aunque predomina cuando se administran en el primer trimestre del embarazo y se aminora durante el segundo y el tercer trimestres. En administraciones prolongadas, los agentes alquilantes muestran capacidad carcinógena, tanto más cuanto mayor sea la duración del tratamiento. El cáncer secundario más frecuente es la leucemia aguda, pero pueden surgir otros, como el cáncer de vejiga tras exposición a ciclofosfamida. Combinar varios alquilantes, o administrarlos con radioterapia, entraña más riesgo de carcinogénesis (v. tabla 59-2).

La toxicidad pulmonar en forma de fibrosis pulmonar puede ser causada por diversos alquilantes; los más peligrosos en este sentido son las nitrosoureas, sobre todo en dosis altas, pero pueden producirla también el busulfano, la ciclofosfamida, el melfalán y el clorambucilo. Parece que se debe a la citotoxicidad directa del epitelio pulmonar, en el que se desarrollan alveolitis y fibrosis.

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes, aunque su intensidad y forma de aparición varían mucho según los pacientes. El más emetizante es la mecloretamina, con vómitos intensos y breve período de latencia; la ciclofosfamida a dosis bajas (por debajo de 1.000 mg/m^2) origina menos vómitos y suelen adoptar un patrón más diferido. Existen otras reacciones adversas menos frecuentes o más específicas de un producto determinado, que se indicarán en cada caso.

5. Ciclofosfamida e ifosfamida

Son agentes alquilantes bifuncionales (fig. 59-12). La ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida, de la que difiere en la localización de uno de los grupos cloroetilo, que pasa a asociarse al nitrógeno del anillo oxazafosforino. Su espectro de actividad antitumoral es algo diferente.

5.1. Propiedades y características farmacocinéticas

Ambas mostazas son profármacos que en el organismo se convierten en productos con actividad citotóxica alquilante mediante el sistema de oxidasas mixtas CYP2B (v. fig. 59-12). La ciclofosfamida se transforma en 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCF) y aldofosfamida, la cual produce espontáneamente acroleína y deja libre la mostaza fosforamida, que posee alta capacidad alquilante.

Además, la aldofosfamida produce, por oxidación enzimática, carboxifosfamida y mostaza nornitrógeno. No está clara la contribución relativa de cada metabolito activo, pero parece que la carboxifosfamida y la mostaza nornitrógeno carecen de actividad alquilante en condiciones fisiológicas. Los principales efectos alquilantes y citotóxicos se deben a la 4-OHCF y a la mostaza fosforamida.

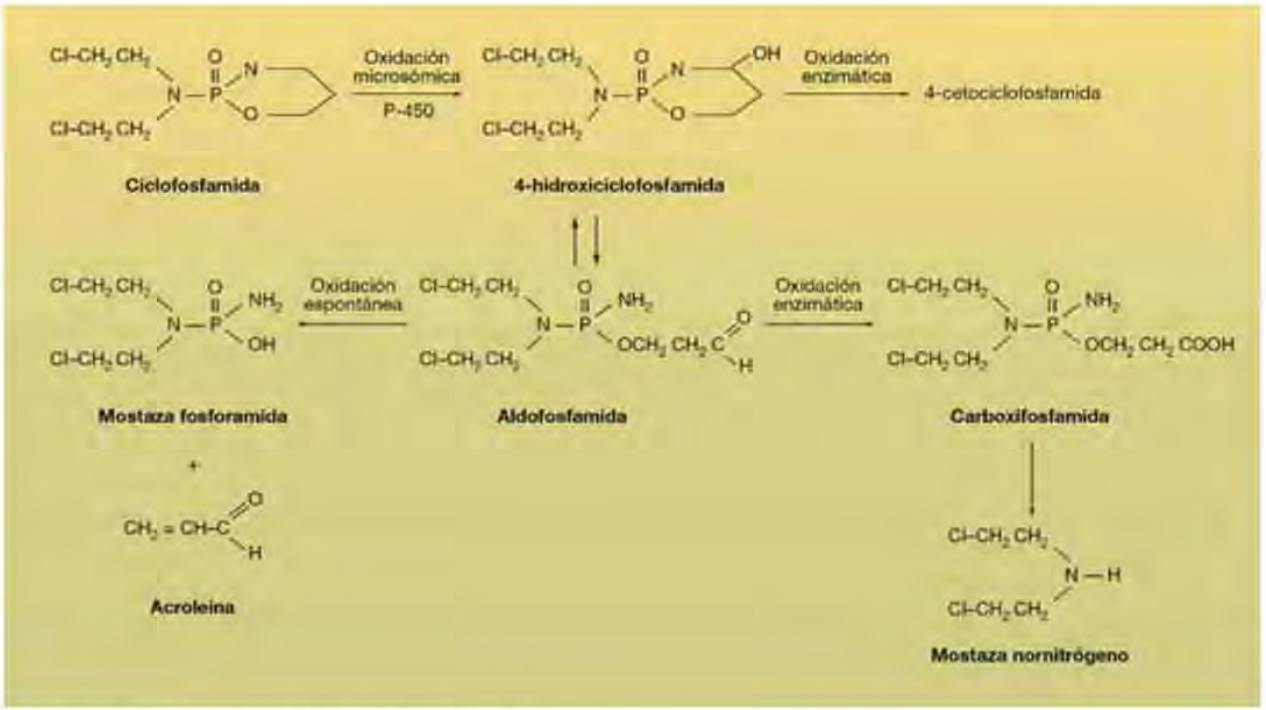


Figura 59-12 Metabolismo y activación de la ciclofosfamida.

En el caso de la ifosfamida, la separación espacial de los dos grupos cloroetilo se ajusta mejor a la distancia entre las hebras de ADN para producir puentes de cruzamiento; pero este mismo hecho retrasa la activación oxidativa en el anillo de la molécula, que se transforma en 4-hidroxiifosfamida y aldofosfamida por acción de CYP3A4; esta produce la mostaza isofosforamida y la acroleína. Debido a este retraso, pueden actuar otras vías metabólicas oxidativas que originan metabolitos alquilantes y cloroacetaldehído con capacidad neurotóxica.

La acroleína acumulada en la vejiga urinaria es la responsable de la producción de cistitis hemorrágica no bacteriana, de gran incidencia, sobre todo, con la ifosfamida. Se evita mediante la coadministración de compuestos ricos en grupos –SH, entre los que destaca el mercapto-etanosulfonato sódico o mesna, que en la actualidad se administra junto con ifosfamida; el mesna se elimina completamente por la orina.

La biodisponibilidad de la ciclofosfamida por vía oral es superior al 75%, y la de la ifosfamida es del 100%. Ambas se unen muy poco a proteínas plasmáticas y tienen una semivida de terminación muy variable, de entre 4 y 14 h, pero, como su actividad depende de sus diversos metabolitos, reviste mayor importancia la farmacocinética de estos. Menos del 20% de la ciclofosfamida y la ifosfamida se eliminan como tal por el riñón, pero en caso de insuficiencia renal aumenta la semivida de eliminación de ambas, si bien no se aprecia una clara influencia sobre la actividad citotóxica. La ciclofosfamida atraviesa la BHE mejor que la ifosfamida.

Se ha detectado la existencia de polimorfismo genético en la formación de carboxifosfamida; los carboxiladores lentos pueden tener una deficiencia en aldehído oxidasa, producen menos carboxifosfamida y más mostaza fosforamida.

5.2. Reacciones adversas

Ambas producen toxicidad aguda en forma de náuseas y vómitos; la ciclofosfamida puede ocasionar reacciones anafilactoides, borrosidad de visión y confusión; la ifosfamida puede ocasionar nefrotoxicidad (diferente de la cistitis, no controlable con mesna) y acidosis metabólica. Como toxicidad diferida destaca la depresión de médula ósea, pero es más fácilmente reversible que con otros agentes alquilantes y afecta en menor grado las plaquetas; producen cistitis hemorrágicas controlables con mesna, alopecia, disminución de la secreción de hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia. La ciclofosfamida puede originar infertilidad temporal, teratogenia, infiltrados pulmonares y, en administración crónica, cáncer de vejiga. Con la ifosfamida destaca un cuadro encefalopático en forma de somnolencia, alucinaciones, borrosidad de la visión y coma, parte de lo cual puede obedecer al mesna que suele acompañarla.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

La ciclofosfamida se caracteriza como antineoplásico por su amplio espectro de acción, su facilidad de administración y el amplio rango de dosis útiles. De ahí que su empleo sea extenso, principalmente en poliquimioterapia de procesos hematológicos como la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, el linfoma de Burkitt y la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. En los tumores sólidos se circunscribe al cáncer de mama. Como inmunosupresora, véase el capítulo 24 (apartado II, C, 2).

El régimen de administración es muy variado; son dosis pequeñas las dosis de 2-3 mg/kg por vía oral o intravenosa; pueden usarse 4-8 mg/kg por vía intravenosa durante 6 días, seguidos como dosis oral de mantenimiento por 1 a 5 mg/kg/día, o bien 3-5 mg/kg por vía intravenosa, dos veces por semana, o 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada 7-10 días. En ocasiones se prefiere una dosis única y muy alta de 30 mg/kg, o una dosis de 40-50 mg/kg en infusión intravenosa durante 2-5 días.

La ifosfamida se emplea en diversos tumores sólidos, especialmente sarcomas de partes blandas, cáncer de ovario, de pulmón, y de cabeza y cuello. La dosis suele ser de 5-12 g/m^2 cada 3 semanas, o bien en dosis fraccionadas de 1,2 a 2,5 g/m^2/día durante 3-5 días a intervalos iguales. Cada dosis se infunde por vía intravenosa, diluida en grandes volúmenes de suero (hasta 3 L), durante un periodo de hasta 24 h, en el que se distribuyen varias dosis de mesna.

El mesna se administra simultáneamente, como bolos intravenosos o por vía oral. Cada dosis será el 20% de la de ifosfamida (vía intravenosa) o el 40% (oral). Las dosis se repiten a las 0, 4 y 8 h de cada infusión de ifosfamida.

6. Clorambucilo

Se absorbe bien por vía oral, alcanzándose la $C_{máx}$ en 1 h. Produce un metabolito activo alquilante, la mostaza fenilacética, cuyo nivel máximo aparece a las 2-4 h. La $t_{1/2\beta}$ de ambos productos es de 1,5 y 2,5 h, respectivamente. Su acción mielodepresora es moderada, gradual y reversible. Puede producir atrofia gonadal y es carcinógeno. La indicación principal es la leucemia linfocítica crónica y la macroglobulinemia de Waldenström. Puede ser útil en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas.

7. Mecloretamina

Fue la primera mostaza nitrogenada en que se descubrió aplicación antineoplásica. Por su gran reactividad química resulta irritante, por lo que se administra por vía intravenosa. Se transforma con gran rapidez en el plasma y en los tejidos. Es fuertemente tóxica; produce náuseas y vómitos, mielodepresión que afecta a los leucocitos y las plaquetas, fenómenos de hipersensibilidad dérmica, alteraciones gonadales, neurotoxicidad con fenómenos de excitación del sistema nervioso central, y fenómenos de irritación vascular y tisular (si hay extravasación, puede ser controlada con tiosulfato sódico). A pesar de su acción irritante, continúa teniendo valor en la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, meduloblastoma, micosis fungoide y neuroblastoma.

Como integrante de la **estramustina,** se ha usado en el *cáncer de próstata,* bien por vía intravenosa (300 mg/día durante 3 semanas, y luego 300 mg/día dos veces por semana), bien por vía oral (14 mg/kg repartidos en dos o tres tomas). Se utiliza en combinación con mitoxantrone u otros agentes antimicrotubulares, como el docetaxel, pero muestra elevado riesgo de fenómenos tromboembólicos graves, que no siempre responden a anticoagulantes.

8. Melfalán

Se absorbe por vía oral, con una biodisponibilidad del 50-80% y un $t_{máx}$ muy variable, que puede llegar a ser de 8 h. En parte se elimina por las heces y en parte por la orina. La semivida es de unas 2 h. La principal reacción adversa es la mielotoxicidad, principalmente plaquetaria. Puede producir infiltrados y fibrosis pulmonar, y puede ser carcinógeno. Su principal indicación es el mieloma; en el cáncer de ovario, solo en las pacientes que tengan contraindicados los compuestos de platino.

9. Nitrosoureas

9.1. Mecanismo de acción

Se descomponen espontáneamente en productos que son responsables de la acción citotóxica: iones cloroetildiazonio y cloroetilcarbonio, por un lado, e isocianato, por otro (fig. 59-13); los primeros tienen capacidad de alquilar grupos cloroetilo sobre unidades de citidilato y guanilato del ADN, y el isocianato también puede carbamilar proteínas enzimáticas relacionadas con la duplicación y reparación del ADN y síntesis del ARN; aunque esta acción no parece esencial para la actividad antitumoral, ya que la estreptozotocina no la posee, en cambio puede ser causa de efectos tóxicos.

9.2. Características farmacocinéticas

Destacan por su liposolubilidad, por lo que se absorben bien por vía oral y atraviesan la BHE. La carmustina, sin embargo, no se administra por vía oral, porque se distribuye y metaboliza con gran rapidez. Se metabolizan en abundancia: además de originar los iones activos anteriormente señalados, la carmustina es inactivada por desnitrosación, reacción activada por fármacos inductores como el fenobarbital; la lomustina y la semustina

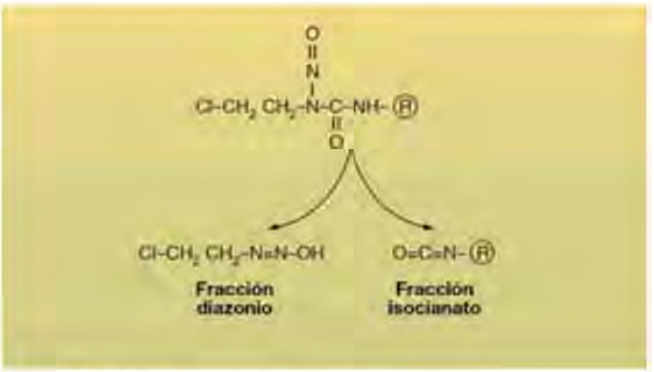


Figura 59-13 Activación de las nitrosoureas.

son hidroxiladas en su anillo ciclohexilo, pero el metabolito hidroxilado mantiene actividad. La cinética de la carmustina por vía intravenosa es biexponencial, con una $t_{1/2\alpha}$ de 6 min y una $t_{1/2\beta}$ de 68 min. En el LCR se observan concentraciones que son el 15-30% de las plasmáticas, así como concentraciones elevadas de los metabolitos activos de la lomustina y la semustina. La estreptozotocina se administra por vía parenteral y presenta una semivida de 15 min.

9.3. Reacciones adversas

Las nitrosoureas muestran mielotoxicidad de tipo diferido que afecta principalmente a las plaquetas y los leucocitos: aparece a las 3-4 semanas de su administración y puede durar 2-3 semanas; la trombopenia puede iniciarse antes y suele ser más intensa que la leucopenia. Cuando se administran con intervalos de 6 semanas, puede ocurrir que la recuperación no sea completa antes de dar la dosis siguiente y que sea preciso reducirla.

Producen también con frecuencia náuseas y vómitos. Pueden originar toxicidad renal, fibrosis pulmonar irreversible, lesión hepática reversible, irritación local (en inyección intravenosa) y reacciones neurológicas. La carmustina y la semustina son mutágenas y carcinógenas.

La estreptozotocina difiere radicalmente por su tropismo tisular. Afecta de manera específica las células β del páncreas y de ahí deriva su utilización clínica en tumores endocrinos pancreáticos. Además, produce con frecuencia lesiones renales, hepáticas, reacciones locales, náuseas y vómitos; afecta escasamente a la médula ósea.

9.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplean en la enfermedad de Hodgkin, en otros linfomas y mielomas, y en tumores cerebrales primarios o metastásicos, por su capacidad de atravesar la BHE.

La carmustina se administra por vía intravenosa a dosis de 100-200 mg/m² en infusión de 1-2 h. La dosis habitual de lomustina es de 130 mg/m² y la de semustina es de 200 mg/m², ambas en dosis única por vía oral. No son aconsejables intervalos inferiores a 6 semanas, por su propensión a causar trombopenia diferida.

10. Busulfano

Se caracteriza por su acción específica sobre la médula ósea y, dentro de ella, por una relativa selectividad por la serie granulocítica, aunque a dosis altas afecta también a plaquetas. Se absorbe bien por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 2-3 h. Se metaboliza extensamente. Se emplea en la leucemia mieloide crónica, en la fase estable, pero no sirve ni en la mieloide

aguda ni en las fases agudas de la crónica; las dosis varían según la gravedad de la enfermedad: 2-8 mg/día hasta que remite. Las reacciones adversas más constantes son las derivadas de la mielodepresión. Pueden aparecer, además, náuseas, vómitos, infiltración y fibrosis pulmonar, alopecia, azoospermia y amenorrea, alteraciones cromosómicas y teratogenia.

11. Tiotepa y altretamina

El **tiotepa** actúa como agente alquilante; por su gran lipofilia, penetra con rapidez en el SNC. Aunque es activo en diversos tipos de tumores, su uso en la práctica se limita a la aplicación intracavitaria del cáncer superficial de vejiga, en dosis de 30-60 mg, y en ocasiones en el tratamiento de efusiones malignas. Su principal toxicidad es la mielodepresión, incluso cuando se aplica intravesicalmente.

La **altretamina** (hexametilamina) ejerce una acción citotóxica relacionada con algún producto intermedio obtenido a partir de los grupos metilo. Virtualmente en desuso, su última indicación ha sido el carcinoma de ovario resistente a cisplatino. Es uno de los fármacos más emetizantes, al nivel de la mecloretamina y el cisplatino. Deprime la médula ósea y muestra neurotoxicidad polimorfa.

12. Alquilantes atípicos

La **procarbazina** es una metilhidrazida cuya actividad alquilante se debe a su transformación metabólica en productos intermedios con capacidad alquilante y en radicales libres; la transformación se produce en el hígado y requiere el sistema de oxidasas y citocromo P450 (fig. 59-14 *A*).

Particular importancia en la actividad citotóxica parece que tienen el derivado azo y sus derivados metilazoxi y bencilazoxi. El derivado azo aparece pocos minutos después de la administración de procarbazina. Como consecuencia, los productos alteran el ADN y son los responsables de la actividad citotóxica, mutágena, carcinógena y teratógena. Es frecuente observar translocaciones de cromátidas e inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Tras su administración intravenosa, la procarbazina desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de 7 min. El derivado azo alcanza la $C_{máx}$ en 10-20 min, seguido de los isómeros metilo y bencilazoxi; tanto el metabolito azo como sus metabolitos aparecen en el cerebro a los 10-30 min. Los fármacos inductores del metabolismo aceleran la transformación de la procarbazina.

Sus principales reacciones adversas agudas son náuseas y vómitos, y depresión del sistema nervioso (confusión y somnolencia) cuando se administra por vía intravenosa. De forma diferida aparecen depresión de la médula ósea, estomatitis y neuropatías periféricas. Produce hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa (v. cap. 7); es también inhibidora de la monoaminooxidasa (MAO), por lo que puede ocasionar reacciones tiramínicas como las descritas en el capítulo 32. Son importantes sus acciones esterilizante, mutágena, carcinógena y teratógena.

Es uno de los más activos en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Aunque muestra cierta actividad en tumores sólidos (gliomas y carcinoma pulmonar de células pequeñas), apenas se usa ya en ellos. La dosis por vía oral es de 2-4 mg/kg/día durante la primera semana, aumentando a 4 a

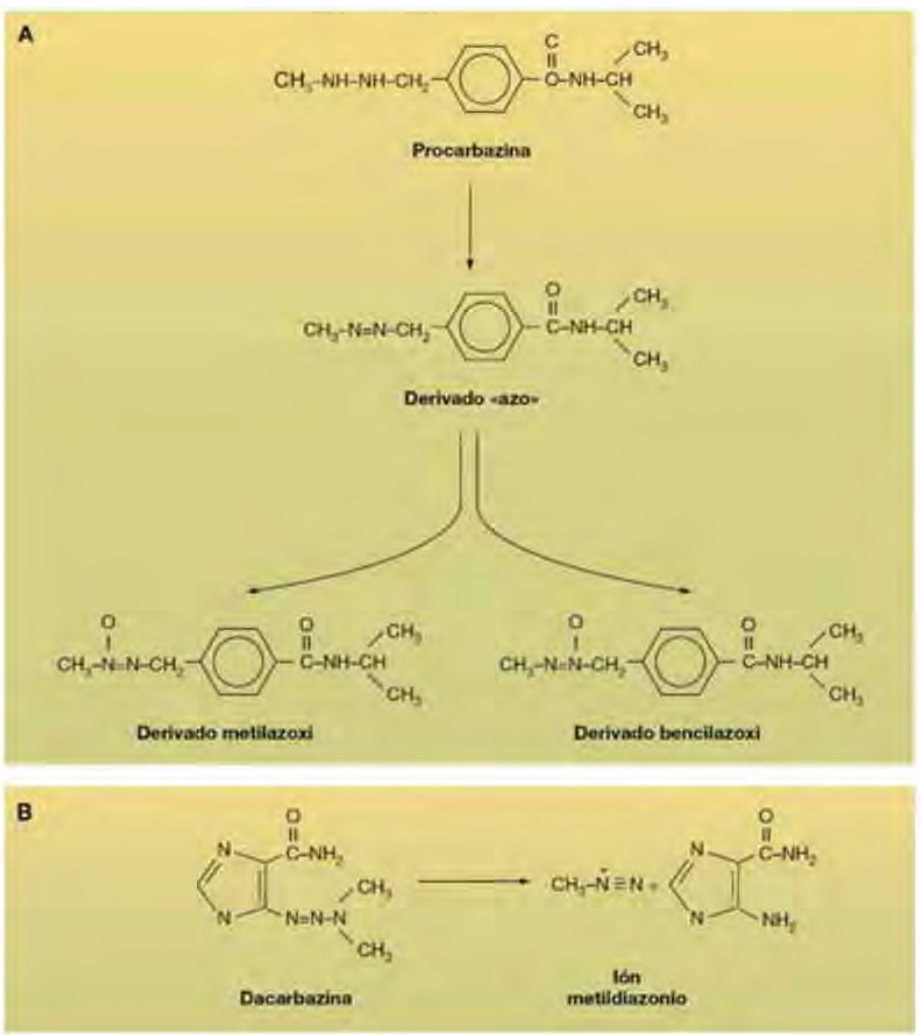


Figura 59-14 Activación de la procarbazina y la dacarbazina.

6 mg/kg/día hasta conseguir la máxima respuesta o hasta que la toxicidad la hace intolerable. La dosis de mantenimiento es de 1-2 mg/kg/día.

La **dacarbazina** (DTIC) inicialmente fue sintetizada como producto triazénico que podía interferir en la síntesis de bases púricas, pero su mecanismo de acción resultó seguir otro camino; en el microsoma hepático y a través de procesos oxidativos, origina productos intermedios que liberan el ión metildiazonio con actividad alquilante de los ácidos nucleicos (fig. 59-14 *B*).

Se absorbe parcialmente por vía oral, pero se suele administrar por vía intravenosa. Origina metabolitos citotóxicos que se eliminan por el riñón en el 30-50%. Su $t_{1/2}$ es de 3-5 h. Entre las reacciones adversas destacan náuseas y vómitos, diarrea, reacciones anafilácticas, sensación febril o cuadro seudogripal. De forma diferida origina depresión de la médula ósea, aunque suele ser de intensidad moderada; en ocasiones aparecen alopecia, toxicidad hepática, neurotoxicidad y alteraciones dermatológicas. Es alto su índice de carcinogenicidad y teratogenicidad.

Se emplea en el tratamiento del melanoma, en sarcomas de partes blandas y en la enfermedad de Hodgkin. La dosis es de 3,5 mg/kg/día por vía intravenosa durante 10 días. A veces se recurre a la vía intraarterial: 250 mg/m²/día durante 5 días, en melanomas o sarcomas de pelvis o región maxilofacial.

La **temozolamida**, al igual que la dacarbazina, es un triazeno que en el organismo se convierte en el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida, responsable de la alquilación en el radical O^6 y N^7 de la guanina. Se absorbe con rapidez por vía oral, pasa la BHE y alcanza en el LCR el 30% de la concentración plasmática. Se metaboliza en su mayor parte y su $t_{1/2}$ es de cerca de 2 h. Está indicada en el glioma maligno (glioblastoma y astrocitoma anaplásico) y en el melanoma maligno. Provoca molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento y anorexia); trombopenia (19%) y neutropenia (17%) fácilmente reversibles; rara vez erupción cutánea y elevación de transaminasas. La dosis es de 150-200 mg/m² una vez al día, durante 5 días, en ciclos de 21-28 días. También se emplean pautas prolongadas, a veces en concurrencia con radioterapia, a dosis de 75 mg/m²/día; esto incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

VI. Complejos de platino

El **cisplatino** (*cis*-diaminodicloroplatino) fue el primer derivado de la serie con gran eficacia antitumoral; los nuevos compuestos muestran menos toxicidad y un espectro y una resistencia diferentes: **carboplatino** (diaminociclobutano dicarboxilato de platino) y **oxaliplatino** (*trans*-1-diaminociclohexano oxalatoplatino) (fig. 59-15).

1. Mecanismo de acción

Los derivados del platino actúan preferentemente en la fase S del ciclo celular. Para ser activos han de ser previamente transformados. El cisplatino puede sustituir sus dos átomos de Cl^- por moléculas de agua, formándose un derivado «acuo»; el carboplatino y el oxaliplatino son hidrolizados previamente para formar derivados «monoacuo». Posteriormente, los complejos de platino reaccionan con los ácidos nucleicos, especialmente el ADN, y proteínas (grupos tiol). En el ataque nucleofílico, el platino muestra avidez por N^7 de la guanina, formándose enlaces guanina-guanina en la misma hebra de ADN, o de guanina-adenina entre dos hebras distintas. De este modo, se inhibe la replicación y transcripción del ADN, produciéndose roturas y equivocaciones en la codificación. La formación de puentes platino-adenosina-guanina es la estructura más citotóxica, que desencadena la apoptosis. Además, poseen actividad mutágena, teratógena y carcinógena, con cierto riesgo de leucemogénesis secundaria.

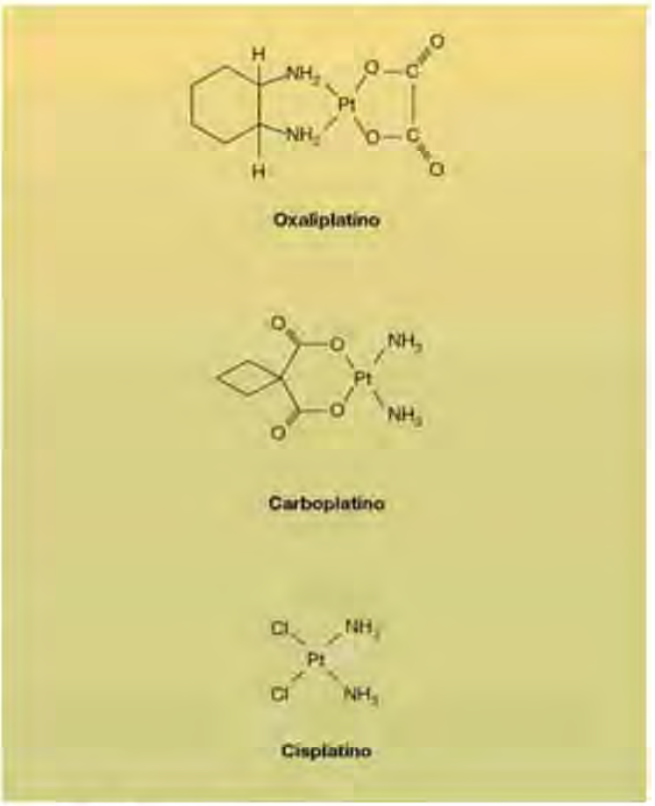


Figura 59-15 Complejos de platino.

La actividad citotóxica de cada compuesto depende de diversos factores, como son la capacidad de la célula para acumular los productos, los niveles intracelulares de glutatión y otros elementos ricos en SH que son capaces de asociarse al fármaco e inactivarlo. También desempeñan un importante papel los mecanismos intracelulares de reparación de los ADN dañados, entre los que se encuentra la vía NER (reparación de la rotura de nucleótidos), que consta de varias enzimas capaces de restaurar la integridad. Asimismo, intervienen en este proceso reparador las proteínas MMR *(mismatch repair)*, de modo que su mayor o menor actividad contribuye al desarrollo de resistencia al agente de platino, que en ocasiones puede ser cruzada. Una de las peculiaridades del oxaliplatino es que actúa con independencia de las proteínas MMR, lo que le confiere actividad en cáncer colorrectal, en cambio resistente a los demás platinos.

2. Cisplatino

2.1. Características farmacocinéticas

El cisplatino se administra por vía intravenosa en solución que debe tener suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco. Dentro del plasma, la elevada concentración de Cl^- impide en gran parte la «acuización» del producto expuesta en la figura 59-15. Asimismo, el cisplatino se une también a proteínas, mediante enlaces covalentes, lo que puede significar la pérdida irreversible de la actividad biológica. A las células de los tejidos pasan las formas dicloro, clorohidroxi y dihidroxi señaladas anteriormente.

La concentración plasmática disminuye inicialmente con rapidez como consecuencia de su paso a los tejidos y de la excreción renal, con una $t_{1/2}$ de 10-40 min. Luego, la concentración plasmática puede aumentar como consecuencia de la creciente unión a proteínas, hasta que vuelve a disminuir lentamente con una larga $t_{1/2}$ de 1-5 días, quizá como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente, el platino alcanza elevadas

concentraciones en el riñón (20-45%), lo que puede contribuir a la acción nefrotóxica del fármaco; se fija también en la piel, el hueso y el músculo; atraviesa escasamente la BHE. Se elimina principalmente por el riñón en las primeras horas (15-60%), siguiendo después una excreción lenta durante varios días. En pequeña proporción es excretado también por la bilis y la saliva.

2.2. Reacciones adversas

La más llamativa es la acción nefrotóxica, que afecta especialmente al túbulo proximal, de forma parecida a otros metales pesados. Histológicamente, corresponde a una necrosis tubular aguda que puede configurar una nefropatía irreversible. Aparece con dosis tan bajas como 25 mg/m², aunque se agrava con dosis mayores; cursa con azoemia y marcada hipomagnesemia. Se evita mediante abundante hidratación del paciente y diuresis osmótica con manitol. Las náuseas y los vómitos son de extraordinaria intensidad y exigen la administración profiláctica de potentes antieméticos.

Se trata de una emesis aguda, durante 24 h, dependiente de serotonina liberada por células enterocromafines, y también de una emesis diferida, que perdura hasta 120 h y obedece a un incremento de la concentración de sustancia P. La primera oleada exige inhibidores de receptores 5-HT_3 (ondansetrón, palonosetrón, etc.) y la segunda aconseja antagonistas de receptores de neurokinina-1 (aprepitant y fosaprepitant) (v. cap. 43).

Aparecen también ototoxicidad, neuropatía periférica, depresión de médula ósea y reacciones anafilácticas. Los ciclos repetidos acarrean una característica anemia a la que contribuyen el daño renal, el agotamiento medular y fenómenos de hemólisis.

2.3. Aplicaciones terapéuticas

El cisplatino actúa decisivamente en el carcinoma de testículo, pero tiene notable actividad en otras neoplasias: carcinoma de pulmón (microcítico y de células no pequeñas), cáncer esofagogástrico, cáncer de vejiga, carcinomas epidermoides de útero y de cabeza y cuello, osteosarcoma y linfomas malignos.

Suele administrarse en dosis de 75-100 mg/m² cada 3 semanas; la dosis puede repartirse en varios días, para aminorar la emesis y las necesidades de hidratación por el riesgo de nefrotoxicidad, a razón de 25 mg/m²/día. Las dosis deben ajustarse en caso de insuficiencia renal.

3. Carboplatino

El carboplatino ha reemplazado al cisplatino en el cáncer de ovario, pero en los demás tumores no ha acreditado exactamente la misma actividad. Por ello, *no* se recomienda en tumores muy curables (como el de testículo), y tiende a emplearse en otros tumores (neuroblastoma, cáncer de vejiga, cabeza y cuello, etc.) solo cuando concurren limitaciones para el cisplatino. No obstante, entre ambos productos no siempre existe resistencia cruzada.

Su principal ventaja es que acarrea menor nefrotoxicidad que el cisplatino, obviando la necesidad de hidratación profusa. También es menos neurotóxico, lo que en teoría permitiría administrar más ciclos, pero en realidad esto se ve limitado porque suele combinarse con otros citostáticos que, como el paclitaxel, causan neuropatía periférica *per se*. Por el contrario, el carboplatino es más mielosupresor que el cisplatino, lo que limita su dosificación y puede expresarse por una trombopenia que el cisplatino no suscita.

Se elimina completamente por vía renal, aparece sin modificar por la orina en el 60-70% y su $t_{1/2}$ es de 2,5-6 h. Empezó dosificándose sin considerar más que la superficie corporal (300-400 mg/m², i.v., cada 3-4 semanas), pero es más exacto ajustar la dosis óptima en función del filtrado glomerular y del área bajo la curva que se desee alcanzar. El objetivo estándar es un AUC de 5-7,5 mg/mL/min cada 3 semanas. Existen fórmulas para su cálculo.

4. Oxaliplatino

Como ya se ha indicado, su actividad celular difiere de la de sus congéneres y no muestra resistencia cruzada con ellos. Su cinética es triexponencial, con unas breves fases α y β de distribución (0,28 y 16,3 h, respectivamente), y una fase terminal γ que se prolonga (273 h). Es abundantemente metabolizado. Su aplicación fundamental es el cáncer colorrectal, por lo general en asociación con 5-fluorouracilo/leucovorina y, eventualmente, con bevacizumab. La toxicidad difiere de la del cisplatino. Resulta menos emetógeno, pero tiene una neurotoxicidad peculiar: de forma aguda puede originar parestesias en guante y disestesia laringofaríngea, sobre todo al tomar contacto con líquidos fríos; a más largo plazo, puede causar neuropatía periférica irreversible.

5. Fármacos protectores

Aunque poco utilizada, la **amifostina** es un compuesto sulfhidrilo orgánico. En el organismo es metabolizada y captada como un metabolito tiol por los tejidos normales y no por los tumorales. Son varios los mecanismos que pueden contribuir a su efecto protector: reducción de la formación de radicales reactivos de oxígeno, inactivación de radicales por interacción directa y donación de protones al ADN lesionado por causa de estos radicales. Protege parcialmente de la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad. Se absorbe en parte por vía oral y se metaboliza por completo en el organismo. Ella misma tiene cierta toxicidad: náuseas y vómitos, somnolencia, sabor metálico e hipotensión que requiere una administración muy lenta, y, a veces, reacciones dermatológicas graves. La dosis es de 9-10 mg/m², 30 min antes de iniciar la medicación con un derivado de platino.

VII. Antibióticos

1. Antraciclinas

1.1. Características químicas

El primer antibiótico de esta serie con actividad citotóxica fue la **daunorrubicina**, obtenida de *Streptomyces peucetius;* su análogo 14-hidroxilado, la **doxorrubicina** (también llamada adriamicina), fue obtenido de una cepa mutante y mostró un espectro antitumoral distinto. Posteriormente, de ambos productos se han obtenido otros derivados, en especial y respectivamente la **idarrubicina** y la **epirrubicina**. Curiosamente, la daunorrubicina y la idarrubicina presentan actividad esencialmente antileucémica, mientras que la doxorrubicina y la epirrubicina son más activas contra tumores sólidos, en particular el cáncer de mama.

Están constituidos por un compuesto de estructura tetracíclica, de carácter cromóforo, unido por enlace glucosídico a un aminoazúcar, la *daunosamina* (fig. 59-16). Las pequeñas diferencias estructurales son suficientes para que presenten propiedades y espectro antitumoral diferentes. La desmetoxilación de la idarrubicina incrementa fuertemente su lipofilia y su penetrabilidad en las células, siendo 10 veces más citotóxica.

1.2. Mecanismos de acción

Se han descrito múltiples acciones biológicas de las antraciclinas, cuya contribución a las acciones antineoplásica y citotóxica fundamentales puede ser variable. Se intercalan entre los pares de bases adyacentes de ADN y se fijan con intensidad diversa modificando las propiedades del ADN; pero se considera más crítica y letal su capacidad para inhibir la topoisomerasa II (topo II).

Las antraciclinas se fijan al complejo binario ADN-topo II formando un complejo ternario, de gran estabilidad, que facilita la rotura irreversible tanto de cadenas sencillas como de cadenas dobles de ADN (v. apartado IV, 1).

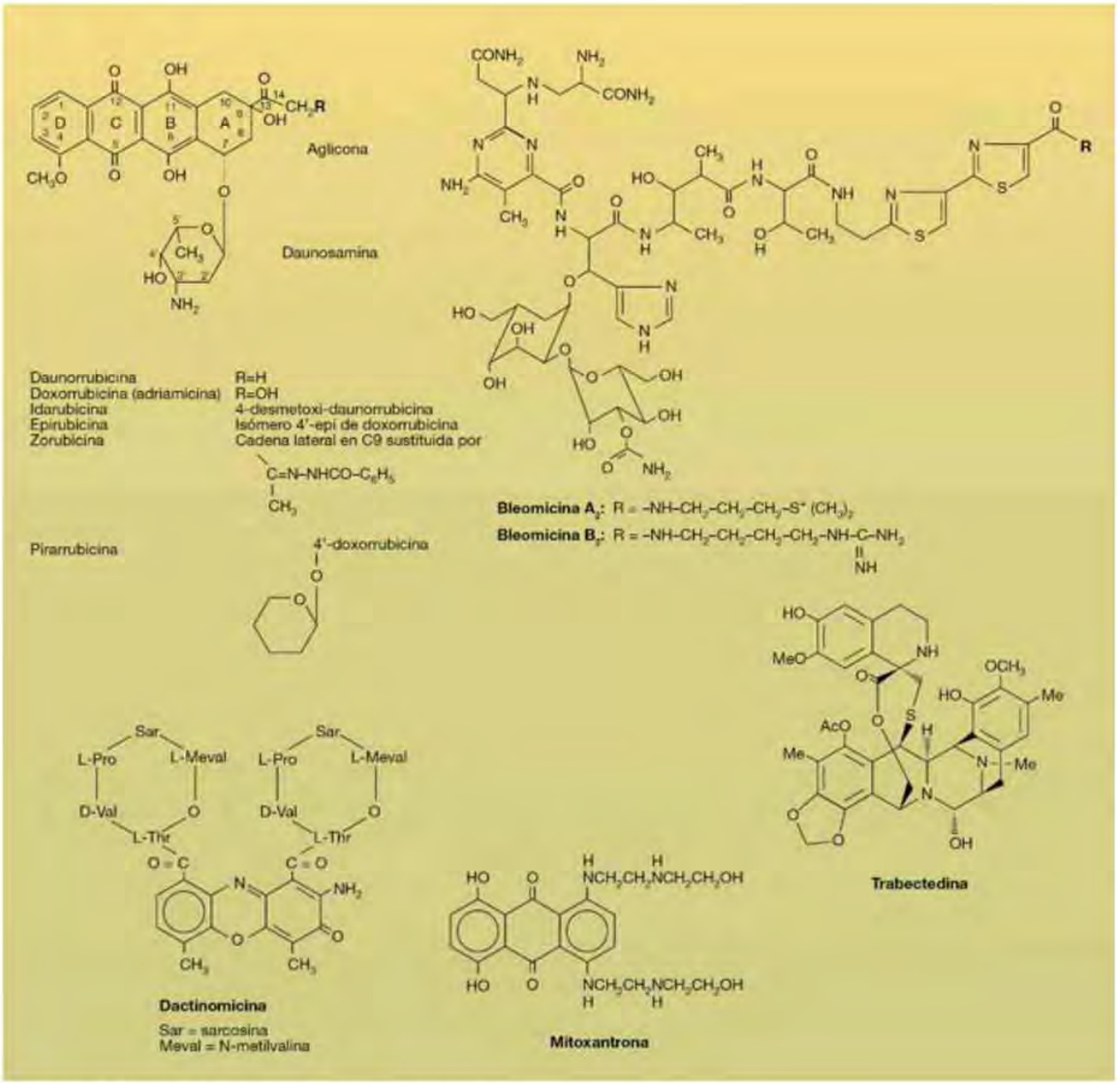


Figura 59-16 Estructura de antibióticos con actividad antineoplásica.

De hecho, células con mutaciones de topo II *(at-mdr)* se hacen resistentes a las antraciclinas (y a otros antineoplásicos, originando así una de las formas de resistencia múltiple, como después se comentará); por el contrario, células con expresión aumentada de topo II estructuralmente normal se hacen más sensibles. El gen de topo II se encuentra en el cromosoma 17 muy cerca del gen *c-erB2*. Este se halla amplificado en algunos cánceres de mama, a los que provee de abundantes proteínas HER2, que confieren un fenotipo agresivo. A veces, el amplicón *c-erB2* engloba al gen de topo II: esto conlleva una mayor sensibilidad a antraciclinas, aunque el provecho terapéutico es dudoso (v. más adelante).

Además, forman radicales libres semiquinónicos por reducción enzimática, capaces de afectar al ADN por procesos de alquilación; o pueden provocar la peroxidación de lípidos celulares no saturados, que represente la lesión de la célula. Esta acción, sin embargo, posiblemente contribuya más a la acción cardiotóxica de las antraciclinas que a la antineoplásica. Pueden también alterar la membrana, inhibir la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibir diversas enzimas relacionadas con el ADN y el ARN: polimerasas, helicasas y enzimas reparadoras.

1.3. Características farmacocinéticas

La doxorrubicina se absorbe mal por vía oral y atraviesa mal la BHE; el 70% se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza extensamente, uno de cuyos metabolitos, el doxorrubinol, es más cardiotóxico y menos antitumoral que la doxorrubicina. Ambos se eliminan por la bilis en el 40-50% y por la orina en el 5%. La $t_{1/2}$ es de 26-28 h. La epirrubicina se absorbe por vía oral en el 20-30%, se elimina por la orina en el 10% y la $t_{1/2}$ es de 30-40 h.

La farmacocinética de la daunorrubicina es parecida, originando también un metabolito activo, el daunorrubicinol; por la orina se eliminan entre el

15 y el 25%, y sus $t_{1/2}$ son de 18-20 y de 25-30 h, respectivamente. La idarrubicina y su metabolito activo, el idarrubicinol, atraviesan algo mejor la BHE y sus $t_{1/2}$ son de 13-26 y 38-60 h, respectivamente.

1.4. Reacciones adversas

Inicialmente aparecen náuseas y vómitos, diarrea, signos de irritación local, sobre todo si hay extravasación, estomatitis y alopecia. La mielodepresión alcanza su mayor grado durante la segunda semana, y afecta en mayor proporción a la serie blanca que a la roja o las plaquetas. Existe una sinergia o potenciación recíproca entre antraciclinas y radiaciones; se describe el fenómeno de *«radiation recall»*, cuando las antraciclinas suscitan toxicidades de aspecto rádico en órganos que no han sido irradiados directamente. Ejercen una toxicidad muy específica sobre el corazón.

La toxicidad sobre el corazón se presenta de dos maneras: *a)* la aguda, idiosincrática (esto es, producida incluso por una sola dosis), por lo común en forma de cambios ECG y arritmias de escasa significación clínica, aunque esporádicamente puede aparecer un síndrome de pericarditis-miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca reversible, y *b)* la crónica, que es una miocarditis necrotizante en relación con dosis sucesivas y se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva de reversibilidad incierta a pesar de tratamiento médico intensivo. El riesgo de esta cardiotoxicidad crónica es similar con la doxorrubicina y la daunorrubicina: la probabilidad aumenta exponencialmente por encima de 550 mg/m² de dosis total acumulada (independientemente de cuándo se administraron los ciclos subyacentes), o incluso con dosis inferiores si concurren otras circunstancias, como aplicación de radioterapia torácica, edades extremas (niñez y ancianidad) o cardiopatía hipertensiva. Se afirma que la epirrubicina es menos cardiotóxica, porque con ella hay poco riesgo hasta que la dosis acumulada pasa de 900 mg/m², pero, en realidad, la doxorrubicina y la epirrubicina son equimielotóxicas a dosis respectivas de 60 mg/m² y 90 mg/m², de manera que el riesgo se dispara con ambos fármacos a partir de 9-10 ciclos.

En respuesta a esa cardiotoxicidad, el miocardio expresa la proteína HER2. Precisamente los cánceres de mama HER2 +, que pueden ser muy sensibles a las antraciclinas, lo son asimismo a un agente anti-HER2, el anticuerpo **trastuzumab** (v. más adelante). Antraciclinas y trastuzumab son sinérgicos en cuanto a actividad, pero desgraciadamente también en cuanto a cardiotoxicidad: el daño miocárdico infligido por la antraciclina no se repara apropiadamente bajo trastuzumab.

Las antraciclinas resultan menos cardiotóxicas si se administran en infusión continua o en dosis subdivididas, y también cuando se acompañan de **dexrazoxano,** un producto quelante intracelular que impide que el Fe intervenga en la transferencia de un electrón desde la doxorrubicina hasta el oxígeno molecular para generar radicales libres de oxígeno; con ello disminuye la toxicidad cardíaca sin alterar la actividad antitumoral. Se administra en dosis de 500 mg/m² por cada 50 mg/m² de doxorrubicina, por vía intravenosa 30 min antes del antibiótico. Puede provocar leucopenia ligera e hipotensión; su $t_{1/2}$ es de 2-4 h y se elimina por orina sin modificar el 35-50%. La forma galénica de antraciclinas encapsuladas en *liposomas* restringe su penetración en el miocardio, preservándola en el tumor y otros órganos normales, de modo que la cardiotoxicidad aparecerá muy por encima del «límite» de 550 mg/m².

1.5. Aplicaciones terapéuticas

La daunorrubicina y la idarrubicina se reservan para leucemias agudas. En cambio, la doxorrubicina —con mucho, la más empleada— añade eficacia contra el cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, sarcomas de hueso y partes blandas, timoma y tumor de Wilms. Es menos activa en el cáncer de ovario (salvo en una forma liposomal) y en el de vejiga. La epirrubicina no presenta ventajas sobre la doxorrubicina a dosis equimielotóxicas, pero se utiliza en el cáncer de mama y el cáncer gástrico.

La doxorrubicina se administra en dosis de 60-75 mg/m² como bolo cada 3-4 semanas; en forma de liposomas y dependiendo de su estructura, cada dosis varía de 35 a 60 mg/m² y los intervalos son de 2-4 semanas. La epirrubicina se administra en bolo de 90-120 mg/m² cada 3 semanas. En fase de inducción a la remisión leucémica, la daunomicina y la idarrubicina se administran, respectivamente, en dosis de 45 mg/m² y 12 mg/m² durante 3 días.

1.6. Resistencia a las antraciclinas

Es frecuente que surjan resistencias de carácter múltiple que afectan también a otros antineoplásicos estructuralmente distintos, como dactinomicina, podofilotoxinas, placlitaxel y alcaloides de la *Vinca*. En muchos casos se demuestra la inducción de proteína transportadora P170 (PGP, producto del gen *mdr-1*) en las células resistentes (v. cap. 3, I, B, 1.2). Es posible que cooperen en este tipo de resistencia otras proteínas (P150, P190, MPR o *multidrug resistance protein*, etc.), cuyo papel está menos definido. En ocasiones, la resistencia se debe a modificaciones o anomalías en la topo II, o en mecanismos de detoxificación por glutatión.

Ciertos fármacos pueden frenar o revertir la resistencia mediada por PGP. Se han ensayado anticuerpos anti-PGP, verapamilo, ciclosporina y un derivado suyo no inmunodepresor (PSC833), tamoxifeno, cefoperazona y trifluoperazina. Los resultados son muy variables, y la ciclosporina (v. cap. 24) se considera la más eficaz por el momento; para estos efectos, la dosis es de 10-18 mg/kg/día en infusión intravenosa durante 3 días o más.

2. Bleomicinas

2.1. Características químicas

Son glucopéptidos con un peso molecular de 1,5 kD, sintetizados por el hongo *Streptomyces verticillis;* el preparado clínico (bleomicina) es una mezcla de bleomicina A_2 (70%) y B_2 (30%), que difieren en un radical amino-terminal (v. fig. 59-16). Aunque el producto nativo de *Streptomyces* contiene Cu^{2+} fijado a la bleomicina, las formas activas contienen Fe^{2+}.

2.2. Mecanismo de acción

La acción fundamental consiste en producir roturas en las hebras del ADN, que se manifiestan por brechas, fragmentaciones y deleciones del material cromosómico, más que en el daño de otras moléculas, como el ARN o las proteínas.

La bleomicina se intercala entre dos hebras de ADN; la porción amino de la molécula, que posee un tripéptido con dos anillos tiazólicos y un grupo dimetilsulfonio, se asocia a las bases guanina separándolas de sus parejas, citosinas; en un segundo paso, los radicales libres formados por la interacción del complejo Fe^{2+}-bleomicina rompen la hebra de ADN y dan lugar a fragmentos de ADN, nucleósidos y bases libres. Este complejo funciona como una oxidasa ferrosa, que cataliza la reducción del oxígeno molecular en radicales superóxido o hidroxilo; en este proceso, el Fe^{2+} se oxida en el Fe^{3+}, que debe ser regenerado posteriormente.

La susceptibilidad a la bleomicina es máxima cuando las células se encuentran en la fase G_2 o en mitosis, pero pueden también ser sensibles en la fase G_1. Así, sería teóricamente preferible administrarla en infusión continua, para aprovechar todas las oportunidades de acción citotóxica; pero en la práctica se repiten las dosis a intervalos de 1 o 2 semanas.

2.3. Características farmacocinéticas

Se administran por vía parenteral; en inyección intravenosa presenta una $t_{1/2\alpha}$ de 24 min y una $t_{1/2\beta}$ de 4 h; en infusión continua, la semivida es de 3-9 h. En 24 h se elimina por riñón el 45-70% en forma no metabolizada, por lo que el aclaramiento depende muy estrictamente de la función renal; cuando el aclaramiento de creatinina es bajo, la semivida aumenta hasta las 30 h. La bleomicina se absorbe bien por vía intramuscular, alcanzando niveles aproximadamente del 50% respecto

a la vía intravenosa, pero esto no aporta ventaja alguna. Administrada por vía intracavitaria (intrapleural o intraperitoneal), el 45% pasa también a la circulación general. Anecdóticamente, se emplea en instilaciones intratumorales.

La bleomicina resulta inactivada en los tejidos por aminohidrolasas; una de ellas, en concreto la cisteína-proteinasa codificada por el gen Blh-1, es menos abundante en la piel y el pulmón, lo que puede explicar el hecho de que el fármaco cause más toxicidad en estos tejidos.

2.4. Reacciones adversas

No es un fármaco emetógeno ni mielosupresor. La reacción más frecuente es un cuadro agudo de pirexia leve y autolimitada, a veces con urticaria, artralgia y edema periorbitario. Es muy raro el broncoespasmo; ocasionalmente, al tratar un linfoma, aparece una reacción idiosincrática de fiebre, hipotensión, disnea y confusión mental, quizá mediado por una súbita liberación de pirógeno endógeno. Por ello, se recomienda inyectar una dosis «de prueba» de 1-2 mg antes de proceder a la pauta convencional.

Casi la mitad de los pacientes presentan eritema, hiperqueratosis, pigmentación —más bien en pliegues— y descamación. Es muy característico el «exantema en latigazo», una lesión inflamatoria que se expresa por placas lineales, eritematosas y pruriginosas, en cuello y espalda, ya con las primeras dosis. A veces se observan fenómeno de Raynaud, así como alopecia y alteraciones ungueales. Menos frecuente, pero más grave, es la toxicidad pulmonar, que de hecho limita las administraciones reiteradas. La lesión se inicia en arteriolas, vénulas y alvéolos, en forma de tos y disnea con radiografías inicialmente poco expresivas. Sin embargo, al comportar un fuerte aumento de la síntesis de colágeno, enseguida cursa con un patrón reticulonodular. Luego puede evolucionar a una fibrosis intersticial, progresiva e irreversible, sin que los corticoides hayan demostrado plena eficacia. La neumonitis es una complicación relativamente tardía: el riesgo se inicia con dosis totales próximas a las 400 U (equivalen a mg), aunque factores como la edad avanzada, la insuficiencia renal o la concurrencia de irradiación torácica pueden adelantar su aparición.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Es particularmente útil en la enfermedad de Hodgkin y el cáncer de testículo. A título paliativo, se usa en sarcoma de Kaposi y en tumores epidermoides de cabeza y cuello, esófago, pene, cérvix uterino y vulva. Es también moderadamente útil como agente esclerosante aplicado intracavitariamente en las efusiones pleurales y epicárdicas.

Se administra por vía intravenosa o intramuscular en inyecciones de 10-20 U/m^2, una o dos veces por semana. En el cáncer de testículo es frecuente no referirla a la superficie corporal, sino administrar dosis fijas de 30 U. En todo caso, *no se sobrepasará* la dosis acumulada de 400 U. La dosis intrapleural suele ser de 60 U.

3. Dactinomicina (actinomicina D)

Es un antibiótico producido por una cepa de *Streptomyces* que pertenece a una familia de cromopéptidos formados por un grupo cromóforo común, la *actinocina, y* dos cadenas laterales de pentapéptidos dispuestas cada una en forma circular y variables según la actinomicina considerada (v. fig. 59-16).

Se fija selectivamente a las moléculas del ADN, preferentemente por asociación del cromóforo fenoxazona con fracciones secuenciales desoxiguanilil-3'5'-desoxicitidina, mientras que los anillos polipeptídicos descansan en el surco menor de la doble hélice del ADN. La consecuencia funcional es la inhibición de la síntesis de ARN dirigida por ADN, porque falla la capacidad de prolongar adecuadamente la cadena de ARN y, de forma secundaria, la inhibición de la síntesis de proteínas. Además, la dactinomicina provoca la rotura de cadenas de ADN, posiblemente debida a la inhibición de la topoisomerasa II.

No se absorbe bien por vía oral, por lo que hay que administrarla por vía parenteral, en general intravenosa. El nivel plasmático baja inicialmente de forma rápida por la difusión a los tejidos, pero después lo hace lentamente, con una $t_{1/2}$ de unas 36 h. Por este motivo, no hay necesidad de administrarla durante varios días seguidos, sino una vez a la semana con una dosis suficientemente alta. Se metaboliza en escasa cantidad, siendo excretada en forma activa sobre todo por la bilis (50%) y la orina (6-30%).

Es altamente tóxica. Produce anorexia, intensa emesis, irritación tisular, efectos sensibilizantes sobre la acción radioterápica en varios tejidos, alopecia, estomatitis y otras ulceraciones. De forma diferida provoca depresión de la médula ósea, sobre todo de las series granulocítica y plaquetaria, y es fuertemente inmunosupresora.

La dactinomicina es particularmente útil en el coriocarcinoma, en tumores pediátrico-juveniles (rabdomiosarcoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, osteosarcoma) y en algunas leucemias agudas mieloides. La dosis habitual es de 0,25-0,6 mg/m^2/día administrados por vía intravenosa, durante 1-5 días. Otra forma es 1-2 mg/m^2 cada 3 semanas; como fuere, los ciclos se repiten cada 3 semanas.

4. Mitoxantrona

Es un producto sintético con estructura antraquinónica (v. fig. 59-16) que lo emparenta estructuralmente con las antraciclinas. Produce enlentecimiento en la progresión del ciclo celular, proporcional a su concentración y al tiempo de su exposición, y, aunque no se pueda considerar cicloespecífica, su máxima actividad citotóxica se produce en la fase última de la fase S. Actúa fundamentalmente sobre el ADN, provocando roturas de la hebra, porque estabiliza el complejo ADN-topoisomerasa II, al igual que las antraciclinas, y porque produce radicales libres. Se han desarrollado resistencias por mecanismos múltiples, incluida la mayor capacidad para reparar el ADN. Posee también propiedades inmunodepresoras y antivíricas.

Al igual que las antraciclinas, desaparece del plasma con una cinética trifásica de 3-10 min, 0,3-3 h y hasta 12 días. Se une a las proteínas plasmáticas en el 78% y tiene un altísimo volumen de distribución (2.248 L/m^2), porque se fija fuertemente a los tejidos; es excretada sobre todo por la bilis (30%) y en escasa cuantía por la orina (<10%).

En conjunto, es mejor tolerada que las antraciclinas, con las que comparte toxicidad aguda (emesis, estomatitis y neutropenia) y diferida (alopecia y cardiotoxicidad). Característicamente, se asocia con una pigmentación verde azulada en la orina y esclerótica. Por ser leucemógena, prácticamente ha dejado de usarse en tumores sólidos, especialmente los cánceres de próstata y mama a los que venía circunscribiéndose.

Por vía intravenosa, se usa en el linfoma no hodgkiniano, la leucemia aguda no linfoblástica, el mieloma múltiple y la leucemia mielógena crónica, buscando, en general, una menor cardiotoxicidad que con las antraciclinas convencionales. En aplicación regional se ha administrado esporádicamente en efusiones pleurales, por vía intraarterial en el carcinoma hepático y mamario, y por vía intraperitoneal en el carcinoma de ovario.

La dosis en tumores sólidos es de 10-14 mg/m^2, una vez cada 3 semanas. En leucemias agudas, la monoterapia consiste en 12 mg/m^2/día durante 5 días (adultos) o en 8 mg/m^2/día durante 5 días (niños); si se combina con citarabina, se administra solo durante 3 días.

5. Mitomicina C

Está producida por *Streptomyces caespitosus.* Posee un grupo quinónico unido a un grupo indólico y dos grupos laterales muy lábiles, un metoxiformamido y un anillo de aziridina (v. fig. 59-16). En el organismo es activada por reducción de la quinona o por transformación en productos reactivos intermedios con capacidad alquilante. En consecuencia, puede actuar sobre moléculas de ADN, donde forma puentes cruzados por asociación a la posición O^6 de la guanina.

Se absorbe mal por vía oral. Por vía intravenosa desaparece del plasma en dos fases, la primera de 2-7 min y la segunda de 30-45 min; se distribuye con gran rapidez a los tejidos, pero atraviesa mal la BHE. Es bastante tóxica; produce náuseas y vómitos, diarrea, irritación local si hay extravasación, alopecia, estomatitis y mielodepresión. Esta puede consistir en una mera leucotrombopenia, de aparición precoz con los primeros

ciclos, pero con dosis acumuladas más allá de 80 mg/m² puede manifestarse como un síndrome hemolítico urémico, con coagulación intravascular, anemia esquistocítica y fracaso renal. Por esta toxicidad solo se usa en aislados casos de cáncer gástrico. La dosis es de 10-20 mg/m² una vez cada 6-8 semanas. Nótese que el riesgo de síndrome hemolítico-urémico no requiere demasiados ciclos.

6. Trabectedina

Fue aislada del túnido *Ecteinascidin turbinata* (v. fig. 59-16). Se fija al surco menor del ADN, permitiendo la alquilación del N² de la guanina y deformando la hélice del ADN. Actúa sobre células que carecen de sistemas de reparación de la doble cadena, o componentes del complejo de la anemia de Fanconi. Se administra en infusión de 24 h (1,3 mg/m²) cada 3 semanas. Es metabolizada por CYP3A4, con una $t_{1/2}$ de 24-40 h. Está indicada en el sarcoma de tejidos blandos (p. ej., páncreas) y en el cáncer de ovario. Incrementa notablemente las enzimas hepáticas, hecho que se previene con dexametasona; produce moderada mielodepresión y, ocasionalmente, rabdomiólisis.

VIII. Hormonas

1. Consideraciones generales

Determinadas neoplasias derivan de tejidos hormonosensibles y muestran una específica dependencia hormonal para su crecimiento y desarrollo, como es el caso de la mama, el endometrio y la próstata, a los que se considera genuinamente dependientes de las hormonas, en concreto de las hormonas sexuales. Por analogía, neoplasias fuertemente inhibidas por glucocorticoides se consideran también «hormonosensibles». Tanto las hormonas gonadales como los esteroides corticales tienen estructura esteroidea y ejercen la mayor parte de su actividad celular previa interacción con receptores específicos situados en el citoplasma (v. caps. 51 y 52). Por consiguiente, es indispensable para la hormonoterapia que el tumor exprese los correspondientes receptores, aunque esto no garantice el éxito de la terapia.

2. Hormonas y antihormonas gonadales

En los capítulos 49 y 51 se explican las características de los productos que actualmente tienen aplicación en tumores hormonodependientes. La utilización de *estrógenos* en los cánceres de próstata y mama, y de *andrógenos* en el cáncer de mama, ha sido abandonada.

Los *agonistas de la GnRH* (**goserelina,** etc.; v. cap. 49), por su capacidad de inhibir la esteroidogénesis y la secreción de hormonas sexuales, se emplean en el cáncer de mama de la mujer premenopáusica y en el carcinoma de próstata. En este último, y para evitar las consecuencias de la estimulación inicial sobre la secreción de LH y testosterona, se asocia un antiandrógeno (ciproterona o flutamida), ya que los análogos de la GnRH no inhiben la secreción suprarrenal de andrógenos. En cuanto a las dosis, véase el capítulo 49.

Los *antiestrógenos* se utilizan extensamente en el tratamiento del cáncer de mama. El término «antiestrógeno» engloba dos categorías funcionalmente distintas (v. cap. 51). Los SERM *(selective estrogen receptor modulators)* y los SERD *(selective estrogen receptor destroyer)*. Los primeros interfieren de forma parcial y organoespecífica la unión del estradiol a su receptor. Así, los trifeniletilenos **tamoxifeno** y **toremifeno** refrenan el cáncer de mama invasor, pero no impiden la acción del estradiol sobre el hueso, y difieren en que el primero induce hiperplasia endometrial de la que está desprovisto el segundo; mientras tanto, el **raloxifeno** ejerce en la mama una acción más preventiva que propiamente antitumoral, al tiempo que suscita un peculiar trofismo óseo. El **fulvestrant** se comporta como antiestrógeno puro en todos los tejidos.

Los *inhibidores de la aromatasa* (v. cap. 51) bloquean la transformación de andrógenos en estrógenos en los tejidos «periféricos», por ejemplo, el tejido adiposo y la propia glándula mamaria, tanto sana como tumoral. Por ello, son útiles en el cáncer de mama dependiente de estrógenos en la fase menopáusica, cuando ya no es menester bloquear el inexistente estradiol de origen ovárico, pero sí el que dimana de la fuente extragonadal. Hoy solo se emplean productos orales de tercera generación, uno de estructura esteroidea (tipo I: **exemestano**) y dos de naturaleza no esteroide (tipo II: **anastrozol** y **letrozol**).

Los *gestágenos* (**medroxiprogesterona** y **megestrol**) son útiles en el cáncer de endometrio que posea receptores gestagénicos (v. cap. 51), mientras que han quedado relegados en el cáncer de mama.

Los *antiandrógenos* (v. cap. 51, apartado IX) son fundamentales en el carcinoma de próstata, en asociación con agonistas de la GnRH por lo expuesto anteriormente. Algunos son no esteroideos: la **flutamida** se emplea en dosis de 250 mg, tres veces al día, y la **bicalutamida** en dosis de 50 mg/día. La **ciproterona** es un esteroide que se usa a razón de 100 mg dos o tres veces al día. La **abiraterona**, como inhibidor de la 17α-hidroxilasa/17-20 liasa que favorece la síntesis de testosterona, se utiliza en el cáncer de próstata, 1 g/día.

3. Glucocorticoides e inhibidores de su síntesis

Los *glucocorticoides* modifican las acciones del tejido linfoide en muchas especies, incluida la humana (v. cap. 52). Esta propiedad se manifiesta de modo particular en la leucemia linfoblástica aguda, en la que la prednisona o la dexametasona provocan una fuerte y frecuente remisión de la enfermedad, existiendo una buena correlación entre la concentración de receptores glucocorticoides de las células leucémicas linfoblásticas y la duración de la remisión. Pero estos fármacos también son útiles en otros procesos linfoproliferativos. La dosificación es muy variable según la enfermedad, su estadio, su resistencia y el régimen de poliquimioterapia que se haya elegido. En cuanto a las complicaciones (inmunodepresión, infecciones, supresión de la función suprarrenal, etc.), véase el capítulo 52.

La inhibición de la síntesis de cortisol con **mitotano** solo se emplea en el carcinoma adrenocortical irresecable (v. cap. 52, apartado III).

4. Otros inhibidores de tumores hormonales

En prolactinomas se emplean los **agonistas dopaminérgicos** de acuerdo con las características y pautas indicadas en el capítulo 49, apartado II, C, 3. En los tumores secretores de hormona de crecimiento, tiene particular utilidad el péptido análogo de la somatostatina **octreótido** (v. cap. 49, apartado III, C, 2), la cual es útil también en tumores neuroendocrinos funcionantes.

IX. Anticuerpos monoclonales

La presencia de proteínas en la superficie de las células tumorales (receptores de membrana), que son críticas para su proliferación y otras funciones, proporciona dianas terapéuticas para anticuerpos monoclonales. Idealmente, si el receptor fuera específico de la célula tumoral, el anticuerpo se dirigiría exclusivamente contra ella y

carecería de toxicidad, pero no existe esta absoluta especificidad, lo que condiciona la toxicidad inherente a estos productos.

Las características y formas de preparación de este tipo de moléculas quedan descritas en el capítulo 24, apartado III.

1. Trastuzumab y pertuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que reconoce un receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (EGF): el receptor de tipo 2, o HER2 (acrónimo de *Human Epidermal growth factor Receptor type 2*). La proteína HER2 está sobreexpresada en el 15-20% de los cánceres de mama, precisamente en un subtipo agresivo, y también en algunos casos de cáncer gástrico.

HER2 forma parte de una familia de receptores transmembrana (HER1 a HER4) que regulan funciones celulares como el crecimiento, la supervivencia, la adherencia, la migración, la diferenciación y la vascularización (fig. 59-17). Todos poseen un dominio transmembrana que los mantiene anclados, un dominio extracelular destinado al ligando (salvo en HER2, que carece de ligando conocido) y un dominio intracelular donde reside la actividad tirosincinasa (salvo HER3, que no posee esa actividad). El ligando endógeno, al unirse al receptor, cambia su conformación y promueve su dimerización como homodímeros (p. ej., HER1/HER1) o heterodímeros (HER2/HER3). A diferencia de los demás, HER2 adopta una conformación fija semejante a la del estado activado por el ligando. Una extraordinaria riqueza en HER2, originada por una amplificación del gen codificante *c-erbB2*, da lugar a una dimerización perpetua y a continuas señales activadoras de dos cascadas: la vía ras-MAPK, implicada en proliferación celular, y la ruta PI3K-AKT-mTOR, que inhibe la apoptosis.

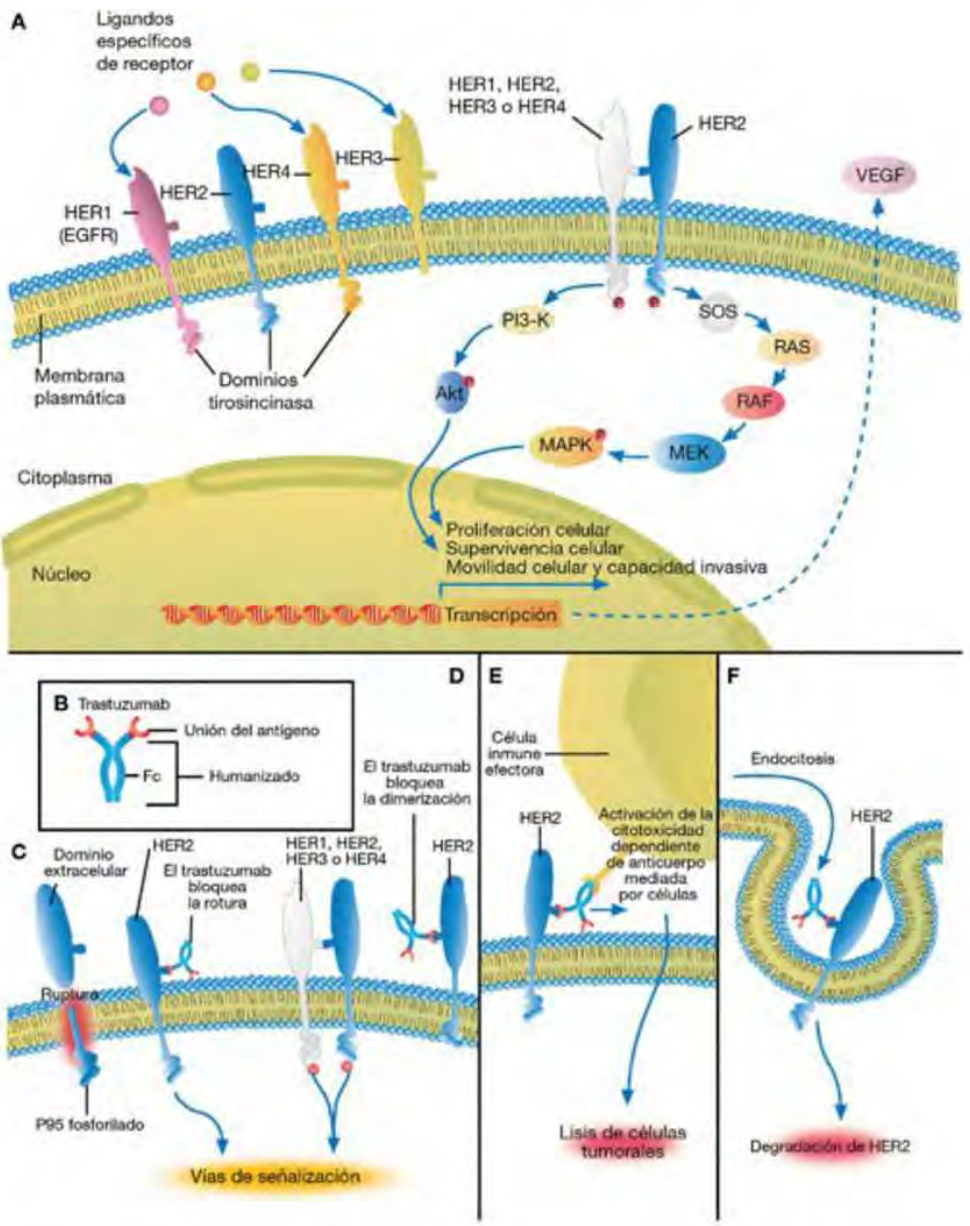


Figura 59-17 **A.** Funciones de los receptores de la familia HER. **B.** Estructura del trastuzumab. **C.** El trastuzumab evita el desprendimiento del dominio extracelular y reduce la presencia de p95. **D.** Evita la homodimerización. **E.** Recluta células efectoras responsables de la citoxicidad, lo que provoca la muerte de células tumorales. **F.** Favorece la regulación a la baja de los receptores por procesos de internalización. *(Según Hudis, 2007.)*

El **trastuzumab** se fija a un dominio de la porción extracelular de HER2 y allí: *a)* obstaculiza la dimerización de HER2, y *b)* aumenta la endocitosis del receptor, impidiendo la activación del dominio tirosincinasa (v. fig. 59-17). Pero el anticuerpo ejerce otras dos acciones: *c)* impide que la proteína (p185 en su forma íntegra) se escinda y se convierta en una p95 ya sin fracción extracelular accesible al anticuerpo, pero aún con actividad tirosincinasa, y *d)* facilita la ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) que conduce a la muerte celular.

Está indicado en el cáncer de mama HER2 +, tanto en fases avanzadas como a título adyuvante en estadios tempranos, y en casos de cáncer gástrico avanzado que sobreexpresen HER2 o tengan su gen amplificado. En el cáncer de mama se ha demostrado una fuerte sinergia con diversos citostáticos, lo que, por otro lado, es interesante, porque los tumores HER2 son rápidamente proliferativos.

Se administra por vía intravenosa. Tiene una $t_{1/2}$ de unos 28 días y se puede administrar cada 1, 2 o 3 semanas: las dosis respectivas serán de 2 mg/kg, 4 mg/kg o 6 mg/kg, en todos los casos precedidas de dosis de carga de 4, 6 u 8 mg/kg. Como no atraviesa la BHE, no actúa sobre las metástasis cerebrales.

En monoterapia, apenas origina un leve cuadro de febrícula y artromialgia, que se yugula con antihistamínicos. Puede afectar a la contractilidad cardíaca, pero habitualmente en forma de una mera reducción de la fracción de eyección, sin daño celular subyacente y, por tanto, de forma reversible.

Al administrarlo junto con citotóxicos clásicos, no solo se acentúan ligeramente y por razones desconocidas las típicas toxicidades de aquellos (emesis, mielodepresión, etc.), sino que puede aparecer un cuadro grave de insuficiencia cardíaca. La sinergia del trastuzumab con taxanos, vinorelbina, platinos o capecitabina se puede aprovechar sin daño cardíaco sustancial, pero, en cambio, se desaconseja administrarlo junto con antraciclinas, precisamente a causa de la cardiotoxicidad.

El **pertuzumab** es un anticuerpo monoclonal muy semejante, también dirigido contra la porción extracelular de HER2, pero en concreto contra un subdominio específicamente involucrado en la heterodimerización con HER3. Potencia fuertemente la acción del trastuzumab, con el que garantiza un bloqueo «dual» muy interesante, particularmente en combinación con docetaxel. Afortunadamente, no se ha observado un incremento de la cardiotoxicidad.

2. Cetuximab y panitumubab

El cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor tipo 1 del EGF (EGFR o HER1), abundante en el cáncer colorrectal y en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (v. fig. 59-17). En forma inactiva es un monómero, pero, una vez activado por el EGF o por el TGF-α, forma homo- y heterodímeros con otros miembros de su familia, lo que provoca activación de su tirosincinasa e inicia cascadas de proliferación, angiogénesis, etc. El cetuximab presenta elevada especificidad y afinidad por el EGFR (5-10 veces superior a la del EGF o TGF-α), impide la dimerización y promueve la acción citotóxica de células efectoras inmunitarias.

Se administra por vía intravenosa; muestra una semivida de eliminación de 70-100 h. Está indicado en el cáncer colorrectal, combinado con irinotecán, y en cánceres escamosos de cabeza y cuello. Se administra una vez por semana: la primera dosis es de 400 mg/m²; las restantes, de 250 mg/m²/semana. Las reacciones adversas son principalmente de hipersensibilidad, que van de leves (fiebre, escalofríos y náuseas) a graves (disnea, estridor, broncoespasmo e hipotensión). Más allá de esos fenómenos, derivados de su estructura quimérica, es característica la toxicidad cutánea, en forma de exantema acneiforme que se mitiga con esteroides tópicos.

El **panitumumab** es un anticuerpo completamente humano, con la misma diana, que se emplea en el carcinoma colorrectal. Ha logrado el objetivo primordial de acarrear menos hipersensibilidad, pero no está desprovisto de toxicidad cutánea. La respuesta está condicionada por mutaciones del oncogén *K-ras*, cuya proteína funciona acoplada al EGFR: los anticuerpos anti-EGFR son activos exclusivamente con K-ras *wild type*.

3. Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (v. cap. 22, apartado III, 2). Se une a todas las isoformas del factor e impide que se unan a sus receptores, que se expresan en la superficie de las células del endotelio vascular y actúan tras la activación de la tirosincinasa.

El ligando más importante es el VEGF-A, que actúa a través de dos receptores: VEGFR1 (Flt-1) y VEGFR2 (Flk-1 o KDR). Aunque el VEGF-A se une a ambos, el VGFR2 es el principal mediador de las propiedades mitogénica, antiapoptósica, angiogénica y permeabilizadora vascular. El bevacizumab, al perturbar la unión del VEGF a sus receptores, bloquea los procesos de vascularización y neovascularización necesarios para el crecimiento de los tumores sólidos.

Se administra por vía intravenosa; la semivida de eliminación inicial es de 1,4 días y la final es de 20 días. Está indicado en el cáncer de colon o de recto en combinación con 5-FU/ácido folínico, a menudo acompañados de irinotecán u oxaliplatino. También está indicado en el cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel, y en cánceres de pulmón no microcítico y de ovario, como refuerzo de quimioterapias con carboplatino/paclitaxel. Es poco tóxico: algunos pacientes aquejan astenia, diarrea, alteraciones dérmicas o ligera cardiotoxicidad reversible. Como otros antiangiogénicos, suscita hipertensión arterial en alrededor del 15% de los pacientes, quizá no normotensos de base. Rara vez acarrea cuadros graves, de perforación intestinal o de hemorragia/tromboembolismo.

4. Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no glucosilada propia de linfocitos preB y B. Este antígeno se expresa en más del 95% de los linfomas malignos de células B. El rituximab proporciona respuesta en el 87% de los pacientes no previamente tratados (el 95% en combinación con quimioterapia) y en el 50% de los que han recaído.

Se administra por vía intravenosa en un régimen de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas; la $t_{1/2}$ de eliminación aumenta a lo largo de las semanas, hasta alcanzar las 190 h a la cuarta semana. Pueden detectarse restos del anticuerpo al cabo de varios meses. Las concentraciones sanguíneas se correlacionan de forma negativa con la carga tumoral.

Las reacciones adversas de tipo general, que se ven sobre todo en la primera infusión, son generalmente leves y reversibles. Son frecuentes las reacciones generales (fiebre y escalofríos); en menor grado, náuseas, vómitos y urticaria. Rara vez puede ocasionar alteraciones sanguíneas (neutropenia o trombopenia). Carece de cardiotoxicidad. Está indicado en el linfoma folicular estadio III-IV y en el linfoma difuso de células B CD20 +. También tiene aplicaciones no oncológicas, como la artritis reumatoide que haya mostrado respuesta inadecuada o intolerancia a otros antirreumáticos (v. cap. 23, apartado II, B, 1).

5. Ibritumomab tiuxetan [90Y]

Es un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG1κ, específico para el antígeno CD20 de las células B. El anticuerpo está marcado con el isótopo itrio-90 [90Y], que es un emisor β puro con un alcance medio de 5 mm aproximadamente; esta propiedad le otorga capacidad para destruir las células diana y las células vecinas. Es necesario realizar un tratamiento previo con rituximab para eliminar las células B circulantes, y así el ibritumomab tiuxetan liberará su radiación en los focos residuales. Puede afectar a células B normales, pero esta acción es pasajera y se recupera en unos meses.

Se administra por vía intravenosa; tiene una $t_{1/2}$ de 28 h. Su principal indicación es el linfoma no hodgkiniano de células B CD20 +, en recaída o refractario a rituximab. Las principales reacciones adversas son de carácter anafiláctico e hipersensibilidad expresada en los diversos órganos y sistemas, trombopenia, neutropenia e infecciones oportunistas. Se ha descrito la aparición de segundas neoplasias.

6. Alemtuzumab

Anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que reconoce al antígeno humano CD52, una glucoproteína de membrana que se expresa en más del 95% de todos los linfocitos T y B, y en monocitos, tanto normales como malignos (v. fig. 24-1). Está presente en casi el 100% de las leucemias linfocíticas crónicas (LLC).

Al unirse de forma selectiva a los receptores, provoca la lisis de las células por un proceso citotóxico mediado por la fijación del complemento y por células dependientes de anticuerpo. No actúa sobre células madre hematopoyéticas o progenitoras.

Indicado en la LLC, se administra por vía intravenosa, tres veces por semana. Las reacciones adversas son más frecuentes en la primera semana: fiebre, rigidez, náuseas y vómitos, hipotensión, cansancio, erupción cutánea, urticaria, disnea, cefalea, prurito y diarrea. Son evitables en parte con corticoides. Pueden aparecer neumonías, infecciones por herpes y otras infecciones oportunistas. Esporádicamente provoca trombopenia, con hemorragia grave, o incluso pancitopenia.

X. Inhibidores de cinasas

Muchas rutas de señalización transmiten información selectiva que se origina extra- o intracelularmente y alcanza el núcleo para modificar la transcripción de genes, la síntesis de ADN, la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis. Elementos críticos de estas vías de señalización son las proteincinasas y las fosfatasas que las antagonizan. El genoma humano codifica cerca de 800 especies de estas enzimas. Las proteincinasas se dividen en tres grupos (v. cap. 3): tirosincinasas, serin-/treonincinasas y cinasas mixtas que fosforilan cualquiera de esos aminoácidos. Algunas proteincinasas forman parte de receptores de membrana (v. cap. 3, apartado II, B) que son activados por un ligando externo, mientras que otras se encuentran en el citoplasma; ambas fijan el ATP y catalizan la transferencia del γ-fosfato a sitios concretos de una proteína citosólica que queda así fosforilada y actúa en la cascada de una determinada vía de señalización. Dado el papel esencial de las proteincinasas en la proliferación y la muerte celular, la pérdida de la regulación (desregulación) de su actividad constituye un importante elemento en la patogenia del cáncer, porque la desregulación de las proteincinasas las convierte en *oncogenes* descontrolados, con una actividad constitutiva o perpetua, en favor de la proliferación celular.

Al inhibir estas proteincinasas, se controla el crecimiento celular sin que exista destrucción indiscriminada de la célula. El principal problema, sin embargo, estriba en conseguir que un fármaco inhiba selectivamente una proteincinasa fuertemente vinculada al fenotipo tumoral; de lo contrario, dado el gran número de cinasas y lo extenso de sus funciones, su inhibición farmacológica podría afectar a numerosas e importantes vías de señalización en diversos órganos sanos. En la actualidad, las dianas más estudiadas en cuanto a su ataque farmacológico son las tirosincinasas.

Desde un punto de vista técnico, es preciso distinguir entre la inhibición directa de la enzima y la inhibición indirecta, que se consigue alterando el estado funcional de la proteína dentro de la cual se encuentra la región con actividad cinasa. En el primer caso, la inhibición se consigue con moléculas pequeñas, auténticas inhibidoras de la enzima en sentido estricto. En el segundo, la inhibición se consigue con anticuerpos que neutralizan a los receptores dotados de actividad de proteincinasa o a sus ligandos endógenos. En la sección anterior se han analizado algunos anticuerpos monoclonales; aquí se describen las moléculas pequeñas directamente inhibidoras de la enzima.

1. Imatinib, dasatinib y lapatinib

El **imatinib** es un derivado pirimidínico (fig. 59-18) con rasgos estructurales que consiguieron restringir su espectro frente a las tirosincinasas e incrementar sus propiedades lipofílicas. Es un potente inhibidor de: *a)* la cinasa cAbl y sus derivados activos; *b)* la cKit, y *c)* la que forma parte del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-β).

La cinasa cAbl controla la proliferación, adhesión y apoptosis celulares, pero cuando el gen *ABL* se fusiona con el *BCR* por translocación cromosómica, como ocurre en la leucemia mielógena crónica, el producto de fusión resultante BCR-ABL adquiere una actividad cinásica constitutiva y descontrolada que fosforila numerosos sustratos de varias rutas de señalización y estimula la proliferación celular. El imatinib bloquea con relativa selectividad la fijación del ATP y la actividad de BCR-ABL; en consecuencia, controla el crecimiento

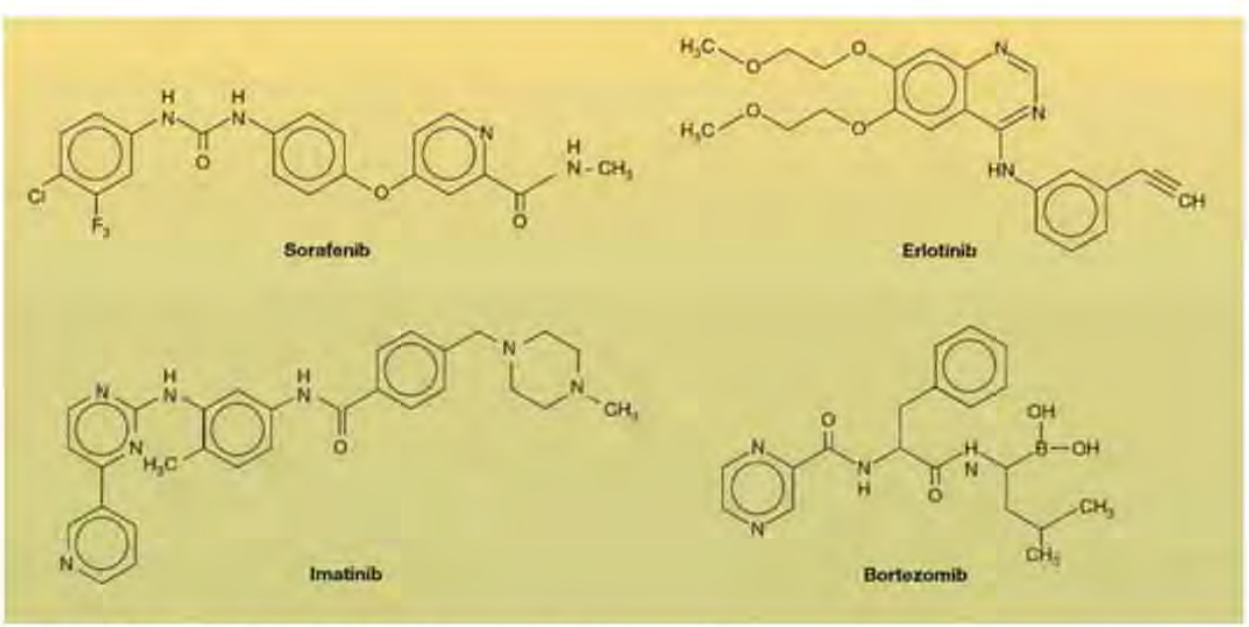


Figura 59-18 Estructura de varios inhibidores de tirosincinasas y de bortezomib.

y desarrollo de la leucemia mielocítica crónica en varias de sus etapas, por lo que tal entidad fue su primera indicación.

La cinasa Kit, quizá expresando una mutagénesis oncogénica de c-Kit, se encuentra en sarcomas del estroma gastrointestinal, cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma y algunas formas de leucemia mielocítica aguda y linfoma no hodgkiniano. La cinasa asociada al PDGFR es expresada en leucemia mielomonocítica crónica, gliomas, cáncer de próstata y otros tumores sólidos.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad que alcanza el 98%. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina y α-glucoproteína ácida) y es parcialmente metabolizado en un derivado N-desmetilado de la piperazina que mantiene su actividad antitumoral. La principal enzima metabolizante es la CYP3A4, por lo que su metabolismo puede ser inhibido por la eritromicina y el fluconazol, y activado por la rifampicina; es también metabolizado en menor grado por CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. La eliminación renal es escasa. En conjunto, el 25% de una dosis es eliminado en forma inalterada. La semivida de eliminación es de 18 h.

Las principales reacciones adversas son hematológicas (pancitopenia), digestivas (náuseas, vómitos, diarrea y dispepsia), cefaleas, retención de líquidos (edema periorbital y de extremidades inferiores) y alteración de las enzimas hepáticas. En el tratamiento de sarcomas del estroma gastrointestinal se ha observado alguna hemorragia/perforación digestiva.

Se utiliza en procesos mieloproliferativos, especialmente en la leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), tanto en la fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón γ como en la fase acelerada, en dosis de 400-800 mg/día. Igualmente, en la leucemia linfoide crónica y Filadelfia positivo, y en otros procesos hematológicos con reordenamientos del gen PDGFR (una proteína de fusión EVT6-PDFGR es responsable de una determinada forma de leucemia monocítica crónica y una proteína de fusión FIP1L1-PDGFR origina el síndrome hipereosinofílico). Por su acción sobre la cinasa Kit está indicado en los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST) no resecables o metastásicos que expresen Kit, en dosis de 400 mg/día, y en el dermatofibrosarcoma *protuberans*.

El **dasatinib** y el **nilotinib** son inhibidores de las mismas tirosincinasas, aunque su estructura difiere de la del imatinib; ejercen su acción sobre formas de BCR-ABL mutadas que se han hecho resistentes al imatinib, y se toleran mejor. Se absorben por vía oral, se unen a proteínas en un 96-98% y tienen una $t_{1/2}$ de 3-5 h (dasatinib) y 17 h (nilotinib). Son metabolizados por CYP3A4 en metabolitos inactivos; los habituales inhibidores y activadores de esta enzima modifican las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Sus principales reacciones adversas son hematológicas (mielosupresión en sus diversas formas), diarrea, cefalea, edemas periféricos, efusión pleural, pirexia y náuseas. Están indicados en la leucemia mielocítica crónica y la leucemia linfoide crónica Filadelfia positivo que se hayan hecho resistentes al imatinib. La dosis inicial de dasatinib es de 140 mg/día en dos dosis diarias, y se puede incrementar o disminuir en 20 mg/día según necesidad; y la de nilotinib de 300-400 mg/12 h.

El **lapatinib** inhibe la actividad tirosincinasa asociada a HER2/neu. Bloquea los receptores HER1 y HER2 al unirse a una bolsa interna que normalmente fija el ATP. También inhibe una forma truncada del HER2 que carece del dominio de unión al trastuzumab, razón por la cual es activo en pacientes resistentes a este monoclonal. Se administra por vía oral (1.250 mg/día) y es metabolizado por CYP3A4, con una $t_{1/2}$ de 14 h. Puede interactuar con otros fármacos inductores o inhibidores del citocromo. Pasa la BHE. Su principal toxicidad es gastrointestinal; la diarrea es muy marcada si se administra junto con capecitabina; puede producir erupciones acneiformes. Se utiliza en el cáncer de mama HER2+ resistente a trastuzumab.

2. Erlotinib y gefitinib

El erlotinib es un derivado quinazolinamínico (v. fig. 59-18) y el gefitinib es un derivado quinazolínico que inhiben específicamente la tirosincinasa presente en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR tipo 1 o HER1) (v. fig. 59-17). Se emplean en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, siendo su principal nicho el de los tumores con EGFR mutado (particularmente, adenocarcinomas de pacientes sin hábito tabáquico activo).

Se absorben por vía oral con una biodisponibilidad del 60%. Son metabolizados principalmente por CYP3A4 y, en el caso del erlotinib, también por CYP1A2 y CYP1A1. Sus metabolitos son mucho menos activos. El itraconazol inhibe el metabolismo e incrementa las concentraciones plasmáticas, mientras que los inductores de CYP3A4 los disminuyen. La $t_{1/2}$ es de 35-40 h. Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, erupciones cutáneas, acné, prurito, sequedad de piel, náuseas, vómitos y diarrea. Pueden producir enfermedad pulmonar intersticial, especialmente si se administran en la proximidad de quimioterapia.

3. Sorafenib, sunitinib y pazopanib

Están considerados genéricamente como antiangiogénicos orales. El **sorafenib** (v. fig. 59-18) bloquea las Raf cinasas que median la proliferación, diferenciación y transformación de ciertas células tumorales, y bloquea los receptores del VEGF (VEGFR2, VEGFR3), así como PDGFR-B, Flt3, c-Kit y p38-α, que poseen actividad tirosincinasa y están implicados en la neovascularización. El **sunitinib** inhibe también receptores PDGFR, VEGFR1, VEGRF2 y VEGFR3, c-Kit, Flt3, receptor del factor estimulante de colonias (CSFIR) y receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). El **pazopanib** inhibe receptores VEGFR, PDGFR y FGFR.

Se absorben por vía oral, y son metabolizados principalmente por CYP3A4 y algunos de sus metabolitos. La $t_{1/2}$ del sorafenib es de 25-50 h, las del sunitinib y su metabolito desetil son de 40-60 y 80-100 h, respectivamente, y la del pazopanib de 30 h. Sus principales indicaciones son: para el sorafenib, el cáncer de riñón y el carcinoma hepatocelular; para el sunitinib, el carcinoma renal y el sarcoma del estroma gastrointestinal que haya fracasado al imatinib, y para el pazopanib, el cáncer de riñón. Las reacciones adversas más comunes del sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) y erupciones exantemáticas, hipertensión arterial y alteraciones digestivas. El sunitinib, más tóxico, causa astenia, trastornos gastrointestinales, vitiligo, disgeusia, alteraciones de la función tiroidea, trombopenia y rara vez embolia pulmonar y trombopenia. El pazopanib causa trastornos digestivos variados, hipertensión y disgeusia.

4. Inhibidores de mTOR

De la **rapamicina** (sirolimus) derivan compuestos como **temsirolimus** y **everolimus**, que, a su conocida acción inmunosupresora (v. cap. 24), suman una específica acción antineoplásica que se debe a la inhibición de una proteincinasa serina/treonina llamada mTOR *(mammalian target of rapamycin)* dentro de la vía de señalización PI3 cinasa (fosfoinositol-3-cinasa). Esta vía responde a diversas señales que modulan el crecimiento, metabolismo y apoptosis de las células. Algunas células tumorales desarrollan mutaciones activadoras y amplificación de genes en la vía receptor-PI3K, perdiendo el control de su crecimiento. mTOR forma el complejo mTORC1 con la proteína FKBP12. La rapamicina y sus congéneres se fijan a FKBP12 e inhiben mTORC1. El temsirolimus afecta también la capacidad de la célula a resistir la hipoxia y promover angiogénesis.

El temsirolimus se convierte en el metabolito también activo sirolimus. Ambos productos son metabolizados por CYP3A4, por lo que pueden interactuar con fármacos que lo inducen o inhiben. Tras la administración i.v. de temsirolimus, las $t_{1/2}$ son 17 h para el temsirolimus y 73 para el sirolimus; la del everolimus es de 30 h. El temsirolimus está indicado en el carcinoma renal, en dosis de 25 mg/semana en infusión i.v. de 30-60 min, y en linfoma de células del manto en dosis de 175 mg/semana durante 3 semanas, seguidos de 75 mg/semana. El everolimus se puede dar por vía oral. Pueden producir exantemas maculopapulares, mucositis, fatiga y anemia. Ocasionalmente, hiperglucemia, infiltrados pulmonares con disnea y molestias urinarias.

5. Vemurafenib

Inhibe la serin-treonincinasa mutada BRAF V600E *(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1);* la mutación estimula la vía de la MAPK que promueve la proliferación celular. Está indicado en el tratamiento del melanoma que muestre esta mutación. Su toxicidad se manifiesta en la piel (desarrollo de cáncer de células escamosas cutáneas y keratoacantomas), artralgia, fatiga y alargamiento del espacio QT.

XI. Otros antineoplásicos

1. Hidroxiurea (hidroxicarbamida)

Es un análogo de la urea que posee la capacidad de inhibir selectivamente, mediante su grupo NOH, la ribonucleótido reductasa, que transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos.

La enzima posee dos unidades, B_1 y B_2; la B_2 es la unidad catalítica y es una proteína no hem que contiene Fe; es probable que la hidroxiurea interactúe fuertemente con el Fe, inactivando así su función. En el ciclo celular, la acción letal de la hidroxiurea es máxima durante la fase S, consiguiendo una sincronización de las células en la interfase G_1-S.

Se absorbe bien por vía oral y alcanza buenas concentraciones plasmáticas. Tiene una $t_{1/2}$ de unas 3 h. Penetra bien en el LCR y en el líquido ascítico. Se elimina principalmente por la orina, y se excreta casi en su totalidad en 24 h.

La toxicidad limitante de la hidroxiurea es la leucopenia que aparece en los 2-5 primeros días; más tardíamente puede ocasionar también anemia megaloblástica y trombopenia. Produce otras reacciones: alteraciones gastrointestinales, modificaciones dérmicas de diverso tipo, alopecia, estomatitis, manifestaciones neurológicas (somnolencia, cefalea y vértigo) y, a veces, modificaciones pasajeras de la función renal. Existe una toxicidad sinérgica entre hidroxiurea y radioterapia.

Se emplea como agente citorreductor, paliativo, en síndromes mieloproliferativos crónicos (fase estable de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitosis esencial). La dosis es de 80 mg/kg, en dosis única por vía oral cada 3 días, o de 20-30 mg/kg/día. La administración ha de mantenerse durante 6 semanas para valorar su eficacia; si el resultado es positivo, se debe continuar de modo indefinido.

2. L-asparraginasa

Es una enzima que hidroliza la asparragina en ácido aspártico y amoníaco. La L-asparragina es un aminoácido *no* esencial sintetizado por las células del organismo humano por transaminación del ácido L-aspártico; el grupo amino es aportado por la glutamina, siendo catalizada la reacción por la L-asparragina sintetasa. Esta enzima está ausente o es deficitaria en las células de la leucemia linfoblástica aguda, cuyo suministro del aminoácido depende críticamente de la absorción a partir del medio extracelular. La L-asparraginasa no penetra en las células tumorales, pero sí destruye la asparragina circulante e impide su ingreso en ellas, que así resultan incapaces de sintetizar proteínas y se detienen en fase G_1. La citotoxicidad del producto es proporcional a la inhibición de la síntesis proteica.

La L-asparraginasa se obtiene normalmente de *Escherichia coli,* aunque también son posibles otras fuentes, como *Erwinia carotavora,* cuyo producto exhibe ligeras diferencias biológicas. Tiene unos 140 kD y consta de cuatro subunidades, cada una de las cuales posee un centro activo.

Se administra por vía parenteral, casi siempre intramuscular, más cómoda y menos inmunogénica. Una dosis única de 6.000 U/m² procedente de *Escherichia coli* alcanza el máximo nivel plasmático en unas 24 h y luego desaparece del suero con una vida media de unas 30 h, hasta que al cabo de 10 días no se detecta ya la enzima. La derivada de *Erwinia* muestra una vida media inferior a 15 h y es indetectable en menos de 7 días. Con ambas, los niveles de asparragina empiezan a declinar pocos minutos tras la inyección y no se recobran hasta 7 días después.

Penetra con dificultad en el LCR, aunque muestra actividad antileucémica en ese espacio. La resistencia puede estar mediada por dos mecanismos: la sobreexpresión o transcripción reactiva de asparragina sintetasa, y la génesis de anticuerpos antiasparraginasa.

Está indicada en la inducción a la remisión de leucemias agudas linfoblásticas, en primera línea con prednisona, vincristina y acaso con antraciclinas, y en las recaídas con los mismos acompañantes o con citarabina. La dosis más habitual es de 200 U/kg (5.000 U/m²) cada día, durante 28 días consecutivos.

La toxicidad más frecuente (el 10-25% de los pacientes) es la hipersensibilidad, por lo común leve (urticaria y escalofríos), pero a veces como enfermedad del suero, con fiebre, artromialgia e incluso laringoespasmo e hipotensión. Puede ocasionar una mezcla de hemorragias y fenómenos trombóticos, por inhibición de la síntesis de fibrinógeno, factores de coagulación dependientes de vitamina K y antitrombina III. Esto cursa con cefalea y crisis, si bien también cabe una encefalopatía no vascular, sino por mera deprivación de asparragina. Se han descrito otros efectos adversos hepáticos (transaminasemia y esteatosis), digestivos (emesis y malabsorción), metabólicos (amoniemia) y pancreáticos (pancreatitis aguda hemorrágica y diabetes mellitus residual).

3. Anagrelida

Es una quinazolina que inhibe la formación de plaquetas de manera selectiva y dependiente de la dosis, sin afectar de forma significativa a la producción de otras células sanguíneas. Interfiere el proceso de hiperproliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea y centra su actividad en la fase tardía de maduración posmitótica. Inhibe específicamente el receptor c-mpl de la trombopoyetina (v. cap. 46), el principal agente humoral determinante de la maduración de megacariocitos y formación de plaquetas.

En ayunas se absorbe bien por vía oral, y es metabolizada en su totalidad por CYP1A2. Está indicada en la trombocitemia primaria; la dosis inicial es de 0,5 mg cada 12 h durante la primera semana y después se ajusta en función del recuento de plaquetas. Puede producir dolor de cabeza, palpitaciones, retención de líquidos, náuseas y diarrea; en ocasiones, produce anemia y erupciones cutáneas.

4. Agentes diferenciadores

La **tretinoína** es el ácido holo-*trans*-retinoico. Los ácidos retinoicos forman parte de los retinoides derivados de la vitamina A (v. cap. 58). El ácido retinoico interactúa con receptores nucleares específicos (RAR, clase II) asociados a genes cuya actividad regulan. La actividad del gen requiere la fijación del complejo «ácido retinoico-RAR» seguida de su dimerización con otro complejo receptor llamado RXR, que es el receptor del ácido 9-*cis*-retinoico. El complejo así formado desplaza a un factor represor de la diferenciación de las células promielocíticas, con lo cual las células avanzan en su proceso de diferenciación celular.

La tretinoína es un metabolito natural del ácido retinoico. Actúa sobre la lesión cromosómica responsable del desarrollo de la *leucemia promielocítica aguda* en un elevado número de pacientes; presentan una translocación cromosómica, t(15;17), que implica de manera específica al gen α del RAR en el cromosoma 17. En estas células leucémicas, las concentraciones fisiológicas de ácido retinoico no son suficientes para desplazar al represor. La aplicación de tretinoína restablece esta alteración, activa el programa de diferenciación y provoca la remisión de la leucemia. Esta remisión es, sin embargo, temporal.

Tras su absorción oral se obtienen niveles máximos en 1-4 h; se metaboliza totalmente y tiene una $t_{1/2}$ de 40 min. Sufre la inducción enzimática, por lo que sus niveles descienden de forma progresiva, coincidiendo, a menudo, con la recaída de la leucemia.

Se emplea en la leucemia promielocítica aguda, 45 mg/m²/día durante 30 días. Puede producir leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas: piel seca, exfoliación, erupciones y queilitis; cefaleas, ligeros aumentos de transaminasas y el «síndrome del ácido retinoico» (un 10-25% de los pacientes), que aparece entre los 2 días y las 3 semanas tras iniciar el tratamiento: fiebre, disnea intensa, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/

pleural e insuficiencia cardíaca; debe ser tratado con corticoides en cuanto aparece la disnea. Es muy teratógena. Se emplea también en el tratamiento del acné (v. cap. 72).

El **bexaroteno** es otro derivado retinoide que actúa sobre receptores RXR (en lugar de los RAR, como es el caso de la tretinoína). Inhibe el crecimiento de líneas celulares de origen hematopoyético y escamoso. Induce la apoptosis de linfocitos T cutáneos, razón por la que está indicado en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Se absorbe por vía oral, es metabolizado en el hígado por CYP3A4 y posterior glucuronidación. Su semivida terminal es de unas 7 h. La dosis recomendada es de 300 mg/m²/día. Las reacciones adversas más frecuentes son hiperlipidemia (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea, leucopenia, prurito, astenia y erupciones cutáneas; pero esta frecuencia depende, en buena parte, de la dosis administrada, que ha de ser muy bien controlada.

El **arsénico trióxido** es un derivado trivalente del arsénico que también induce remisión y consolidación de la leucemia promielocítica en adultos. Provoca la degradación de la proteína de fusión PML/RARa en las células promielocíticas anómalas, a través de la activación de los mecanismos de apoptosis celular. Para ello parece facilitar la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, como es el peróxido de hidrógeno.

El arsénico se almacena principalmente en el hígado, riñón, corazón, pulmón, pelo y uñas. Las formas trivalentes son metiladas y excretadas por el riñón. La $t_{1/2}$ es de 90 h.

Se administra por vía intravenosa; como inducción se inyecta una dosis fija de 0,15 mg/kg/día hasta obtener la remisión (máximo, 50 días). Para la consolidación se administra la misma dosis, 5 días cada semana durante 5 semanas.

Las dosis farmacológicas suelen ser bien toleradas, pero pueden causar hiperglucemia, aumento de enzimas hepáticas, fatiga, disestesias y cefalea. Es posible un cuadro pulmonar parecido al síndrome del ácido retinoico. Se asocia con prolongación del intervalo QT, con posibilidad de que aparezcan arritmias.

5. Miltefosina

La miltefosina [hexadecil, 2-(N-trimetilamino) etilfosfato] inhibe enzimas vinculadas a la producción de fosfolípidos y a la transducción de señales a través de membranas; entre ellas destacan la proteincinasa C, la fosfolipasa C y la fosfoinositidasa. Es activa en tumores humanos KB positivos. Su principal indicación es la lesión cutánea del cáncer de mama, con infiltración linfangítica superficial plana. La aplicación tópica diaria puede ir asociada al tratamiento sistémico con otros anticancerosos. Provoca irritación de la piel y mucosas. Si la aplicación se extiende a superficies amplias o ulceradas, se puede absorber en cantidad suficiente como para provocar trastornos gastrointestinales. Se recomienda realizar un estudio oftalmológico cada 6 meses.

6. Bortezomib

El bortezomib es un inhibidor del proteasoma, complejo enzimático con actividad quimotripsina que desempeña un papel fundamental en la degradación de las proteínas, en la regulación del ciclo celular y en la expresión de algunos genes. El proteasoma degrada las proteínas ubiquitinadas; de este modo regula su recambio y mantiene la homeostasis celular, ya que la proteólisis dirigida influye sobre múltiples cascadas intracelulares de señalización. Habitualmente, el NF-κB se encuentra unido a IκB en el citosol, evitando de ese modo su transferencia al núcleo y su fijación al ADN. En respuesta a diversos factores ambientales, IκB es ubiquitinado y degradado en el proteasoma, con lo que queda liberado el NF-κB para poder actuar en el núcleo. Allí activará la síntesis de diversas moléculas de adhesión celular, activará ciclinas y otros promotores de la proliferación y supervivencia celular.

El bortezomib se fija al núcleo 20S dentro del proteasoma 26S, en donde inhibe reversiblemente la actividad quimotripsínica. En consecuencia, inhibirá la proteólisis selectiva, destruyendo la homeostasis proteica, evitará la liberación y progresión de NF-κB y la activación nuclear, evitando o perturbando el crecimiento y proliferación celular, la angiogénesis, la adhesividad celular y la actividad metastatizante.

Se administra por vía intravenosa y tiene una $t_{1/2}$ de 5-15 h. Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2D6. Su única indicación es el mieloma múltiple. Sus reacciones adversas son frecuentes: trombopenia, fatiga, neuropatía periférica, neutropenia, anemia, náuseas y vómitos, diarrea, dolores de las piernas y deshidratación. La neuropatía periférica guarda relación con la dosis.

7. Talidomida y lenalidomida

Se estudian en el capítulo 24 por sus acciones inmunomoduladoras. Por la inhibición que producen sobre la señal del TNF-α, poseen eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple.

8. Modificadores de la respuesta biológica

8.1. Definición

Se denomina con este término al conjunto de compuestos que poseen la capacidad de modificar las interacciones entre un tumor y el organismo en que se aloja, de forma que se aprecia cierta ventaja terapéutica. La mayoría de los modificadores actuales fortalecen la respuesta del organismo frente al tumor; no obstante, van surgiendo sustancias capaces de interferir directamente en la regulación del crecimiento del tumor o de influir sobre el proceso de diferenciación.

El sustrato primario sobre el que actúan los modificadores de la respuesta biológica difiere del de los compuestos antineoplásicos estudiados antes, ya que estos suelen afectar directamente la síntesis del material nuclear, mientras que los modificadores actúan *upstream* sobre las células tumorales o incrementan las defensas del huésped.

En esta estrategia subyace la idea de que, junto con la realidad de la capacidad multiplicadora de una célula, coinciden en el fenómeno tumoral otros hechos que permiten su desarrollo, su implantación local y su diseminación. Es decir, no basta con que la célula posea potencialidad tumoral para generar un cáncer; es preciso que el organismo lo permita. En el grado en que un compuesto active o modifique los mecanismos por los que la célula tumoral pierde alguno de sus atributos distintivos (p. ej., acelerando su diferenciación) o los mecanismos por los que el organismo reconoce y reacciona contra dicha célula, o dificulta su estabilización o su penetración o su capacidad migratoria, se está comportando como un modificador de la respuesta biológica.

8.2. Interferones

Su naturaleza y sus propiedades se describen en los capítulos 22, 24 y 68. Entre sus múltiples acciones biológicas, además de actividad antivírica, muestran actividad antitumoral, inmunomoduladora y diferenciadora. Estas acciones son compartidas por los tres tipos de interferones naturales: α, β y γ, pero se desconoce la especificidad de cada uno en términos cuantitativos. Han alcanzado utilidad clínica el interferón α-2a y α-2b, el interferón β-1a y β-1b y el interferón γ-1b.

Resulta difícil concretar hasta qué punto la actividad antitumoral de los interferones se debe, sobre todo, a una acción anticelular directa o a una acción estimuladora de la diferenciación celular. Por una parte, pueden estimular la producción de células NK y la producción de linfocinas, aumentando la actividad inmunitaria frente al tumor, así como la expresión de algunos receptores cuya activación repercuta en una acción antitumoral (p. ej., receptores estrogénicos, antígenos HLA). Por otra, muestran una poderosa capacidad para interrumpir la proliferación, reduciendo, por ejemplo, la actividad de oncogenes (*c-myc* o *c-fos*), y para acelerar la diferenciación. Además, actúan sinérgicamente con otros inductores de la diferenciación y supresores del crecimiento, por lo que pueden servir como agentes complementarios de otros fármacos antitumorales.

Existen dos clases de **interferón α** recombinante clínicamente utilizables, que difieren en un aminoácido: el α-2a y el α-2b, según el tipo de gen obtenido de leucocitos humanos que se haya introducido en las cepas de *E. coli*. Con el interferón α-2a, las concentraciones máximas se obtienen a las 4 h de la administración intramuscular y a las 7 h de la subcutánea, y su semivida de eliminación es de 4-9 h. Con el interferón α-2b, la concentración máxima se alcanza 6-8 h después de la administración intramuscular o subcutánea, y su semivida de eliminación es de 6-7 h. Ambos se filtran en el glomérulo y sufren proteólisis durante la reabsorción tubular.

El interferón α-2a es recomendado por su máxima eficacia en el tratamiento de la tricoleucemia y, en menor grado, en el sarcoma de Kaposi en el sida; se utiliza también en el melanoma maligno, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, carcinoma de células renales y linfoma cutáneo de células T. Aparte, se utiliza también en hepatitis crónicas virales y en la trombocitemia esencial. El interferón α-2b es recomendado en el tratamiento de la tricoleucemia, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi en el sida, condilomas acuminados floridos y hepatitis crónicas virales, pero su uso se extiende a las mismas indicaciones del interferón α-2a. En los pacientes con leucemia mielógena crónica, puede inducir una conversión citogenética, pero la eficacia no alcanza a la del imatinib.

Se administran por vía subcutánea preferentemente, aunque pueden emplearse otras vías. Las dosis y pautas varían según las indicaciones para las que se destinen. Sus principales reacciones adversas son los síntomas de carácter gripal que aparecen 1-2 h después de su administración, alcanzan el máximo a las 4-8 h y duran unas 18 h, pero son bien controlables con analgésicos antipiréticos; pueden producir ligera leucopenia y trombopenia, somnolencia, parestesias, depresión, mareo y aumento de transaminasas hepáticas.

La indicación oficialmente aprobada del **interferón β** es la esclerosis múltiple. Se han descrito respuestas, más bien inconsistentes, en el sarcoma de Kaposi del sida, carcinoma de células renales, melanoma, linfoma cutáneo de células T y cáncer de pulmón microcítico. Por vía subcutánea su biodisponibilidad es del 50%, con un $t_{máx}$ entre minutos y horas. La variable dosificación y el espectro de toxicidad lo asemejan al interferón α.

El **interferón γ** se recomienda en infecciones asociadas con la enfermedad granulomatosa crónica, pero también se ha utilizado en el carcinoma de ovario y en el melanoma maligno. Se administra por vía parenteral. Por vía subcutánea, la biodisponibilidad es del 90%, $t_{máx}$ de 4-7 h y $t_{1/2}$ de 6 h por vía subcutánea, 3 h por vía intramuscular y 40 min por vía intravenosa. En el cáncer de ovario no tiene un lugar definido, pero se han usado dosis es de 20 millones de U/m², dos veces por semana durante 3-4 meses. La toxicidad es similar a la de los demás interferones.

8.3. Interleucina-2 (IL-2)

También llamada aldesleucina o proleucina, es una glucoproteína producida y liberada en el curso del proceso inmunológico por las células T *helper* estimuladas. Es un factor regulador de la maduración y replicación de las células T (v. cap. 24). La IL-2 recombinante difiere de la natural en dos aminoácidos, pero no existen entre ellas diferencias biológicas ni farmacológicas.

No se absorbe por vía oral; por vía intravenosa se distribuye por todo el organismo, incluido el LCR. Se metaboliza en el riñón con una $t_{1/2}$ de 30-90 min; se excreta por filtración glomerular y secreción renal.

Se usa con poca frecuencia en: carcinoma renal, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi del sida y linfomas no hodgkinianos. La dosis en el carcinoma renal es de 600.000 U/kg cada 8 h para un total de 14 dosis administradas en 5 días. Se repite la administración 9 días después.

La toxicidad merece mucha atención. Dosis altas lesionan el endotelio vascular y provocan abundante extravasación líquida junto con migración celular, lo que se manifiesta por arritmias, taponamiento pericárdico, insuficiencia renal, encefalopatía y hemorragia o perforación intestinal. El cuadro aparece muy precozmente, por lo que se recomienda iniciar la perfusión cerca de una UCI. A dosis bajas, la IL-2 provoca otros numerosos problemas menos graves: leucopenia, trombopenia, eosinofilia, linfocitosis y diversos cuadros de toxicidad gastrointestinal, dermatológica, hepática, neurológica o renal.

8.4. Ipilimumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que actúa frente al dominio extracelular del receptor CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocite antigen-4* o CD152), un receptor de membrana que ejerce un efecto regulador negativo en la segunda señal de la respuesta inmunológica de las células T ante el antígeno representado por la célula tumoral (fig. 59-19). El bloqueo de esta influencia negativa significa la liberación de las células T para que proliferen, permitiendo de este modo que se restablezca la acción inmunológica antitumor. Su aplicación ha sido aprobada para el tratamiento del melanoma metastásico, en principio en dosis de 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis, en infusión i.v. Produce reacciones adversas gastrointestinales de tipo inmune

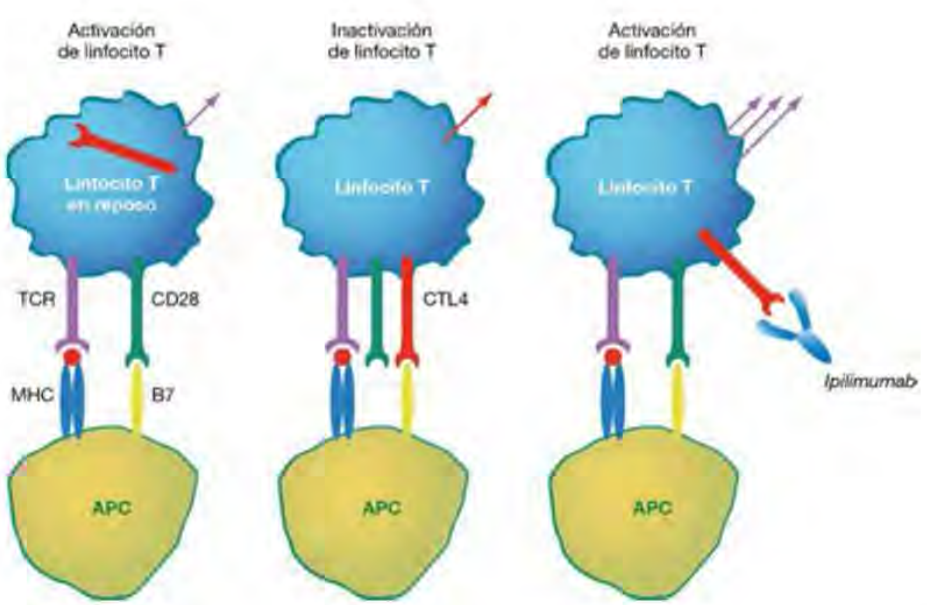


Figura 59-19 Mecanismo de acción del ipilimumab. La APC (célula presentadora de antígeno, por ejemplo la célula dendrítica) estimula al linfocito T por dos interacciones simultáneas: la activación del receptor T (TCR) mediante antígenos de histocompatibilidad (MHC) y la interacción entre los antígenos B7 y CD28. Como respuesta «moderadora», el linfocito T presenta otro antígeno (CTLA-4) que compite con el CD28 para refrenar su propia actividad. El ipilimumab bloquea el CTLA-4, manteniendo, por tanto, una respuesta celular intensa.

en forma de abundante gastroenterocolitis y complicaciones que requieren el tratamiento con esteroides.

8.5. Tasonermina

Es el TNF-α-1a que se comporta como inmunomodulador y citostático. En la práctica antineoplásica se propone su utilización como coadyuvante del melfalán en aplicación regional para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos de las extremidades. Incrementa la actividad citotóxica de monocitos y macrófagos. Se utiliza por vía intraarterial (3-4 mg). Sus reacciones adversas de carácter general pueden confundirse con las del melfalán; provoca fiebre y escalofríos, náuseas y vómitos, arritmias, toxicidad hepática, shock y trombopenia. Las de carácter local son reacciones cutáneas, pérdida de uñas, trombosis, edema o dolor en la extremidad.

BIBLIOGRAFÍA

Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. Clin Pharmacokinet 1986;11:223-35.

Beachy SH, Repasky EA. Using extracellular biomarkers therapeutics in cancer patients for monitoring efficacy of therapeutics in cancer patients: an update. Cancer Immunol Immunother 2008;.

Berthold F, Hero B. Neuroblastoma. Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. Drugs 2000;59:1261-77.

Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. Drugs 1994;47:223-58.

Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Bevacizumab: overview of the literature. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:567-80.

Budman DR. Vinorelbine: a third generation Vinca alkaloid. Cancer Invest 1997;15:475-90.

Buick RN. The cellular basis of cancer chemotherapy. In: Remers WE, editor. Antineoplastic agents. New York: John Wiley; 1984.

Chabner BA, Longo DL, editors. Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. 3th ed Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.

Chabner BA, Roberts TG, Timeline:. chemotherapy and the war on cancer. Nat Rev Cancer 2005;5:65-72.

Chen J, Stubbe J, Bleomycins:. towards better therapeutics. Nat Rev Cancer 2005;5:102-12.

Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med 2008;358:502-11.

Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin; a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. Drugs 2000;60:895-924.

Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:94-104.

De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Biologic therapy of cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1995.

Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/Mesna: a review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. Drugs 1991;42:428-67.

D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. Mol Cancer Ther 2010;9:2157-63.

Faulds D, Balfour JA, Chrisp P, Langtry HD. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. Drugs 1991;41:400-49.

Figgit DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. Drugs 2000;59:621-51.

Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. Pharmacol Rev 1990;42:155-99.

Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem. Drugs 1991;42:781-95.

Frezza M, Hindo S, Chen D, et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Curr Pharm Des 2010;16:1813-25.

Galano G, Caputo M, Tecce MF, Capasso A. Efficacy and tolerability of vinorelbine in the cancer therapy. Curr Drug Saf 2011;6:185-93.

Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: A primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. Pharmacol Ther 1987;32:89-106.

Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. Pharmacol Ther 1985;28:77-102.

Hudis CA, Trastuzumab:. mechanism of action and use in clinical practice. N Eng J Med 2007;357:39-51.

Jeter JM, Cranmer LD, Hersh EM. Ipilimumab pharmacotherapy in patients with metastatic melanoma. Clin Med Insights: Oncol 2012;6:275-86.

Kastan BM. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. Biochim Biophys Acta 1999;1424:R37-42.

Kelland L. Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues. Expert Opin Investigat Drugs 2007;16:1009-21.

Kelloff GJ, Hawk ET, Sigman CC, editors. Cancer chemoprevention. Totowa NJ: Humana Press; 2005.

Khosravi Shahi P, Fernandez Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. Cancer Invest 2008;26:104-8.

Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Eng J Med 2005;353:172-87.

Kraut L, Fauser AA. Anti-emetics for cancer chemotherapy-induced emesis. Potential of alternative delivery systems. Drugs 2001;61:1553-62.

Kurtz JE, Ray-Coquard I. PI3 kinase inhibitors in the clinic: an update. Anticancer Res 2012;32:2463-70.

Lee CR, Faulds D. . Altretamine. Drugs. 1995;49:932-53.

Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. Cancer 2004;101:2755-9.

Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E, et al. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. Eur J Cancer 2002;38(Supl 5): S19-27.

McGavin JK, Spencer CM. Gemtuzumab ozogamicin. Drugs 2001;61:1317-24.

Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. Clin Ther 2008;30:1426-47.

Moore EC, Hurlbert RB. The inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by hydroxyurea, guanazole and pyrazoloimidazole (IMPY). Pharmacol Ther 1985;27:167-96.

Njar VCO, Brodie AMH. Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. Drugs 1999;58:233-55.

Pinheiro JP, Boos J. The best way to use asparaginase in childhood acute lymphatic leukaemia—still to be defined? Br J Haematol 2004;125:117-27.

Rivera F, Vega-Villegas ME, López-Brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives. Anticancer Drugs 2008;19:99-113.

Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate. Clin Ther 2005;27:1343-82.

Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med 1995;332:1004-14.

Sedlacek HH. Kinase inhibitors in cancer therapy. A look ahead. Drugs 2000;59:435-76.

Senderowicz AM. Cyclin-dependent kinases as targets for cancer therapy. In: Giaccone G, Schilsky R, Sondel P, editors. Cancer chemotherapy and biological response modifiers, Annual 20. Amsterdam: Elsevier Science B.V; 2002.

Sharma A, Shah SR, Illum H, Dowell J, Vemurafenib:. targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and ist potential on other malignancies. Drugs 2012;. Epub 2012, Nov 2.

Sinha BK. Topoisomerase inhibitors. A review of their therapeutic potential in cancer. Drugs 1995;49:11-9.

Smith MA. Retinoids in cancer therapy. J Clin Oncol 1992;10:839-64.

Spencer CM, Goa KL. Amifostine. Drugs 1995;50:1001-31.

Sun W, Haller DG. Recent advances in the treatment of gastric cancer. Drugs 2001;61:1545-51.

Trinh VA, Hwu WJ. Ipilimumab in the treatment of melanoma. Expert Opin Biol Ther 2012;12:773-82.

Uziely B. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. J Clin Oncol 1995;13:1777-85.

Woodward EJ, Twelves C. Scheduling of taxanes: a review. Curr Clin Pharmacol 2010;5:226-31.

Página deliberadamente en blanco

Sección XI

Enfermedades infecciosas

60 Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos *945*

61 Antibióticos β-lactámicos *967*

62 Antibióticos aminoglucósidos *990*

63 Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas *1000*

64 Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos *1008*

65 Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos *1027*

66 Farmacología de las infecciones por micobacterias *1044*

67 Fármacos antifúngicos *1055*

68 Farmacología de las infecciones por virus, no VIH *1068*

69 Farmacología de las infecciones por virus, VIH *1083*

70 Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos *1104*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 60

Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos

A. Mediavilla, J. Flórez y J.M. García-Lobo

I. Estado actual de la farmacología antiinfecciosa

A diferencia de los fármacos hasta ahora estudiados con acción sobre las células del paciente, los antiinfecciosos actúan sobre células distintas de las del paciente, a las que se pretende eliminar. Es, por tanto, una acción eminentemente etiológica, cuyo objetivo es eliminar el organismo infectante sin lesionar las células infectadas. Afortunadamente, las diferencias biológicas entre ambos tipos de células son suficientes como para que esto, que es la base de la farmacología antiinfecciosa, sea posible.

La terapéutica auténticamente antiinfecciosa comienza con la síntesis de las sulfamidas (1936), hasta entonces basada en la acción de iones metálicos, tan nocivos para el agente infectante como para el organismo infectado. Con las sulfamidas se inicia un método de ataque específico contra la biología propia de la bacteria (v. cap. 65). Pero es con la aparición de la penicilina (1941) cuando surge la explosión de nuevos agentes antiinfecciosos (antibióticos), con una investigación que siguió dos caminos diferentes: *a)* aislamiento de nuevas moléculas, a partir de hongos, modificando los núcleos esenciales del producto original, y *b)* síntesis de nuevas moléculas, capaces de actuar contra los agentes patógenos, no solo bacterias, sino también hongos, virus y diversos parásitos. En el primer procedimiento, la síntesis química introduce numerosas variaciones en las moléculas, que modifican el espectro antibacteriano del antibiótico original de forma sustancial; el ejemplo más característico es el de penicilinas y cefalosporinas (v. cap. 61). Por esto, el término *antibiótico*, originalmente aplicado al compuesto antiinfeccioso producido por un microorganismo, ha perdido su significado restrictivo. Por el segundo procedimiento se consigue la producción de moléculas que muestran una eficacia específica (isoniazida y etambutol frente a las micobacterias; v. cap. 66), derivados imidazólicos frente a hongos (v. cap. 67) o antivíricos (v. caps. 68 y 69). En este largo proceso surgen nuevas familias, como es el caso de las oxazolidinonas (v. cap. 63), o ligeras variaciones en la estructura química de un grupo ya existente, que puede mejorar su eficacia en determinados casos de resistencias, como es el caso de los nuevos lipoglucopéptidos (v. cap. 63).

La actividad de un fármaco antiinfeccioso está definida por su *espectro antibacteriano, antivírico, antifúngico* o *antiparasitario*; es decir, el conjunto de agentes patógenos que resultan afectados por el antibiótico. En condiciones ideales, el fármaco deberá alcanzar en el paciente concentraciones eficaces sin causar toxicidad. Habitualmente, los antibióticos actúan sobre varios microorganismos, y, a su vez, numerosos microorganismos se ven afectados por varios antibióticos, lo que obliga a elegir para obtener el mejor beneficio/riesgo. De manera paralela al desarrollo de nuevos productos con potente actividad, adquiere mayor importancia el desarrollo de *resistencias*. Bajo la presión selectiva de los antibióticos se desarrollan gérmenes sobre los que, con frecuencia creciente, los antibióticos carecen de acción (v. más adelante), lo que obliga a valorar la sensibilidad del germen al antibiótico.

II. Principios generales de la acción antiinfecciosa

1. Actividad antiinfecciosa

Los agentes antimicrobianos pueden producir dos tipos de efectos:

a) *Bactericida:* producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Esto ocurre con β-lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.

b) *Bacteriostático:* inhiben el crecimiento y la replicación, aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de los microorganismos exige la colaboración del sistema inmunológico del paciente. Pertenecen a este grupo: tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

Que un fármaco sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por tanto, de su estructura, pero contribuyen otros factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria; por ejemplo, los β-lactámicos solo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las polimixinas son bactericidas en cualquier fase. El concepto de bactericida o bacteriostático no es absoluto, puesto que un antibiótico puede comportarse de una u otra forma en determinadas condiciones.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Es fundamental valorar la *relación entre farmacocinética y farmacodinamia*, es decir, la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada por el antibiótico en el lugar de la infección. De acuerdo con esto, se sugieren dos categorías de agentes antimicrobianos:

a) *Con acción dependiente de la concentración* (p. ej., aminoglucósidos o quinolonas). En ellos, la mayor actividad bactericida se obtiene en concentraciones superiores a la concentración mínima inhibidora (CMI) en el lugar de la infección. Si esta aumenta entre 0,25 y 64 veces por encima de la CMI, el efecto bactericida aumenta en la misma proporción. La relación entre la máxima concentración plasmática que alcance el antibiótico ($C_{máx}$) y la CMI para la bacteria responsable de la infección ($C_{máx}$/CMI) es el parámetro que mejor refleja la potencial respuesta al tratamiento. El efecto bactericida que produce este grupo de antibióticos presenta un bajo grado de saturabilidad, es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida.

b) *Con acción dependiente del tiempo* (p. ej., β-lactámicos, glucopéptidos). Su concentración en el lugar de la infección debe superar la CMI durante, al menos, la mitad del intervalo de administración. El efecto bactericida es saturable, es decir, concentraciones muy altas no aumentan la actividad antibacteriana. En este caso es el tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CMI (t > CMI) el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento.

Un mismo antibiótico puede mostrar actividad diferente frente a diversos microorganismos, e incluso su actividad puede ser distinta sobre el mismo microorganismo, pero en áreas geográficas distintas, lo que depende del grado de resistencias adquiridas en cada área. Por esto, conocer la actividad antibacteriana en casos concretos exige su cuantificación, que se logra con los métodos *in vitro*, como antibiograma y técnicas de dilución. Con estos métodos se define:

a) La CMI: menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.

b) La *concentración mínima bactericida* (CMB): menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.

c) El *punto de corte* de sensibilidad: concentración de antibiótico por debajo de la cual se considera sensible una determinada especie bacteriana.

Los valores obtenidos *in vivo* no se identifican necesariamente con los obtenidos *in vitro*, ya que el tamaño del inóculo, las condiciones de vida, la existencia de sustancias endógenas, etc., modifican la respuesta del germen al antibiótico. Sin embargo, la CMI y la CMB poseen un alto valor orientativo, clasificándose la sensibilidad de un germen frente a un antibiótico en función de sus respectivas CMI. El objetivo primario del tratamiento es conseguir una concentración tisular de antibiótico que supere las CMI; esto no es siempre posible por varias causas: *a)* dificultad para el acceso del antibiótico al sitio de la infección (necrosis, presencia de exudado, etc.); *b)* porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta, y *c)* porque el índice terapéutico, o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI, sea muy pequeño.

Desde un punto de vista clínico, una cepa bacteriana es *sensible* a un antibiótico cuando las infecciones causadas por ella y tratadas con las dosis habituales del antibiótico responden de forma satisfactoria. Son *resistentes* las cepas en las que es improbable un buen resultado terapéutico con las dosis máximas. Y son *moderadamente sensibles* las cepas bacterianas que, con un incremento de la dosis habitual, se puede conseguir su eliminación. El ejemplo de mayor interés terapéutico actualmente es *Streptococcus pneumoniae* y su sensibilidad a la penicilina (v. cap. 61).

También es preciso considerar el factor *tiempo*, o duración del contacto del antibiótico con el germen. Para ello, además de la accesibilidad del antibiótico al órgano o tejido en el que se asienta la infección, se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas que establecen las constantes de distribución y, sobre todo, de eliminación, que condicionan el ritmo de administración.

Hoy sabemos que la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado aun después de que el antibiótico sea indetectable en el sitio de la infección. Este efecto persistente, denominado **efecto postantibiótico** (PAE), se observó poco tiempo después de la introducción de la penicilina en terapéutica, al comprobar que estafilococos expuestos a penicilina G durante 20 min y transferidos después a un medio libre de antibiótico no recuperaban el crecimiento normal hasta pasadas 1-3 h. Este hecho ha sido demostrado posteriormente para otros antibióticos y diferentes especies bacterianas, constituyendo la base para la administración de antibióticos de $t_{1/2}$ de eliminación corta, a intervalos de 12 o 24 h. El PAE parece ser mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

La duración del PAE se ha relacionado, como ocurre con la actividad antibacteriana, con la concentración que un determinado antibiótico alcanza en el lugar de la infección; aminoglucósidos y fluoroquinolonas son buenos ejemplos de agentes con marcada actividad bactericida y PAE dependientes de la concentración, pero también el tiempo durante el cual el microorganismo está expuesto a la acción del antibiótico parece que es importante. De hecho, en mutantes de *E. coli* deficientes en bombas de eflujo (salida), se ha demostrado mayor duración del PAE. En la actualidad, la mayor parte de los investigadores considera que ambos parámetros, *concentración de antibiótico y tiempo de exposición*, influyen de forma similar en el PAE.

Asimismo, se ha sugerido que cuando se administran asociaciones de antibióticos, el PAE resultante podría ser la suma del producido por cada uno de los antibióticos por separado y que las bacterias previamente tratadas con concentraciones suprainhibidoras de antibióticos, mientras se encuentran en la fase de PAE, son muy sensibles a concentraciones subinhibidoras (sub-MIC) de agentes antibacterianos.

La duración del PAE *in vivo* puede ser modificada por varios factores: tamaño del inóculo, pH, tiempo de exposición al antibiótico, concentración de antibiótico alcanzada en el sitio de la infección, medio en el que se encuentra el antibiótico, etc. El mecanismo por el que se produce no se conoce bien en la actualidad, aunque en el caso de la eritromicina, las tetraciclinas o el cloranfenicol, se ha sugerido que podría reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular. En el caso de los β-lactámicos que se unen a proteínas, muchas de las cuales son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana, el PAE podría reflejar el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas. En la tabla 60-1 se indican algunos antibióticos y sus correspondientes PAE sobre diferentes especies bacterianas.

2. Mecanismo de acción

En los capítulos siguientes se detallan los mecanismos bioquímicos por los que los antibióticos alteran la biología de los microorganismos. Se pueden resumir en los siguientes:

Tabla 60-1 Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

Antibiótico	Estafilococos	*S. pneumoniae*	*E. faecalis*	*S. pyogenes*	*P. aeruginosa*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*E. cloacae*
1. Inhibidores de la síntesis de la pared								
Aztreonam	–	–	–	–	+	–	+	–
Cefalosporinas	+/+ +	++			+/+ +	0/+	+/+ +	+/+ +
Glucopéptidos	++	–	++	–	–	–	–	–
Imipenem	+++	+++			+++	+++	++/+ ++	+++
Penicilinas	++/+ ++	++/+ ++	+/+ +	++	–	–	–	–
2. Inhibidores de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos								
Aminoglucósidos	++/+ ++	–	–		+++	+++	++	++
Fluoroquinolonas	++/+ ++	–	+/+ +	–	+++	+++	+++	++/+ ++
Macrólidos	+++	+++	–	+++	–	–	–	–
Rifampicina	+++	–	–	–	+++	++/+ ++	++/+ ++	–
Sulfamidas	++	–	–	–	–/+	–	–/+	–
Tetraciclinas	++	–	++	–	++/+ ++	–	–	–
Trimetoprima	++	–	–	–	–/+	–	–/+	–

–: <0,5 h; +: 0,5-1,5 h; ++: 1,5-3,0 h; ++ + : >3 h.
Modificado de Zhanel y Craig, 1994.

a) Inhibición de la síntesis de la pared celular en fases diversas: β-lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina, bacitracina (v. fig. 61-5).
b) Alteración de la membrana citoplásmica, lo que conduce a cambios en la permeabilidad y a la lisis celular: polimixinas, anfotericina B y nistatina.
c) Inhibición de la síntesis de proteínas, por actuar sobre ribosomas; en la iniciación (subunidad 30 S): tetraciclinas; en la elongación (subunidad 50 S): cloranfenicol, eritromicina y lincosaminas; en ambas, con muerte bacteriana: aminoglucósidos (v. fig. 62-2).
d) Interferencia en la síntesis y/o el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifampicina (ARN-polimerasa dependiente de ADN), quinolonas (ADN-girasas), metronidazol y antivíricos.
e) Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico: sulfamidas, sulfonas, pirimetamina y trimetoprima (v. cap. 65).

3. Resistencia bacteriana

Algunas bacterias son insensibles al efecto de determinados antibióticos. Esto se explica por la inexistencia de los sitios de acción (receptores o dianas) o por la imposibilidad del antibiótico para acceder a ellos. Esta situación se denomina *resistencia natural*. En cambio, otras especies son inicialmente susceptibles al antibiótico, pero, por diferentes razones, se aíslan variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico. En este caso se habla de *resistencia adquirida*.

La resistencia adquirida se detectó al poco tiempo de iniciarse el empleo de las sulfamidas y los antibióticos. Su aparición es consecuencia de la capacidad de las bacterias, como todos los seres vivos, de evolucionar y adaptarse al medio en que habitan. La aparición de cepas resistentes puede ocurrir localmente en una determinada especie y en una situación geográfica. Sin embargo, la capacidad bacteriana para compartir su información genética acaba diseminando la resistencia a otros géneros, y la movilidad actual de la población se encarga de diseminar por el planeta las cepas resistentes.

Actualmente, la incidencia de cepas resistentes en algunas especies bacterianas es tan alta que frecuentemente conlleva graves problemas terapéuticos. Los datos sobre resistencias, variables en los diferentes países e incluso en diferentes zonas de un mismo país, son alarmantes y motivo de preocupación para las autoridades sanitarias.

Hay pocas dudas de que la principal causa de este problema ha sido el abuso y mala utilización de los antibióticos en la práctica médica y en otros sectores, como la ganadería, en donde los antibióticos se han usado como aditivo en los piensos. Datos publicados indican que más de un 50% de los antibióticos usados en medicina y más del 80% de los usados en veterinaria son, al menos, cuestionables.

3.1. Origen de la resistencia

Una mutación que confiere resistencia implica necesariamente un cambio genético en la bacteria. Se denomina *gen de resistencia* a aquel que posee la nueva capacidad de conferir resistencia a un antibiótico en la bacteria que lo posee. Su aparición puede explicarse por dos mecanismos:

a) *Mutación* de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para una acetilasa

puede producir por mutación una proteína con especificidad alterada que es capaz de acetilar el cloranfenicol. La bacteria que posee ese gen mutado será resistente al cloranfenicol.

b) Otro posible origen de los genes de resistencia a antibióticos son las propias *bacterias productoras de antibióticos.* No se debe olvidar que antibióticos como la estreptomicina son producidos por bacterias del género *Streptomyces* que se encuentran normalmente en el suelo y son naturalmente resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomicetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia, lo que les ha permitido sobrevivir en presencia de antibióticos naturales, de ahí que los genes de resistencia puedan diseminarse a cualquier otra bacteria.

La *mutación* y la *movilidad de la información genética* en bacterias son mecanismos clave en la *aparición y diseminación* de la resistencia a antibióticos.

Las mutaciones son cambios en la secuencia de nucleótidos que ocurren naturalmente por fallos de las polimerasas o por efecto de agentes, como mutágenos químicos o la luz ultravioleta a la que las bacterias están frecuentemente expuestas. Un cambio en el ADN puede producir una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína y, en consecuencia, modificar su actividad. Las mutaciones pueden ocurrir en regiones no codificantes, sino reguladoras, como los promotores, que promueven y regulan la transcripción de los genes. Estas mutaciones pueden producir la síntesis de una cantidad inusualmente alta o baja de una enzima, lo que también puede resultar en un fenotipo de resistencia.

Se acepta que las mutaciones ocurren al azar sin ser favorecidas por la existencia de un antibiótico. El papel del antibiótico es seleccionar las mutaciones al constituir una fuerza selectiva que solo favorece a los mutantes resistentes al antibiótico. Por lo tanto, en sentido estricto, el uso de los antibióticos no ha determinado la aparición de mutantes resistentes, sino que *los ha seleccionado* y ha producido su éxito evolutivo.

En algunos casos, una sola mutación es suficiente para la aparición del fenotipo resistente de alto nivel, como es el caso de la resistencia ribosómica a la estreptomicina; en otros casos, la aparición del fenotipo resistente requiere la aparición de mutaciones sucesivas, como ocurre con la resistencia a las nuevas penicilinas, por acumulación de mutaciones en un gen de resistencia inicial o en una serie de genes diferentes. Un mecanismo habitual es que los genes de resistencia más primitivos sirvan de sustrato para la aparición por mutación de nuevos genes que confieren resistencia a nuevos antibióticos desarrollados a partir del antibiótico original. Esto es particularmente notable en el caso de las β-lactamasas (v. cap. 61).

En ocasiones puede observarse un tipo de resistencia fenotípica, ligada o no a cambios genéticos. Esto da lugar, por ejemplo, a un tipo de bacterias llamadas persistentes. La característica principal de estas variantes resistentes es que son transitorias. Cuando una bacteria persistente se recupera y crece en ausencia de antibióticos, recupera su susceptibilidad. Se trata de cambios fenotípicos adaptativos, aunque puedan existir genes que intervienen en este proceso.

3.2. Movilidad de los genes de resistencia

Pensemos que los genes de resistencia a antibióticos originalmente se encuentran localizados en el cromosoma bacteriano. Esto continúa siendo cierto para determinados genes de resistencia, como es el caso de la resistencia a rifampicina, y para todos los antibióticos en especies como *Mycobacterium tuberculosis.* Sin embargo, una característica habitual de muchos genes de resistencia es su localización en elementos extracromosómicos autónomos que se denominan *plásmidos,* y específicamente plásmidos R. Los plásmidos tienen la capacidad de transferirse de una bacteria a otra por *conjugación bacteriana.* La conjugación es posible entre bacterias de diferentes géneros e incluso de diferente carácter Gram (conjugación inter-Gram). Los plásmidos son un mecanismo general de transferencia genética cuya existencia se demostró en bacterias de la era preantibiótica, que los albergaban tan frecuentemente como las bacterias actuales. Por lo tanto, los plásmidos han servido simplemente de vehículo para la diseminación de los genes de resistencia.

Es importante determinar cómo los genes de resistencia han «desembarcado» en plásmidos desde su posición cromosómica original. El principal mecanismo para esto lo han proporcionado los *trasposones* o elementos trasponibles. Un trasposón es un elemento genético presente en la mayoría de las bacterias (si no en todas), capaz de moverse de una posición a otra del cromosoma o de un cromosoma a un plásmido dentro de una misma bacteria. Los trasposones inicialmente no poseen genes de resistencia, pero no es difícil explicar la incorporación de uno o varios genes de resistencia en un trasposón. En las bacterias actuales encontramos trasposones que contienen uno o varios genes de resistencia, en innumerables combinaciones, tanto en plásmidos como en el cromosoma.

Otro tipo de elemento genético que se asocia frecuentemente a los genes de resistencia son los *integrones.* Se denomina integrón a un elemento genético especializado en la asociación de genes de resistencia en una especie de operón que optimiza su expresión y, por tanto, la de la resistencia a antibióticos. Los integrones de resistencia en enterobacterias pueden contener hasta 8-10 genes de resistencia organizados en un solo integrón.

Los diferentes elementos que hemos descrito a menudo se asocian para formar elementos complejos que combinan las propiedades de los módulos que los componen. Así encontramos trasposones conjugativos, elementos conjugativos integrativos, etc.

3.3. Mecanismos generales de resistencia a antibióticos

El número de genes de resistencia a antibióticos identificados hasta la fecha es inmenso, pero los mecanismos por los que se produce se pueden agrupar en unos pocos:

a) *Bloqueo del transporte del antibiótico.* En la fosfomicina, la pérdida del sistema de transporte del glicerol-fosfato impide alcanzar el interior de la bacteria.

b) *Modificación enzimática del antibiótico.* Es el más frecuente: ocurre en los β-lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol etc.

c) *Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo.* Por ejemplo, las tetraciclinas se expulsan de forma activa del interior de las bacterias resistentes.

d) *Modificación de la diana o sitio de acción del antibiótico.* La metilación del ARN23S en una posición específica confiere resistencia a los macrólidos al impedir su fijación al ribosoma y, por tanto, su efecto. Entre los β-lactámicos, la modificación de las proteínas fijadoras de proteínas (PBP) es causa de resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae.*

e) *Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibidor* (bypass). La resistencia a trimetoprima se consigue produciendo una dihidrofolato reductasa nueva que deja sin efecto la inhibición de la dihidrofolato reductasa normalmente inducida por la bacteria.

Puede ocurrir que un mismo gen confiera resistencia a varios antibióticos del mismo grupo (un gen *bla* produce una β-lactamasa que inactiva varios antibióticos β-lactámicos) o a varios antibióticos diferentes (genes mar que producen resistencia a varios antibióticos por alteración del transporte). En

estos casos hablamos de resistencias cruzadas. No hay que confundir esta situación con otra en que se observa resistencia a varios antibióticos por acumulación de varios genes de resistencia diferentes. En estos casos hablamos de resistencia múltiple o multirresistencia. Tampoco es extraño que en una misma bacteria concurran simultáneamente dos mecanismos diferentes de resistencia al mismo antibiótico produciendo CMI muy elevadas. La resistencia a fosfomicina se consigue por bloqueo del transporte o por inactivación del antibiótico. En ambos casos, la CMI de las cepas resistentes es del orden de 0,1 mg/mL. Cuando en una bacteria concurren los dos mecanismos de resistencia a fosfomicina, la CMI puede ser mayor de 5 mg/mL.

3.4. Identificación de los mecanismos de resistencia

Las determinaciones de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos se pueden complementar con determinaciones genéticas destinadas a identificar los genes responsables de la resistencia. Esta estrategia mejora las pruebas de susceptibilidad y nos permite elegir el mejor tratamiento para cada caso. Simultáneamente, nos informa de la epidemiología de los genes de resistencia, nos alerta de la aparición de brotes, etc.

3.5. Soluciones al problema de la resistencia

La resistencia bacteriana, como sabemos, constituye un problema sanitario muy grave. No es extraño aislar cepas resistentes a todos los antibióticos utilizados y, especialmente, en los pacientes más graves (UCI). Durante las últimas décadas se desarrollaron nuevos antibióticos con actividad antibacteriana ampliada, a lo que las bacterias han respondido generando nuevas versiones de genes de resistencia. Si se tiene en cuenta que el problema de la resistencia es el resultado de la capacidad innata de las bacterias de adaptarse al medio, esto no debería extrañarnos y, además, permite predecir que, por muy ingeniosos que seamos diseñando nuevos antibióticos, existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia sugirió el diseño de fármacos que inhibiesen esos mecanismos (p. ej., inhibidores de enzimas: β-lactamasa). Las bacterias evolucionaron produciendo nuevas enzimas inactivantes que no eran inactivadas por los inhibidores. Sin embargo, el aumento de la resistencia a antibióticos no se ha acompañado del desarrollo de antibióticos nuevos, lo que ha generado una situación de emergencia contra la que solo se puede luchar tratando de evitar nuevas resistencias, utilizando adecuadamente los antibióticos (dosis y duración de tratamiento correctos), evitando el uso innecesario especialmente de antibióticos de amplio espectro y desarrollando nuevas estrategias en terapéutica antiinfecciosa.

Entre estas estrategias de lucha contra las resistencias se están investigando productos que actúan inhibiendo los mecanismos de patogenicidad bacterianos; no matan ni inhiben el crecimiento bacteriano, sino que, al bloquear mecanismos de patogenicidad básicos, la bacteria deja de ser patógena y puede ser controlada por los mecanismos de defensa del huésped. Podrían considerarse como una tercera categoría de agentes, a los que podíamos llamar *agentes antivirulencia*.

Además, entre las nuevas sustancias en investigación se encuentran: *a)* derivados de plantas, como *flavonas*, con acción lítica sobre la membrana citoplasmática bacteriana, e inhibidores de la formación de *biofilm*, demostrada, por ejemplo, en *Staphylococcus aureus*; *b)* iones metálicos (de plata especialmente) y nanopartículas; *c)* enzimas líticos de bacteriófagos, capaces de inhibir bacterias resistentes a otros antibióticos, y *d)* uso de probióticos (según la OMS, microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, son favorables para la salud). Teniendo en cuenta que la flora bacteriana de nuestro organismo puede estar alterada en determinados procesos infecciosos y que los propios antibióticos la modifican, el uso de probióticos ha demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de algunos cuadros infecciosos (diarreas, gingivitis, vaginosis, dermatitis, etc.).

Más recientemente se han desarrollado compuestos dirigidos a inactivar sistemas de secreción de proteínas tipo III y IV (enterobacterias, *Brucella*, *Legionella* y *Helicobacter*), sistemas que bloquean el comportamiento social de las bacterias (*Pseudomonas* y *Vibrio*), etc. Se están descubriendo otras dianas a las que dirigir nuevos agentes, en parte con la ayuda de la genómica comparativa; sin embargo, no están dando lugar a nuevos fármacos con la rapidez esperada.

4. Selección del antibiótico

El aumento progresivo en el número de antibióticos disponibles dificulta el conocimiento detallado de su actividad antibacteriana, características farmacocinéticas, toxicidad, etc. No es de extrañar, por tanto, que se utilicen incorrectamente y que, como consecuencia, disminuya su eficacia terapéutica, se favorezca la aparición de resistencias bacterianas, aumente la incidencia de reacciones adversas, sobre todo las sobreinfecciones, y se incremente el coste de los tratamientos, al utilizar, de forma muchas veces innecesaria y al amparo de una intensa promoción, los antibióticos más recientes.

Antes de iniciar el tratamiento con antibióticos es necesario asegurar la etiología de la fiebre, ya que esta no es necesariamente signo de infección, y su etiología puede no requerir el tratamiento con antibióticos específicos (p. ej., infecciones víricas o algunas bacterianas, que son autolimitadas). Una vez confirmada, se debe investigar el microorganismo responsable por los datos clínicos y, siempre que sea posible, por estudios bacteriológicos. En las infecciones graves, establecida la etiología más probable y a la espera de los resultados microbiológicos, se iniciará el tratamiento empírico con el antibiótico más eficaz y menos tóxico, valorando la posibilidad de utilizar una asociación de antibióticos cuando se considere necesario (v. apartado VII). Ante los resultados del estudio bacteriológico se reevaluará el tratamiento, teniendo en cuenta que su cambio solo debe realizarse cuando la evolución clínica del paciente no sea favorable.

Una vez identificado el germen, se valorará el grado de sensibilidad a los diferentes antibióticos, dando preferencia a los bactericidas y de espectro reducido, siempre que sea posible, teniendo en cuenta su toxicidad y el precio del preparado.

Es importante señalar que en muchos casos es imposible identificar el microorganismo responsable de la infección antes de iniciar el tratamiento; por ello, este se establecerá de forma empírica, considerando la probabilidad para el tipo de infección y paciente del que se trate. En relación con el paciente, es imprescindible considerar los aspectos que a continuación se detallan.

4.1. Sitio de la infección

Es el factor más importante que debe tenerse en cuenta, ya que condiciona no solo el fármaco indicado, sino también la dosis y la vía de administración. El objetivo es conseguir que la concentración del antibiótico, en el sitio de la infección, alcance como mínimo la CMI adecuada para el germen infectante, lo que depende de varios factores (v. caps. 4 y 5); de todos ellos, los más importantes son la irrigación del tejido, la capacidad de difusión del fármaco en función de su liposolubilidad, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, su grado de ionización, la inactivación debida a la presencia de pus o fibrina, y la presencia de algún cuerpo extraño. La mala vascularización es la causa principal de fracaso terapéutico en la endocarditis por la presencia de vegetaciones, en las infecciones osteoarticulares y en las de tejidos desvitalizados. La mala penetración por la barrera hematoencefálica (BHE) impide la utilización de muchos antibióticos, en principio activos, sobre la bacteria responsable. Esto ocurre con los β-lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, vancomicina y anfotericina B (v. caps. correspondientes), pero la existencia de inflamación

meníngea favorece el paso al LCR de algunos (p. ej., penicilina G y cefalosporinas de tercera generación), mientras que con otros es necesario recurrir a la administración intratecal o intraventricular (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina). Atraviesan bien la BHE el cloranfenicol, sulfamidas, isoniazida, rifampicina y cotrimoxazol. La penetración de la BHE es más fácil en el recién nacido.

En otras ocasiones, como ocurre en las infecciones urinarias, la concentración de ciertos antibióticos en el lugar de la infección puede ser muy superior a la alcanzada en plasma y en tejidos, por lo que pueden ser suficientes dosis mucho más bajas, y, por tanto, menos tóxicas, que las requeridas para el tratamiento de infecciones, por la misma bacteria, en otra localización (p. ej., el caso de los aminoglucósidos).

La necesidad de alcanzar una concentración bactericida en el sitio de la infección y la existencia de bacterias muy resistentes a una amplia gama de antibióticos han hecho necesaria la *administración de antibióticos por vía inhalatoria* en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Con este método se alcanzan concentraciones suficientes en el sitio de la infección, evitando los efectos adversos asociados a concentraciones plasmáticas y titulares elevadas.

El tratamiento de la neumonía nosocomial por bacterias multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii*) y la fibrosis quística constituyen, en la actualidad, el mejor ejemplo de esta nueva forma de tratamiento. Se dispone de datos suficientes que demuestran la buena respuesta obtenida tras la administración de aminoglucósidos y colistina en forma de aerosoles o por vía endotraqueal (v. cap. 62). Aunque las dosis necesarias no están totalmente establecidas, se han obtenido resultados favorables con dosis de 300 mg/12 h de gentamicina o tobramicina y de 1-6 mU diarias (divididas en tres o cuatro dosis) de colistina (1 mg = 10.000 U). En general, el tratamiento por vía inhalatoria se acompaña de tratamiento sistémico con diferentes antibacterianos.

4.2. Edad

La edad influye de varias maneras: modificando las características farmacocinéticas del producto o variando la sensibilidad del paciente frente a determinados efectos adversos del antibiótico.

La función renal varía con la edad (v. cap. 4): está disminuida en el prematuro y el recién nacido, se normaliza entre los 2 y los 12 meses, y vuelve a disminuir a medida que el organismo envejece (v. cap. 8); es preciso recordar que el aclaramiento de creatinina puede estar reducido en el anciano aun cuando el nitrógeno ureico o la creatinina sérica sean normales, o incluso esté disminuida, como consecuencia de la pérdida de masa muscular; de ahí que en el anciano se deban vigilar los efectos adversos dependientes de la concentración: alteraciones neurológicas (convulsiones) que pueden ser provocadas por concentraciones altas de β-lactámicos, la neutropenia de las penicilinas o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Hay que considerar también la escasa capacidad metabólica del recién nacido. Como ejemplo, el menor metabolismo del cloranfenicol administrado a dosis habituales puede desencadenar el síndrome del niño gris (v. caps. 8 y 64). En el recién nacido, las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina en su fijación a la albúmina, desplazarla y provocar hiperbilirrubinemia capaz de ocasionar ictericia nuclear (v. caps. 8 y 65). Las tetraciclinas, debido a su avidez por el tejido óseo y dentario en formación, pueden perturbar el desarrollo y el crecimiento de estas estructuras de modo irreversible; por ello, se deben evitar durante el embarazo, ya que pasan la placenta, y en los niños, hasta que se completa el desarrollo óseo (v. caps. 8 y 64).

La capacidad metabólica del hígado puede estar disminuida en el anciano, aun cuando no se objetive lesión alguna; se sabe, por ejemplo, que la hepatotoxicidad de la isoniazida aumenta con la edad.

Finalmente, la edad puede contribuir a que haya variaciones en la secreción ácida del estómago, condicionando así la absorción de los antibióticos que pueden ser inactivados en un pH ácido. Se sabe que la acidez gástrica es menor en los niños menores de 3 años y que la frecuencia de aclorhidria se eleva a partir de los 40 años; por lo tanto, y puesto que la penicilina, por ejemplo, es inactivada a pH ácido, la absorción de este antibiótico y de otros β-lactámicos por vía oral puede estar aumentada en los niños pequeños y en una proporción elevada de ancianos.

4.3. Embarazo y lactancia

Todos los antimicrobianos atraviesan la barrera placentaria en grado diverso, por lo que se debe valorar su posible acción sobre el feto. En la tabla 60-2 se resumen los principales efectos observados y podemos apreciar el alto grado de incertidumbre que existe en muchas ocasiones, ya que los efectos observados en animales no son transferibles de modo lineal a la especie humana (v. cap. 8), y los datos en mujeres solo pueden obtenerse tras la utilización justificada de los diferentes antibióticos.

Con escasas excepciones, β-lactámicos, macrólidos y fosfomicina se consideran de elección en el tratamiento de infecciones durante el embarazo. El metronidazol y la ticarcilina son teratógenos en animales, por lo que es mejor evitarlos; no se conoce la potencialidad teratógena de la rifampicina y la trimetoprima. Ya se ha indicado la acción tóxica de las tetraciclinas sobre los dientes y huesos del feto; a ello se suma la hepatotoxicidad que pueden provocar en embarazadas, sobre todo si existe insuficiencia renal previa. Teóricamente, los aminoglucósidos pueden llegar a lesionar la función auditiva fetal, pero esto solo se ha comprobado en el caso de la tuberculosis que requiere tratamiento muy prolongado. En esta última patología hay datos suficientes que indican que todos los fármacos de primera línea (rifampicina, etambutol, isoniazida y pirazinamida) presentan un alto índice de seguridad (v. cap. 66).

Además de los potenciales efectos sobre el feto, algunos parámetros farmacocinéticos están también alterados en el embarazo: cambios en la absorción oral por aumento del pH gástrico, mayor V_d, menor unión a proteínas plasmáticas, y aumento en el metabolismo y el aclaramiento renal de los antibióticos (v. cap. 8). Estos cambios obligan a un aumento considerable de las dosis de la mayoría de antibióticos para lograr un efecto terapéutico favorable.

Aunque todos los antimicrobianos pasan a la leche, la mayoría se encuentra en concentraciones inferiores a las del plasma materno. Puesto que el pH de la leche es más ácido que el del plasma, se concentrarán más los fármacos que se ionicen como bases, lo que ocurre con la eritromicina, el metronidazol, el cotrimoxazol, la lincomicina y la isoniazida. Pero, aunque su concentración sea baja, se debe evitar la presencia en la leche de sulfamidas y ácido nalidíxico por el riesgo de producir hemólisis en lactantes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) (v. cap. 7), de cloranfenicol en las primeras semanas del lactante y de metronidazol por el peligro de toxicidad neurológica. Las tetraciclinas presentes en la leche materna se absorben con dificultad, por formar quelatos con el Ca^{2+}.

4.4. Función renal

El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de los antibióticos depende del grado en que estos son excretados en forma activa por el riñón, sea por filtración, por secreción o por ambos mecanismos. El hecho de no tener en cuenta la reserva funcional renal del paciente ha sido y es origen de numerosas complicaciones asociadas a elevadas concentraciones de antibióticos; con ello no se pretende desaconsejar la utilización de un antibiótico si está

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a]

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo[b]
Antibacterianos		
Ácido nalidíxico	Desconocida. En animales inmaduros produce artropatía. En recién nacidos, aumento de presión intracraneal	C
Aminoglucósidos	Dosis altas pueden producir ototoxicidad	D
Azitromicina	Ninguna conocida	B
Aztreonam	Ninguna conocida	B
Cefalosporinas	Ninguna conocida	B
Claritromicina	Toxicidad en animales	C
Clindamicina	No se conoce	B
Cloranfenicol	Desconocida. En el niño, «síndrome gris»	C
Cotrimoxazol	Véase trimetoprima y sulfamidas	
Dapsona	No se conoce; carcinógena en ratas y ratones; reacciones hemolíticas en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Doripenem	Ninguna conocida	B
Eritromicina	No se conoce	B
Espectinomicina	No se conoce	B
Fosfomicina	Ninguna conocida	B
Fluoroquinolonas	Artropatía en animales	C
Imipenem-cilastatina	Tóxico en algunos animales embarazados	C
Linezolid	No bien conocidos	C
Meropenem, doripenem, ertapenem	Ninguna conocida	B
Metenamina	No se conoce	C
Metronidazol	Ninguna conocida	B
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica en recién nacidos con déficit de G-6-PD	B
Norfloxacino	Artropatía en animales inmaduros	C
Penicilinas	Ninguna conocida	B
Penicilina + inhibidores β-lactamasas	Ninguna conocida	B
Sulfamidas	Hemólisis en recién nacidos con deficiencia de G-6-PD; aumento de riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos; teratogenia en algunos animales	C
Tetraciclinas	Decoloración y displasia dentaria, inhibición de crecimiento óseo en fetos. Toxicidad hepática y uremia en uso intravenoso (i.v.) a embarazadas con mala función renal o por sobredosificación	D
Timetoprima y cotrimoxazol	Teratógeno en ratas; antagonista de folatos	C
Vancomicina y teicoplanina	Ninguna conocida	B
Antimicobacterias		
Capreomicina	No se conoce ninguna	C
Cicloserina	No se conoce	C
Dapsona	Toxicidad en animales	C
Estreptomicina	Posible lesión ototóxica en el feto	D
Etambutol	No se conoce ninguna	B

(Continúa)

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a] *(cont.)*

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo[b]
Etionamida	Teratógena en animales	C
Isoniazida	Embriocida en algunos animales	C
Pirazinamida	Se desconoce	C
Rifabutina	Ninguna conocida	B
Rifampicina	Ninguna conocida	B
Antifúngicos sistémicos		
Anfotericina B	No se conoce ninguna	B
Anidulafungina	Ninguna conocida	C
Caspofungina	Ninguna conocida	C
Flucitosina	Teratógena en ratas	C
Fluconazol	Toxicidad en animales	C
Griseofulvina	Embriotóxica y teratógena en animales; carcinógena en roedores	C
Itraconazol	Toxicidad en animales	C
Ketoconazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	C
Micafungina	Ninguna conocida	C
Miconazol	No se conoce ninguna	C
Nistatina	No se conoce	C
Terbinafina	Ninguna descrita	B
Voriconazol	Sin datos	D
Antivíricos sistémicos		
Abacavir	Toxicidad en animales	C
Aciclovir	Ninguna conocida	B
Amantadina	Teratógena y embriotóxica en ratas	C
Amprenavir	Toxicidad en animales	C
Cidofovir	Efectos carcinogénicos y embriotóxicos en ratas	C
Delavirdina	Toxicidad en animales	C
Didanosina	Ninguna conocida	B
Efavirenz	Toxicidad en animales	C
Estavudina	Toxicidad en animales	C
Foscarnet	Toxicidad en animales	C
Ganciclovir	Toxicidad en animales	C
Indinavir	Toxicidad en animales	C
Interferones	Aumento del número de abortos	C
Lamivudina	Toxicidad en animales	C
Nelfinavir	Ninguna descrita	B
Nevirapina	Toxicidad en animales	C
Oseltamivir	Muy pocos datos	C
Ribavirina	Mutágena, teratógena, embrioletal en casi todas las especies y, posiblemente, carcinógena en animales	X

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo[a] *(cont.)*

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo[b]
Ritonavir	Retraso en desarrollo, menor peso. No descrita teratogenicidad	B
Saquinavir	Ninguna conocida	B
Vidarabina	Teratógena en animales	C
Zalcitabina	Toxicidad en animales	C
Zanamivir	Ninguna descrita	B
Zidovudina	Toxicidad en animales	C
Antiparasitarios		
Albendazol	Toxicidad en animales	C
Cloroquina	Ninguna conocida a dosis recomendadas para la profilaxis de la malaria. A dosis altas: efectos embriotóxicos y teratógenos en animales	C
Emetina	No está establecida, pero se sabe que es cardiotóxica	C
Furazolidona	No se conoce ninguna. Hemólisis en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Hidroxicloroquina	No se conoce ninguna a dosis recomendadas para la profilaxis de la malaria. A dosis altas: teratógeno en ratas	C
Lindano	Se absorbe por la piel. Toxicidad potencial en el sistema nervioso central (SNC) del feto	B
Mebendazol	Teratógeno y embriotóxico en ratas	C
Mefloquina	Ninguna conocida a dosis bajas (profilácticas). A dosis altas, embriotoxicidad y teratogenicidad en animales	C
Metronidazol	No se conoce ninguna. Carcinógeno en ratas y ratones	B
Niclosamida	No se absorbe; se desconoce toxicidad en el feto	B
Paromomicina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Pentamidina	No está definida su seguridad	C
Permetrina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piperazina	Ninguna conocida	B
Pirantel	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piretrinas y butóxido de piperonilo	Se absorben mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Pirimetamina	Teratógena en animales	C
Pirimetamina + sulfadoxina	Teratógena en animales; aumenta el riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos	C
Praziquantel	No se conoce ninguna	B
Primaquina	Hemólisis en déficit de G-6-PD	C
Quinacrina	No está definida su seguridad	C
Quinina	Dosis altas provocan aborto; hipoplasia del nervio acústico y sordera en el feto; se han descrito alteraciones visuales, anomalías de extremidades y viscerales	X
Suramina	Teratógena en ratones	C
Tiabendazol	No se conoce ninguna	B
Yodoquinol	No se conoce	B

[a]Modificado de Briggs, 2002 y Gilbert et al., 2006.
[b]Clasificación de la Food and Drug Administration (FDA): A: sin riesgo. B: estudios en animales no han demostrado riesgo, pero no hay datos en mujeres o descrita toxicidad en animales, pero estudios en mujeres embarazadas no los confirman (fármaco probablemente inocuo). C: toxicidad demostrada en animales, pero sin datos en mujeres embarazadas o sin datos tanto en animales como en mujeres (usar solo si el potencial beneficio supera al potencial riesgo). D: existen datos en embarazadas que demuestran el riesgo de toxicidad para el feto. (Su uso puede aceptarse asumiendo el riesgo del tratamiento. Por ejemplo, si el tratamiento es imprescindible y no existe mejor alternativa terapéutica.) X: el riesgo del tratamiento es superior al potencial beneficio (contraindicados).

indicado realmente, cuando basta con adaptar la dosis al grado de insuficiencia renal. Esto se consigue mediante la reducción de cada dosis o la prolongación del intervalo interdosis, la reducción de la dosis total diaria o una combinación de ambos, siendo este último procedimiento el más utilizado. Puesto que la eliminación renal difiere según los antibióticos, conviene clasificarlos en función del grado de excreción.

Existen diversos nomogramas para calcular la dosis según el grado de insuficiencia renal (v. cap. 9), la mayoría de los cuales se basa en el cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de creatinina plasmática sin considerar que esta puede estar disminuida por déficit de producción, como ocurre en las situaciones en que existe una reducción significativa de masa muscular (p. ej., pacientes caquécticos o ancianos). En las tablas 60-3 y 60-4 se exponen, a

Tabla 60-3 Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal

Antibiótico	$t_{1/2}$ plasmática (h)		Dosis	Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR[a]		
1. Reducción importante de la dosis requerida				
Amantadina	15-20	>168	200 mg	7 días
Amikacina	2	44-86	7,5 mg/kg	>36 (monitorización)
Estreptomicina	2-3	>100	0,5 g (i.m.)	36
Flucitosina	3-6	70	28,5 mg/kg	24
Gentamicina	2	24-60	1,7 mg/kg	48 h (monitorización)
Kanamicina	3	30-80	7,5 mg/kg	>36 h
Netilmicina	2,5	33	2 mg/kg	48 h (monitorización)
Tobramicina	2-3	56-72	2,0 mg/kg	48 h (monitorización)
Vancomicina	6	240	15 mg/kg	7 días
2. Reducción moderada de la dosis requerida				
Aciclovir	2-2,5	20	6,2 mg/kg	24
Azlocilina	1	5	45 mg/kg	12
Aztreonam	1,7-2	6-8,7	30 mg/kg	24
Carbenicilina	0,5-1	12,5	75 mg/kg	8
Cefalexina	1	5-30	15 mg/kg	12
Cefalotina	0,5	3-18	30 mg/kg	12
Cefapirina	0,9	2,4	15 mg/kg	12
Cefazolina	1,9	32	15 mg/kg	12
Cefmenoxima	0,8	7,6	15 mg/kg	24
Cefmetazol	0,8	15	15 mg/kg	24
Cefoxitina	0,7-1	22	15 mg/kg	24
Cefradina	0,7	8-15	15 mg/kg	12
Cefsulodina	1,9	13	30 mg/kg	12
Ceftazidima	1,8	16-25	30 mg/kg	24
Ceftizoxima	1,7	25-36	30 mg/kg	24
Cefuroxima	1,4-1,8	20	15 mg/kg	24
Fluconazol	30	—	200-400 mg	24
Ganciclovir	2,7	29	5 mg/kg	24
Imipenem	0,8-1	3,5	15 mg/kg	12
Moxalactam	2,2	19	25 mg/kg	12
Norfloxacino	4	8	400 mg	24

Tabla 60-3 Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal *(cont.)*

Antibiótico	$t_{1/2}$ plasmática (h)		Dosis	Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR[a]		
Ofloxacino	8	35	400 mg	48
Penicilina G	0,5	7-10	30.000 U/kg	8
Teicoplanina	45	61	6 mg/kg	24
Ticarcilina	1-1,5	13	45 mg/kg	12
Trimetoprima (TMP)	11	25	2 comprimidos	
Sulfametoxazol (SMX)	9	27	(400 mg de SMX y 80 mg de TMP)	12
3. Reducción escasa o nula de la dosis requerida				
Amoxicilina	1	16	30 mg/kg	24
Ampicilina	0,5-1	8-12	30 mg/kg	24
Anfotericina B	10-18	40	0,5 mg/kg	1-2 días
Cefixima	3,1	—	400 mg	24
Cefoperazona	1,6-2,4	2,2	30 mg/kg	12
Cefotaxima	1,5	2,7	30 mg/kg	12
Ceftriaxona	8	12-15	15 mg/kg	24
Ciprofloxacino	3-5	5-10	750 mg	24
Clindamicina	2,4	6	8,5 mg/kg	6
Cloranfenicol	2-3	3-4	10 mg/kg	6
Cloxacilina	0,5	0,8	15 mg/kg	4-6
Doxiciclina	18,5	20,9	200 mg/kg	24
Eritromicina	1,4	5,6	7 mg/kg	6
Etambutol	4	8	15 mg/kg	24
Etionamida	2-4	7	0,5-1 g	24
Isoniazida	1,5	1,3-10,7	5 mg/kg	24
Ketoconazol	8	7	200 mg	24
Metronidazol	6-14	8-15	7,5 mg/kg	6
Mezlocilina	1,1	1,6	50 mg/kg	6
Oxacilina	0,5	2	15 mg/kg	6
Pefloxacino	7-10	12	400 mg	12
Piperacilina	1,3-1,5	1,2-3,1	50 mg/kg	12
Rifampicina	2-3	2-5	600 mg/día	24
Zidovudina	1	1,6	200 mg	4
4. Antibióticos contraindicados				
Ácido nalidíxico	1,5	21		
Bacitracina	1,5	¿?		
Metenamina	3-6	¿?		
Nitrofurantoína	0,3	1		
Tetraciclina	8,5	57-108		

[a]Insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} < 10 mL/min) (anuria).

Tabla 60-4 Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD)

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Aciclovir	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Amikacina	5-7 mg/kg	15-20 mg/L/día
Amoxicilina	1 dosis normal	250 mg/12 h
Anfotericina B	No necesita	1 dosis para GFR < 10
Aztreonam	0,5 g	1 dosis para GFR < 10
Cefazolina	0,5-1 g	0,5 g/12 h
Cefepima	1 g	—
Cefotaxima y ceftizoxima	1 g	1 g/día
Cefoxitina	1 g	1 g/día
Ceftazidima	1 g	0,5-1 g/día
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	250 mg/8 h
Claritromicina	1 dosis normal	No necesita
Clindamicina	No necesita	No necesita
Didanosina	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Eritromicina	No necesita	No necesita
Ertapenem	150 mg (si 6 h antes de diálisis)	—
Etambutol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Etionamida	No necesita	No necesita
Famciclovir	No hay datos	No hay datos
Flucitosina	1 dosis normal	0,5-1 g/24 h
Fluconazol	200 mg	1 dosis para GFR < 10
Foscarnet	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Ganciclovir		
Inducción: 5 mg/kg/12 h (i.v.)	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mantenimiento: 5 mg/kg/24 h (i.v.)	0,6 mg/kg	—
Gatifloxacino	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Gentamicina	1-2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Imipenem	250 mg (repetir/12 h)	1 dosis para GFR < 10
Levofloxacino	500 mg (1 dosis)	Igual que en hemodiálisis
Linezolid	600 mg/12 h	—
Meropenem	500 mg	500 mg/24 h
Metronidazol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mezlocilina	No necesita	No necesita
Netilmicina	2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Ofloxacino	100 mg/12 h	GFR < 10

Tabla 60-4 Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD) *(cont.)*

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Penicilina G	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Pirazinamida	Si diálisis 3/semana: 40 mg/kg 24 h antes de diálisis	—
Piperacilina	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Teicoplanina	1 dosis normal para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Ticarcilina	3 g si GFR < 10	3 g/12 h
Trimetoprima	1 dosis normal	1 dosis/24 h
Valaciclovir	1 dosis para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Vancomicina	1 g/semana	1 g/semana
Zidovudina	100 mg	1 dosis para GFR < 10

GFR: tasa de filtrado glomerular; i.v.: vía intravenosa.
Tomado de Sanford, 2010.

título orientativo, las dosis recomendadas para los diversos grupos de antibióticos en la insuficiencia renal grave y en situaciones que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. En cualquier caso, y especialmente para los antibióticos con toxicidad dependiente de la dosis, el ajuste de esta debe hacerse de forma individualizada mediante la *monitorización de las concentraciones plasmáticas*, siempre que sea posible.

4.5. Función hepática

La importancia de la metabolización por diferentes sistemas enzimáticos hepáticos es conocida y analizada en los correspondientes capítulos. Sin embargo, es importante destacar el gran número de antibióticos que son metabolizados por enzimas del sistema P450 y el importante número de interacciones derivadas de este hecho que debe ser conocido y analizado antes de iniciar el tratamiento. Aunque el hígado tiene una gran capacidad de reserva, en la insuficiencia hepática grave se debe reducir la dosis de los antibióticos que se eliminan por metabolismo hepático; caso, por ejemplo, del cloranfenicol, macrólidos y lincosaminas. La $t_{1/2}$ de la rifampicina y de la isoniazida está prolongada también en los pacientes con cirrosis. Asimismo, la concentración biliar de los antibióticos que se eliminan por esta vía puede disminuir en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucción biliar, como es el caso de algunas penicilinas (tabla 60-5).

Debe considerarse también la posibilidad de tener que administrar antibióticos potencialmente hepatotóxicos en pacientes con patología hepática. No existen normas definidas por falta de datos, pero es aconsejable prescindir de estos fármacos, tanto más cuanto mayor sea la alteración existente. En las tablas 60-6 y 60-7 se exponen los datos farmacocinéticos y la dosificación de los antibióticos en la enfermedad hepática.

4.6. Peculiaridades idiosincrásicas

La existencia de peculiaridades genéticas o metabólicas influye sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico (v. cap. 8). Tal ocurre, por ejemplo, con los pacientes que tienen un déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en los que pueden ocasionar hemólisis las sulfamidas, nitrofurantoína, furazolidona, sulfonas o cloranfenicol. En los acetiladores lentos, la isoniazida muestra mayor tendencia a producir neurotoxicidad. Por causas no bien conocidas, la administración intramuscular de antibióticos en los pacientes diabéticos presenta menor biodisponibilidad.

Tabla 60-5 Antibióticos cuya dosis debe modificarse en la disfunción hepática grave

1. Antimicrobianos	
Cefoperazona	Cloranfenicol
Eritromicina	Isoniazida
Clindamicina	Metronidazol
Rifampicina	Pirazinamida
2. Antifúngicos	
Intraconazol	Ketoconazol
3. Antivíricos	
Didanosina	
4. Antiparasitarios	
Praziquantel	

4.7. Obesidad

El progresivo aumento de pacientes con peso elevado en los países desarrollados y la mala respuesta terapéutica a diferentes antibióticos han hecho necesario valorar las causas de esta ineficacia y su relación con los potenciales cambios farmacocinéticos que se producen en este grupo de población, muy especialmente en los casos de obesidad mórbida. En diferentes estudios se ha demostrado la dificultad para ajustar las dosis necesarias, analizando si esto debe hacerse de acuerdo con el peso corporal total, el peso ideal o el peso corporal ajustado. Los resultados son todavía poco concluyentes por la dificultad para reunir un número suficiente de pacientes con características

Tabla 60-6 Variaciones farmacocinéticas de algunos antibióticos en la enfermedad hepática

Antibiótico	Cl_R	Cl_{NR}	V_d	$t_{1/2}$
Aztreonam	±	±	↑	↑
Cefoperazona	↓	↓	↑	↑↑
Cefotaxima	↓	↓	↑	↑↑
Ceftriaxona	–	↑	↑	↑
Eritromicina	↓	↓	↑	↑
Metronidazol	↓			↑↑
Mezlocilina	↓			↑
Ofloxacino	↓			↑
Pefloxacino	↓			↑↑
Vancomicina	↓	↓	↓	↑↑↑

Cl_{NR}: aclaramiento extrarrenal; Cl_R: aclaramiento renal; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; V_d: volumen de distribución.

Tabla 60-7 Antibióticos con concentración biliar igual o mayor a la plasmática

1. Antibacterianos	
Ampicilina	Ciprofloxacino
Mezlocilina	Clindamicina
Piperacilina	Eritromicina
Cefoxitina	Metronidazol
Cefmetazol	Rifampicina
Ceftriaxona	Tetraciclinas
Cefoperazona	
2. Antifúngicos	
Anfotericina B	

similares, no solo en peso, sino por grupos de edad, pero se sabe que, en el caso de los antibióticos que, como los aminoglucósidos y los β-lactámicos, se eliminan sin modificar por la orina, tanto el V_d como el aclaramiento están aumentados y, en consecuencia, la dosis necesaria para alcanzar la concentración adecuada, tanto en el pico ($C_{máx}$) como en el valle ($C_{mín}$), son significativamente mayores. En estos pacientes, está especialmente indicada la monitorización para el ajuste individual de la dosis.

4.8. Otros factores

Además, algunos factores locales pueden impedir la adecuada respuesta al tratamiento: *a)* la existencia de pus o tejido necrótico representa una dificultad para que el antibiótico alcance la concentración suficiente en el sitio de la infección, siendo necesaria, en la mayor parte de los casos, la limpieza quirúrgica de la zona; *b)* la existencia de procesos obstructivos (litiasis renal o biliar) que favorecen el estasis y el crecimiento bacteriano, dificultando la llegada del antibiótico al sitio de la infección; *c)* la presencia de cuerpos extraños (material de sutura, prótesis, catéteres y sondas) que contribuyen a mantener la infección, quizá porque alteran localmente los mecanismos de defensa, y *d)* la presencia de microorganismos anaerobios puede reducir la actividad de algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos).

5. Monitorización

De lo expuesto se desprende la conveniencia de controlar las concentraciones plasmáticas de los antibióticos, especialmente en pacientes graves, en los que existan factores que alteren la respuesta, y en los de mayor toxicidad concentración-dependiente. En el caso de los antibióticos, como para los restantes grupos terapéuticos, el objetivo de la monitorización es «lograr la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad», cuando ambos están relacionados con la concentración de fármaco alcanzado; sin embargo, mientras que para los restantes fármacos la correcta dosificación debe basarse exclusivamente en las características del paciente, que condicionan el comportamiento cinético del fármaco en el organismo, en el caso de los antibióticos, además, hay que tener en cuenta el tipo de microorganismo responsable, su sensibilidad a los antibióticos y la localización de la infección.

La monitorización de los antibióticos es necesaria: *a)* para antibióticos de índice terapéutico pequeño (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina); *b)* en pacientes en los que, a pesar de una dosificación aparentemente adecuada, la respuesta al tratamiento no es favorable; *c)* cuando existen variables por parte del paciente que puedan incidir sobre el nivel en equilibrio estacionario, incrementándose el riesgo de toxicidad (p. ej., insuficiencia renal, recién nacidos y ancianos), y *d)* en tratamientos muy prolongados con antibióticos de toxicidad potencial elevada.

Las concentraciones plasmáticas de antibióticos deben medirse en dos muestras de sangre: la primera (concentración mínima o valle) debe extraerse al final del intervalo de administración, inmediatamente antes de la administración de la dosis siguiente; la segunda muestra ($C_{máx}$ o pico), a los 30 min de la administración de una dosis intravenosa en el caso de los aminoglucósidos y a los 60 min de la administración intravenosa de una dosis de glucopéptidos. La primera determinación debe realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado la fase de equilibrio estacionario, lo que en la mayor parte de los antibióticos ocurre muy rápidamente (aproximadamente a las 24 h de haber iniciado el tratamiento). El intervalo terapéutico es difícil de precisar, puesto que la concentración de antibiótico necesaria dependerá del germen responsable, de la CMI para un determinado antibiótico y de la localización de la infección; es fácil comprender que la concentración plasmática necesaria para el tratamiento de una infección urinaria con aminoglucósidos puede ser mucho más baja que si lo que se pretende tratar es una infección localizada en un tejido al que este grupo de antibióticos accede con dificultad (p. ej., una endocarditis o una osteomielitis). La concentración tóxica está, sin embargo, bastante bien establecida (para la gentamicina, por ejemplo, en el mínimo, nunca debe superar los 2 mg/L en el caso de la administración de varias dosis al día y ser inferior a 1 mg/L en la administración de una única dosis diaria; v. cap. 62), pero el fracaso terapéutico, en el caso de las infecciones, no siempre puede atribuirse a concentraciones plasmáticas insuficientes, sino a otros factores, como el desarrollo de resistencias, alteraciones en el órgano afectado que impidan la penetración del antibiótico, etc.

III. Asociaciones de antibióticos

En principio, es preferible utilizar un único antibiótico para el tratamiento de una infección. Sus ventajas son claras: se evitan riesgos tóxicos innecesarios, se reduce el coste, disminuye la posible

aparición de resistencias, aunque, en casos de resistencia por un solo escalón, puede ocurrir exactamente lo contrario (p. ej., tratamiento de la tuberculosis).

Cuando se analiza la acción de *dos* antibióticos sobre un cultivo bacteriano puro *in vitro*, aparecen las siguientes respuestas:

a) *Sinergia:* la acción combinada de los antibióticos es mayor que la suma de ambas cuando se administran por separado.
b) *Adición:* la acción combinada es igual a la suma de las acciones independientes.
c) *Antagonismo:* la acción combinada es inferior a la del producto más eficaz cuando se emplea solo.
d) *Indiferencia:* la acción combinada no es más potente que la del producto más eficaz cuando se emplea solo.

Está justificada la asociación de antibióticos en las siguientes situaciones:

a) *Para impedir la aparición de resistencias a antibióticos.* Se ha demostrado claramente su utilidad en el tratamiento de micobacterias, tanto la tuberculosa como la leprosa y otras atípicas (v. cap. 66). Es posible que evite también la resistencia a rifampicina en infecciones estafilocócicas.
b) *Como terapia inicial.* En pacientes inmunodeprimidos o en infecciones graves cuya etiología aún no está determinada y se desea cubrir el espectro más amplio posible.
c) *En infecciones mixtas.* Se dan, sobre todo, en infecciones peritoneales, pélvicas, en abscesos cerebrales, en infecciones de inmunodeprimidos y en algunas otras.
d) *Para reducir la toxicidad.* En el caso de que la dosis completa de un antibiótico produzca un efecto tóxico, cabría reducir el riesgo mediante una disminución de la dosis, completando el efecto con otro antibiótico. En la práctica, este caso es raro, pero ocurre con la asociación de rifampicina y anfotericina B en el tratamiento de micosis sistémicas; con la asociación se requieren dosis menores del antifúngico, que, como se sabe, produce una elevada nefrotoxicidad.
e) *Producción de sinergias.* Existen combinaciones sinérgicas, bien demostradas en la clínica, aunque en menor cantidad que las que se observan *in vitro*. Son de destacar las siguientes: *a)* infecciones por enterococos en que las penicilinas facilitan la penetración de aminoglucósidos en las bacterias. Se admite que la dosis de aminoglucósido necesaria puede ser claramente inferior a la utilizada en otras indicaciones; *b)* infecciones por *Streptococcus viridans*, asociando penicilina G y gentamicina, aunque en muchas de estas infecciones basta la penicilina G sola; *c)* infecciones por *Staphylococcus aureus:* la asociación de la rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida, evitando el desarrollo de resistencias a la rifampicina sola; también es sinérgica la asociación de cloxacilina o vancomicina a los aminoglucósidos; *d)* infecciones por *Pseudomonas aeruginosa:* los aminoglucósidos muestran sinergia con penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, y *e)* infecciones graves por *Klebsiella:* puede apreciarse sinergia entre cefalosporinas y aminoglucósidos.

La sinergia de ciertas combinaciones ha podido diseñarse previamente a partir del análisis de los mecanismos de acción. Es lo que ocurre con la combinación de inhibidores de la dihidrofólico reductasa y las sulfamidas: trimetoprima-sulfametoxazol (v. cap. 65) y la pirimetamina con sulfadoxina en la malaria (v. cap. 70). Otra sinergia de interés es la combinación de inhibidores de β-lactamasas con antibióticos β-lactámicos, como es el caso del ácido clavulánico con amoxicilina y del sulbactam con la ampicilina (v. cap. 61).

La anfotericina B, al desestructurar la membrana de ciertos hongos, puede facilitar la penetración de la flucitosina, de modo que sean necesarias dosis menores de anfotericina B; la asociación de caspofungina que altera la pared fúngica facilita la acción de derivados imidazólicos (p. ej., voriconazol) por favorecer su acceso a los sitios de acción intracelular, pudiendo, de esta manera, aumentar la eficacia en tratamientos resistentes a otros antifúngicos, como ocurre en el caso de la aspergilosis invasiva (v. cap. 67).

Antagonismos. En estudios *in vitro*, y basándose en el mecanismo de acción de los diferentes antibióticos, se han observado numerosos antagonismos, especialmente entre los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana, como los β-lactámicos, y los antibióticos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas). *In vivo*, el antagonismo no siempre se manifiesta como una falta de respuesta clínica de manera tan clara; pero, en general, debe evitarse la asociación bacteriostático-bactericida, sobre todo para los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana.

Por último, no hay que olvidar la posible inactivación de antibióticos si se mezclan en el líquido de infusión con otros antibióticos u otros fármacos, por lo que, como norma general, hay que administrarlos por separado. Esta inactivación puede ocurrir *in vivo* cuando dos antibióticos, cuya inactivación *in vitro* ha sido demostrada, se encuentran juntos en el plasma durante un tiempo prolongado; es el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas en pacientes con insuficiencia renal.

Los mecanismos generales por los que los antibióticos pueden interactuar con otros fármacos, que son comunes con los restantes grupos terapéuticos, se analizan en el capítulo 10.

Además, en cada uno de los capítulos de esta sección se indican los de mayor interés clínico (v. caps. siguientes).

IV. Profilaxis con antibióticos

Una de las principales causas del consumo exagerado de antibióticos en todo el mundo es su utilización con fines profilácticos, muchas veces injustificada. Se aplica profilaxis en las siguientes situaciones:

a) Para evitar la adquisición de microorganismos exógenos que no forman parte, en condiciones normales, de la flora humana habitual y a los que el individuo sano ha estado expuesto con seguridad; por ejemplo, *Plasmodium* y *Neisseria meningitidis*.
b) Para evitar el acceso a zonas estériles del organismo de gérmenes de otras zonas (p. ej., infecciones urinarias por bacterias habituales de la vagina o del intestino).
c) Para evitar o disminuir la gravedad de procesos agudos en pacientes crónicos; por ejemplo, agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
d) Para disminuir la aparición de infecciones en pacientes de alto riesgo; por ejemplo, inmunodeprimidos.
e) Para impedir recaídas en infecciones graves que el paciente ha tenido previamente; por ejemplo, endocarditis bacterianas.
f) Para prevenir la aparición de infecciones como consecuencia de intervenciones quirúrgicas.

En la práctica, la profilaxis con antibióticos se debe limitar a casos muy específicos en los que se pretende prevenir la infección por un germen conocido utilizando un antibiótico de actividad contrastada. Las formas de utilización se describirán al exponer las aplicaciones de los correspondientes antibióticos en la tabla 60-8,

Tabla 60-8 Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Meningitis	*Neisseria meningitidis*	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	10 mg/kg/12 h (4 dosis)
		Alternativas		
		Minociclina	200 mg (primera dosis) y 100 mg/12 h (3 días)	4 mg/kg (primera dosis) y 2 mg/kg/12 h (3 días)
		Ciprofloxacino	750 mg (dosis única)	No recomendado
		Ceftriaxona	250 mg i.m. (dosis única)	<12 años: 125 mg (dosis única)
	Haemophilus influenzae de tipo B	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	20 mg/kg/24 h (4 días)
Oftalmía del recién nacido	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Eritromicina (0,5%) o tetraciclina (1%) o nitrato de plata (1%)		1-2 gotas
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida	300 mg/24 h	10 mg/kg/día (dosis máxima: 300 mg/día)
Celulitis recurrente	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	
Bacteriuria durante el embarazo	*Escherichia coli*	Amoxicilina	500 mg/24 h (10 días)	
Contacto sexual sospechoso de infección	Gonococo *Chlamydia trachomatis*	Doxiciclina ±	100 mg/12 h (7 días)	
		Ceftriaxona	125 mg	
		Alternativa		
		Ceftriaxona[a]	250 mg/24 h (7 días)	
	Treponema pallidum	Penicilina G benzatina[a]	2.400.000 U (dosis única)	
Fiebre reumática	*Streptococcus* grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/ 4 semanas	<25 kg, 600.000 U >25 kg, 1.200.000 U (cada 4 semanas)
		Alérgicos a la penicilina: eritromicina	30 mg/kg/día	250 mg/12 h
Cólera	*Vibrio cholerae*	Tetraciclina	250 mg/6 h (5 días)	<10 años, 500 mg/día >10 años, 1 g/día (5 días)
Diarrea de los viajeros	*Escherichia coli*	Cotrimoxazol o doxiciclina	160 mg TMP y	10 mg TMP y
	Campylobacter		800 mg SMX/día	50 mg SMX/día
	Shigella		100 mg/día	No recomendada
	Salmonella			
		Alternativas		No recomendada
		Ciprofloxacino	500 mg/día	No recomendada
		Norfloxacino	400 mg/día	

Tabla 60-8 Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos *(cont.)*

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Endocarditis bacteriana				
Manipulaciones dentarias y de las vías respiratorias superiores				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g, 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
- En alérgicos a penicilinas		Eritromicina 6 h después[b]	1 g, 2 h antes y 1,5 g, 6 h después[b]	20 mg/kg, 2 h antes y 10 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes con alto riesgo)		Ampicilina +	2 g i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	50 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
- En alérgicos a las penicilinas		Vancomicina	1 g i.v. (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención	20 mg/kg i.v. (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención
Intervenciones gastrointestinales y genitourinarias				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes de alto riesgo)		Ampicilina +	2 g i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	50 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
- En alérgicos a penicilinas		Vancomicina +	1 g i.v. (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención	20 mg/kg i.v. (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30-60 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; SMX, sulfametoxazol; TMP: trimetroprima.
[a]Algunos autores recomiendan la asociación de doxiciclina y ceftriaxona, tanto en la profilaxis de la gonococia como en la de la sífilis.
[b]Algunos autores consideran que una sola dosis es suficiente.

en que se resumen las situaciones clínicas de carácter médico en las que se realiza profilaxis. A pesar de ser práctica frecuente, no se debe emplear profilaxis antibiótica en las enfermedades crónicas del aparato respiratorio. Con ello no solo no se evitan las infecciones agudas, sino que estas son causadas por gérmenes frecuentemente resistentes. Lo correcto es el tratamiento precoz en cuanto aparezcan signos de infección.

La *profilaxis quirúrgica* presenta un problema mayor, por ser una práctica extraordinariamente extendida con administración de antibióticos en el preoperatorio y durante el postoperatorio, a veces durante varios días. La profilaxis quirúrgica es correcta si se tienen en cuenta las siguientes normas:

a) Existencia de riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria. En cirugía limpia y salvo excepciones (cirugía cardíaca y vascular, ortopédica con prótesis, oftalmológica y neurocirugía) no está justificada la profilaxis.

b) Elección del antibiótico considerando los gérmenes que con mayor probabilidad se encuentren en el lugar de la intervención.

c) En el momento de la intervención deben existir concentraciones tisulares eficaces del antibiótico elegido, por lo que es fundamental el momento de administración de los antibióticos; en general, la primera dosis debe administrarse antes de iniciar la inducción anestésica, excepto en el caso de la vancomicina, que debe administrarse 60 min antes.

d) Puesto que el objetivo de la profilaxis es proteger durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, la administración de antibióticos debe limitarse al período más breve posible y más inmediato al comienzo de la intervención. Si la intervención es muy larga, se recomienda una segunda dosis a las 4 h de la primera. En cirugía sucia, la administración de antibióticos se considera terapéutica, por lo que su administración continuará 5 a 10 días durante el postoperatorio.

e) No deben utilizarse profilácticamente los antibióticos más potentes y, por lo tanto, más eficaces en el tratamiento de una infección.

f) Es importante que cada hospital tenga protocolos propios de profilaxis; así se aumenta la eficacia, se evitan resistencias y se disminuye el gasto.

V. Elección de antibiótico

En la tabla 60-9 se expone un listado de aplicaciones de antibióticos en las principales infecciones bacterianas. Se señala el antibiótico de elección y las múltiples alternativas posibles, pero es evidente que la selección definitiva deberá hacerse teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada ambiente, que son las que marcan la sensibilidad y las resistencias desarrolladas para cada germen.

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a]

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Cocos grampositivos		
Staphylococcus aureus		
- Sensibles a meticilina	Penicilina resistente a penicilinasa	Cefalosporina de primera generación, carbapenemes, clindamicina, dalbavancina, daptomicina, diritromicina, fluoroquinolonas, macrólidos, quinupristina-dalfopristina, linezolid, vancomicina, teicoplanina, ceftarolina, ceftobiprol
- Resistentes a meticilina	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, cotrimoxazol, quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina, dalbavancina, ceftarolina, ceftobiprol
S. epidermidis	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, rifampicina + cotrimoxazol o fluoroquinolonas, dalbavancina, daptomicina
Streptococcus pyogenes (grupo A, B, C y G)	Penicilina G o V con o sin aminoglucósidos	Otros β-lactámicos, eritromicina, claritromicina, azitromicina, diritromicina, telitromicina
Enterococcus faecalis	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, daptomicina, tigeciclina (activa *in vitro*)
- En infecciones del tracto urinario	Nitrofurantoína, fosfomicina	
Enterococcus faecium	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina
Estreptococos anaerobios *(Peptostreptoccus)*	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina, vancomicina, doxiciclina
Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina	Penicilina G	Amoxicilina, eritromicina, cefalosporina de primera generación
Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina	Vancomicina ± rifampicina, gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino	Cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenemes, quinupristina-dalfopristina, linezolid, telitromicina
Cocos gramnegativos		
Moraxella catarrhalis	Amoxicilina + ácido clavulánico	Cotrimoxazol, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, eritromicina, azitromicina y claritromicina, diritromicina, telitromicina, doxiciclina
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima	Espectinomicina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas
Neisseria meningitidis	Penicilina G, ceftriaxona o cefotaxima	Ceftizoxima, cotrimoxazol, sulfamidas, cloranfenicol
Bacilos grampositivos		
Bacillus anthracis	Doxiciclina o ciprofloxacino	Eritromicina y penicilina G, meropenem, vancomicina, claritromicina
Clostridium perfringens	Penicilina G	Cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, penicilinas anti-*Pseudomonas*, carbapenemes
Clostridium tetani	Penicilina G, metronidazol	Doxiciclina, carbapenemes

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a] *(cont.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Clostridium difficile	Vancomicina (vía oral))	Metronidazol, bacitracina (vía oral), fidaxomicina
Corynebacterium diphtheriae	Eritromicina	Penicilina G, clindamicina
Corynebacterium jeikeium	Vancomicina	Penicilina G + aminoglucósido
Listeria monocytogenes	Ampicilina con o sin gentamicina	Cotrimoxazol, tetraciclina y eritromicina
Enterobacilos gramnegativos		
Bacteroides fragilis	Metronidazol, clindamicina	Cefoxitina, carbapenemes, piperacilina-tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, ampicilina + sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico
Campylobacter jejuni	Eritromicina, fluoroquinolonas	Doxiciclina, azitromicina, claritromicina, clindamicina
Campylobacter fetus	Imipenem	Aminoglucósidos, ampicilina, cloranfenicol, eritromicina
Enterobacter	Carbapenemes	Aminoglucósidos, ureidopenicilinas, ticarcilina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas
Escherichia coli	Ampicilina, amoxicilina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos	Cefalosporinas, penicilinas anti-*Pseudomonas,* cotrimoxazol, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, ampicilina + sulbactam, y aztreonam
Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca	Cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, carbapenemes	Aminoglucósidos, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol, imipenem, penicilinas, tetraciclinas, temocilina, aztreonam
Proteus mirabilis	Ampicilina, cotrimoxazol	Cefalosporinas, penicilinas anti-*Pseudomonas,* imipenem, cloranfenicol
Proteus indol-positivo	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona	Aminoglucósidos, penicilinas, anti-*Pseudomonas,* amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, cotrimoxazol, ampicilina-sulbactam, tetraciclinas, fluoroquinolonas, aztreonam y ceftazidima
Providencia stuartii	Amikacina, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas	Ticarcilina + ácido clavulánico, aminoglucósidos, penicilinas anti-*Pseudomonas*
Salmonella typhi	Fluoroquinolonas, ceftriaxona	Ampicilina, amoxicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol
Serratia marcescens	Cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, ceftazidima, penicilinas anti-*Pseudomonas,* fluoroquinolonas y aztreonam
Shigella	Fluoroquinolonas	Cotrimoxazol, azitromicina, ampicilina
Yersinia enterocolitica	Cotrimoxazol, fluoroquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Otros bacilos gramnegativos		
Acinetobacter	Imipenem, meropenem, fluoroquinolonas + amikacina o ceftazidima	Ampicilina-sulbactam, sulbactam, colistina
Aeromonas hydrophila	Fluoroquinolonas	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 3.ª o 4.ª generación, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclina
Bordetella pertussis	Eritromicina	Cotrimoxazol
Brucella	Doxiciclina + aminoglucósidos	Doxiciclina + rifampicina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas+ rifampicina, minociclina + rifampicina
Eikenella corrodens	Ampicilina o penicilina G	Eritromicina, tetraciclina, imipenem, amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam
Francisella tularensis	Estreptomicina o gentamicina	Doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino
Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Clindamicina
Haemophilus ducreyi	Ceftriaxona, eritromicina o azitromicina	Cotrimoxazol, fluoroquinolona y amoxicilina-ácido clavulánico

(Continúa)

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas[a] *(cont.)*

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Haemophilus influenzae		
- Meningitis y otras infecciones graves	Cefotaxima y ceftriaxona	Cefuroxima, fluoroquinolonas, cotrimoxazol
- Otras infecciones	Amoxicilina ± ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda o tercera generación, cotrimoxazol	Azitromicina, claritromicina, telitromicina
Legionella spp.	Eritromicina con o sin rifampicina, fluoroquinolonas, azitromicina	Cotrimoxazol, doxiciclina, claritromicina
Pasteurella multocida	Penicilina G, ampicilina, amoxicilina	Doxiciclina, ceftriaxona, amoxicilina + ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam
Pseudomonas aeruginosa	Penicilinas anti-*Pseudomonas* ceftazidima o cefoperazona, imipenem, meropenem, ciprofloxacino	Aminoglucósidos asociados a cualquiera de los señalados, en infecciones graves.
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia	Cotrimoxazol, meropenem	Ciprofloxacino, minociclina
Stenotrophomonas maltophilia (Xantomonas)	Cotrimoxazol	Ticarcilina-ácido clavulánico, minociclina, doxiciclina, ceftazidima
Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei	Ceftazidima, imipenem	Cotrimoxazol, doxiciclina
Vibrio cholerae	Doxiciclina, tetraciclina y fluoroquinolonas	Cloranfenicol, cotrimoxazol
Yersinia enterocolitica	Cotrimoxazol, fluoroquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Bacilos acidorresistentes		
Mycobacterium tuberculosis y otras micobacterias	Véase el capítulo 66	
Actinomicetos		
Actinomyces israelii	Penicilina G o ampicilina	Doxiciclina, ceftriaxona
Nocardia	Cotrimoxazol	Minociclina, amikacina + imipenem, ceftriaxona
Clamidias		
Chlamydia pneumoniae	Doxiciclina	Eritromicina, claritromicina, azitromicina, fluoroquinolonas
Chlamydia trachomatis	Doxiciclina, azitromicina	Eritromicina, ofloxacino, levofloxacino
Micoplasmas		
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Doxiciclina, fluoroquinolonas
Rickettsias	Doxiciclina	Cloranfenicol, fluoroquinolonas
Espiroquetas		
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina, ceftriaxona y cefotaxima	Penicilina G o V, azitromicina, claritromicina
Borrelia spp.	Doxiciclina	Penicilina G, eritromicina
Leptospira	Penicilina G	Doxiciclina
Treponema pallidum	Penicilina G	Tetraciclinas y eritromicina
Virus		
Veánse los capítulos 68 y 69		

[a]Modificado a partir de Mandell, 2010 y Sanford, 2011.

BIBLIOGRAFÍA

Textos de carácter general

Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Fichas técnicas. Disponibles en: www.aemps.es. CIMA.

AMA Drug evaluations. Annual; 1991.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MS, editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy; 2010; 40th ed.

Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG. Bacterial resistance to antimicrobials. New York: Marcel Dekker; 2002.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.

Artículos de carácter general

Adeboyeku D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramicyn nebulizer solution and colistin in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2006;5:561-5.

Anderson GD, Linn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacology approach. Pharmacotherapy 2009;29:680-90.

Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis 2001;14:165-72.

Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Enf Infec y Microbiol Clin 2009;27:593-9.

Barclay L, Murata P. Guidelines for drug dosing in chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007;75:1487-96.

Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2000;38:415-26.

Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick JM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. Br J Clin Pharmacol 1999;47:23-30.

Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997;32:210-58.

Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Safety considerations. Drug Safety 2001;24:553-65.

Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craug WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. Rev Infect Dis 1981;3:28-37.

Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetic of anti-infective agents in paediatric patients. Clin Pharmacokinet 1994;26:374-95.

Butts JD. Intracellular concentrations of antibacterial agents and related clinical implications. Clin Pharmacokinet 1994;27:63-84.

Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. Implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000;39:216-31.

Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. Rev Infect Dis 1985;7:287-313.

Craig WA. The postantibiotic effect. Clin Microbiol Newsletter 1991;13:121-4.

Dawling SH, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: An update. Clin Pharmacokinet 1989;17:236-63.

DeRyke CA, Young Lee S, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilisung pharmacodynamic principles. Impact on the development of resistance. Drugs 2006;66:1-14.

Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Drugs 2007;67:351-68.

Falconer AB, Brown ED. New screens and targets in antibacterial drug discovery. Current Opinion in Microbiology 2009;12:497-504.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenes-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumanii ventilator-associated pneumoniae (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003;36:1111-8.

Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. Clin Pharmacokinet 1993;25:450-82.

Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 1990;19:1-10.

Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1996;335:1445-54.

Gudmundsson S, Vogelman B, Craig WA. Decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1994;34:921-30.

Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the literature. Arch Surg 1983;118:943-55.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998;35:49-64.

Heineman J, Bubenik S, McClave S, Martindale R. Fighting fire with fire: is it time to use probiotics to manage pathogenic bacterial diseases? Curr Gastroenterol Rep 2012;14:343-8.

Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet 1995;28:143-60.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:601-12.

Knight JA, Davis EM, Manouilov K, Hoie EB. The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. Pharmacotherapy 2003;23:992-6.

Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Trends in Biotechnology 2010;28:591-5.

Li RC, Zhu M, Schentag J. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Pharmacokinet 1999;37:1-16.

Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus time concentrations. Int J Antimicrob Agents 2002;19:285-90.

Medical Letter. . Safety of antimicrobial drugs in pregnancy 1987;29:61-3.

Medical Letter. Handbook of antimicrobial therapy. New York; 1990.

Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, et al. Absence of cochleotocicity measured by standard and high-frecuency pure tone audiometry in a trial of once vs three times-daily tobramicyn in cystic fibrosis patients. Antimicrob. Ag. Chemother 2006;50:2293-5.

Nathan C. Fresh Approaches to Anti-Infective Therapies. Sci Transl Med 2012;4:140sr2-140sr2.

Nau R, Sörgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998;35:223-46.

Nicolau DP. Predicting antibacterial response from pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles. Infection 2001;29(Supl. 2):11-5.

Paap CHM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet 1990;19:280-318.

Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy 2007;27:1081-91.

Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov 2007;6:29-40.

Rennie RP. Current and future challenges in the development of antimicrobial agents. Handb Exp Pharmacol 2012;45-65.

Ricci S, Del Favero A, Longo VG. Central nervous system side-effects of antiinfectious drugs. Drugs Today 1986;22:283-300.

Rockowitz J, Tunkel AR. Bacterial meningitis. Practical guidelines for management. Drugs 1995;50:838-53.

Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. Drugs 1996;52:390-405.

Sarkar P, Gould IM. Antimicrobial agents are societal drugs. How should this influence prescribing? Drugs 2006;66:893-901.

Sefton AM. Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millennium. Drugs 2002;62:557-66.

Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. Enf Infecc Microbiol Clin 2002;20:407-12.

Stubbings W, Bostock J, Ingam E, et al. Deletion of the multiple-drug efflux pump AcrAB in *Escherichia Coli* prolons the postantibiotic effect. Antimicrob. Ag. Chemother 2005;49:1206-8.

Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27(9):536-42.

Waldor MK. Disarming pathogens — a new approach for antibiotic development. N Engl J Med 2006;354:296-7.

Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 2000;406:775-81.

Wenk M, Vozeh S, Follath F. Serum level monitoring of antibacterial drugs: A review. Clin Pharmacokinet 1984;9:475-92.

Wise R. The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. Clin Pharmacokinet 1986;11:470-82.

Wolska KI, Grzes K, Kurek A. Synergy between novel antimicrobials and conventional antibioticos or bacteriocins. Polish J. Microbiol 2012;61:95-104.

Wood GCh, Swanson JM. Aerosolised antibaterial for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drug 2007;67:903-14.

Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. Nat Rev Micro 2007;5:175-86.

Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contribution to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides. Clin Pharmacokinet 1994;27:377-92.

Zeitlinger BS, Zeitlinger M, Leiner I, et al. Clinical scoring system for the orediction of target site oeneration of antimicrobials in patients with sepsis. Clin Pharmacokinet 2007;46:75-83.

Capítulo 61

Antibióticos β-lactámicos

A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

I. Importancia actual del grupo en la terapia antimicrobiana

La denominación de β-lactámicos agrupa un número de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió la inhibición del crecimiento de *Staphycococcus aureus* alrededor de un hongo contaminante, el *Penicillium*, del que se obtuvo posteriormente la **penicilina.** Las **cefalosporinas** se iniciaron en 1948, cuando Botzu obtuvo, del hongo *Cephalosporium acremonium*, material activo frente a *S. aureus.* Actualmente, los β-lactámicos continúan siendo el grupo más numeroso e importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Esta importancia se debe a: *a)* su potente acción antibacteriana, de carácter bactericida; *b)* el amplio espectro alcanzado por muchos derivados; *c)* la existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia; *d)* favorables características farmacocinéticas: absorción oral, buena difusión tisular y aumento en la $t_{1/2}$ de eliminación de algunos derivados, y *e)* escasos efectos adversos.

II. Descripción de los antibióticos β-lactámicos

1. Clasificación y características químicas

Su nombre se debe a la existencia de un anillo β-lactámico en la molécula de todos los derivados (figs. 61-1 y 61-2). La estructura básica de las penicilinas contiene este anillo β-lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que origina el **ácido 6-aminopenicilánico**, fundamental para su actividad; a él se asocia una cadena lateral, extraordinariamente variable, de la que dependen las diferencias en actividad y farmacocinética de las diversas penicilinas.

En las cefalosporinas, el anillo β-lactámico está asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el **ácido 7-aminocefalosporánico,** biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas (v. más adelante).

1.1. Penicilinas

De las penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina** o **penicilina G** es la única que se usa clínicamente (v. fig. 61-1). La asociación de procaína y benzatina prolonga su $t_{1/2}$, aunque solo se pueden administrar por vía intramuscular.

Las *fenoxialquilpenicilinas* (tabla 61-1; v. fig. 61-1) **penicilina V, feneticilina** y **propicilina** mejoraron la absorción oral, aumentando la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago. La **meticilina** y la **nafcilina** resisten la inactivación enzimática por las β-lactamasas de *S. aureus,* y lo mismo ocurre con las *isoxazolilpenicilinas:* **oxacilina, cloxacilina,** etc.

Con las *aminopenicilinas,* **ampicilina, amoxicilina,** etc., se logró ampliar el espectro hacia algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*).

Las modificaciones en la molécula que originaron las *carboxipenicilinas,* como la **carbenicilina,** y de las *ureidopenicilinas,* como la **azlocilina,** consiguieron ampliar más el espectro, incluyendo la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa.* Las *amidinopenicilinas* **amidinocilina** o **mecilinam** son derivados del ácido 6-aminopenicilánico con afinidad exclusiva por la PBP-2 de enterobacterias (v. apartado III); su derivado **pivmecilinam** puede administrarse por vía oral. La presencia de un grupo metoxi en el anillo β-lactámico de la ticarcilina dio lugar a la **temocilina,** compuesto muy resistente a la inactivación enzimática por β-lactamasas de muchas bacterias gramnegativas, especialmente enterobacterias.

1.2. Cefalosporinas

De *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, de las cuales la C es la base de las nuevas cefalosporinas. A partir de ella se obtuvo el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), que, con diferentes cadenas laterales, dio lugar a varias generaciones de cefalosporinas (v. tabla 61-1 y fig. 61-2). Las variaciones en C7 del 7-ACA modifican su actividad antibacteriana, la sustitución en posición 3 del anillo dihidrotiazínico origina modificaciones farmacocinéticas, y la presencia del grupo metiltiotetrazol en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico está relacionada con alteraciones de la coagulación e intolerancia al alcohol. Las moléculas con un grupo metoxi en posición 7 del 7-ACA constituyen el grupo de las *cefamicinas,* generalmente no reconocido como independiente. Las más recientes, **ceftarolina** y **ceftobiprol,** son activas sobre *S.aureus* meticilinresistentes (Met-R), por lo que algunos las consideran de 5.ª generación.

1.3. Otros β-lactámicos

Son los **monobactámicos** y **carbapenemes** (fig. 61-3). Los primeros se caracterizan por la presencia de un anillo β-lactámico monocíclico, al cual se unen diferentes radicales que confieren al **aztreonam** una elevada resistencia a la inactivación por β-lactamasas de bacterias gramnegativas. En los carbapenemes (**imipenem, meropenem, doripenem,** etc.), el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre en posición adyacente al anillo bicíclico (v. tabla 61-1).

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

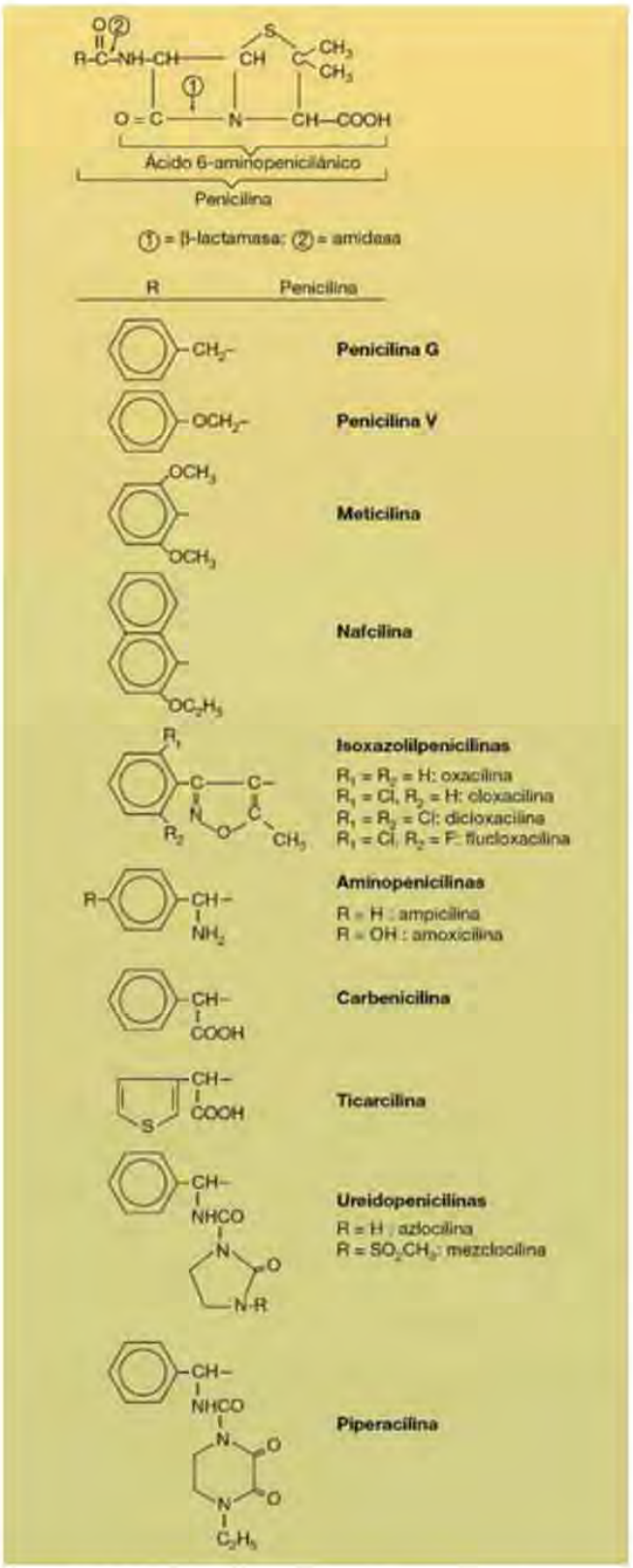


Figura 61-1 Estructura general de las penicilinas con el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico.

1.4. Inhibidores de β-lactamasas

Conservan en su estructura el anillo β-lactámico (v. fig. 61-3). En el **ácido clavulánico**, el anillo tiazolidínico de las penicilinas es sustituido por un anillo oxazolidínico; el **sulbactam** es la 6-desaminopenicilinasulfona y el **tazobactam** es la sulfona del ácido penicilánico. Estos compuestos, al inhibir competitivamente las β-lactamasas, devuelven la sensibilidad a penicilinas y cefalosporinas.

2. Mecanismo de acción

La acción de los β-lactámicos se desarrolla mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína, polímero esencial en la pared de todas las bacterias que las protege de su lisis en el medio de mayor presión osmótica en el que se encuentran (las clamidias carecen de peptidoglucano y son, por lo tanto, naturalmente resistentes a los β-lactámicos).

Para comprender el modo de acción de este grupo de antibióticos, es preciso recordar los aspectos básicos de la biología y la síntesis de la mureína, que se encuentran esquemáticamente representados en las figuras 61-4 y 61-5.

La actividad de los β-lactámicos se debe, principalmente, a la inhibición que producen en la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína (fig. 61-6 y v. fig. 61-5). La estructura de estos antibióticos, en su anillo β-lactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala, que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario de lo que ocurre con el sustrato natural, los β-lactámicos se unen a la transpeptidasa formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima. La actividad transpeptidasa reside en algunas de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), que son diferentes en las distintas especies bacterianas y se localizan en la cara externa de la membrana citoplasmática. Los β-lactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por lo tanto, en la acción de los β-lactámicos hay que considerar, al menos, tres etapas: *a)* acceso de los β-lactámicos a los sitios de acción; *b)* interacción del β-lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor, y *c)* consecuencias de esta interacción sobre la bacteria.

La dificultad para alcanzar los sitios de acción puede explicar, al menos en parte, la ineficacia de los β-lactámicos sobre muchas especies bacterianas; por ejemplo, *clamidias* y *rickettsias* de localización intracelular, o bacterias acidorresistentes con una pared muy rica en lípidos impermeables a los β-lactámicos.

Aparte de estas bacterias, con resistencia natural a los β-lactámicos, en las bacterias potencialmente sensibles existen diferencias notables que condicionan la llegada de los β-lactámicos a los sitios de acción.

En organismos grampositivos, las membranas externas son fácilmente accesibles a moléculas polares, excepto en micobacterias donde la abundancia en lípidos y ceras constituye una barrera hidrofóbica a compuestos polares. Lo mismo ocurre en bacterias gramnegativas, por la existencia de una membrana externa. En esta membrana externa y en las de las micobacterias, se encuentran unas proteínas denominadas *porinas*, integradas en la membrana, que contienen un poro de carácter hidrofílico que permite el paso de compuestos polares por difusión. La mayoría de los β-lactámicos atraviesan la membrana externa a través de las porinas. En *E. coli* y en casi todas las enterobacterias, existen dos porinas principalmente: OmpF y OmpC, aunque en condiciones de crecimiento dentro del organismo humano se sintetiza casi exclusivamente OmpC.

La difusión a través de las porinas es un *proceso pasivo* y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplasmático tenderá a igualarse. Sin embargo, en el espacio periplasmático existen enzimas capaces de inactivar los β-lactámicos (v. más adelante), por lo que la concentración de antibiótico en el espacio periplasmático dependerá de la difusión a través de la mem-

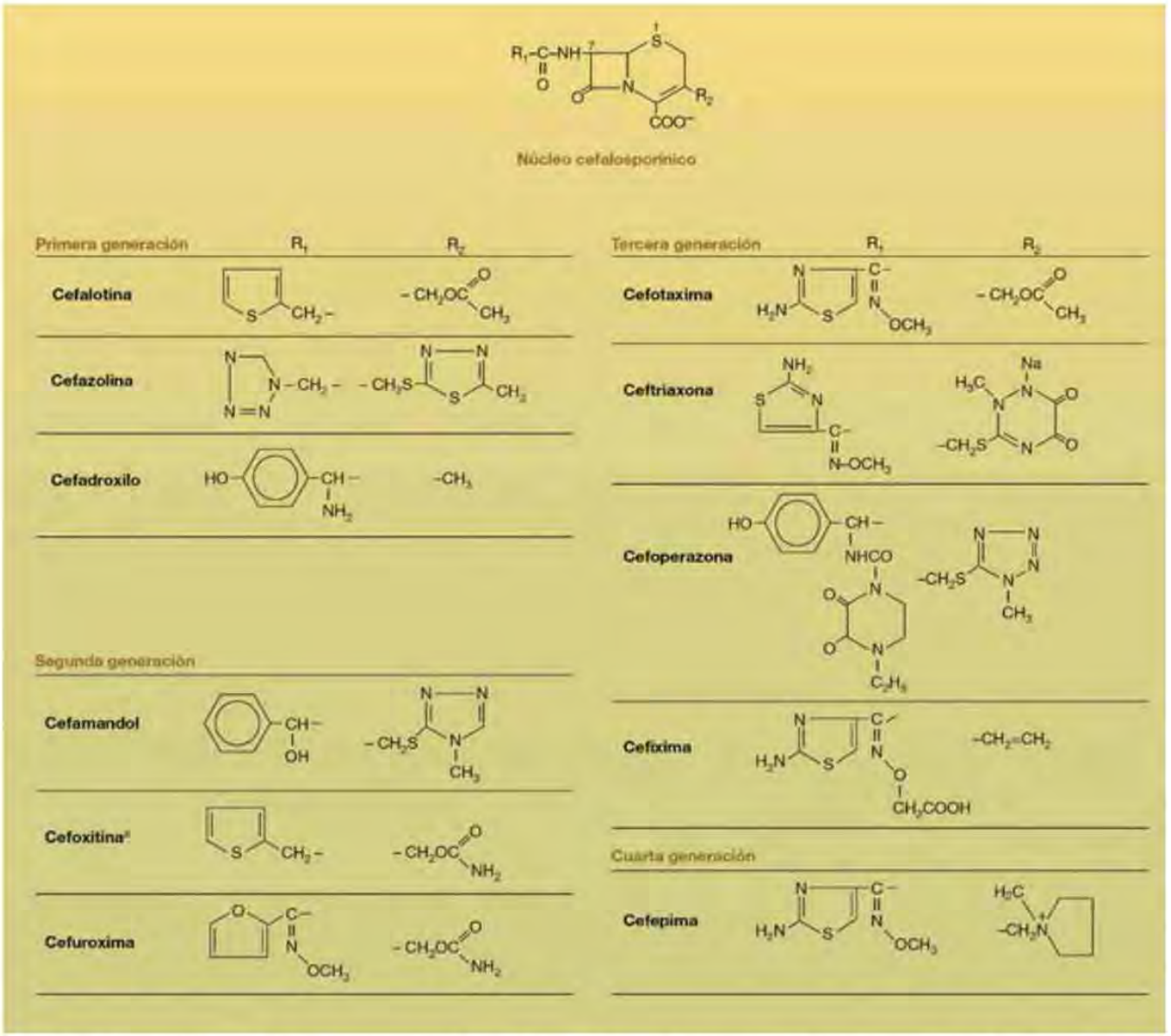


Figura 61-2 Estructura general de las cefalosporinas con el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. [a] Poseen además un radical $-OCH_3$ en posición 7.

brana externa y de la susceptibilidad a las enzimas inactivadoras (β-lactamasas); un β-lactámico puede ser activo sobre una bacteria poco permeable, si es resistente a la hidrólisis enzimática.

El lipopolisacárido (LPS) también constituye una barrera de permeabilidad, ya que, al poseer un carácter iónico, puede bloquear la vía de entrada hidrofóbica a través de las bicapas lipídicas, evitando así la entrada de los compuestos *menos polares.* Las bacterias gramnegativas presentan resistencia natural a penicilinas muy grandes o muy cargadas, o que, por otras razones, no pueden atravesar la barrera impuesta por el LPS y la membrana externa.

La actividad de β-lactámicos requiere que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de mureína hidrolasas (autolisinas) hace que la mureína se debilite y la bacteria se destruya por lisis osmótica.

En una población bacteriana susceptible a los β-lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia* y puede producir el fracaso del tratamiento, que se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida a los β-lactámicos. Esto es bien conocido en el neumococo, que requiere la actividad de una autolisina, dependiente de acetilcolina, para que se produzca la lisis por penicilina. El neumococo puede sustituir la colina por etanolamina en los lípidos de su membrana; esto no afecta a su crecimiento, pero deja inactiva la autolisina, por lo que la penicilina no actúa como bactericida, sino como bacteriostático. Estas variantes de neumococo mantienen una concentración mínima inhibidora (CMI) baja para penicilina, pero su concentración mínima bactericida (CMB) aumenta de forma considerable. En *S. aureus* se observa un fenómeno similar para la nafcilina: mientras que la relación CMB/CMI en cepas normales es de alrededor de 4, llega a ser superior a 100 en cepas tolerantes. Las bacterias tolerantes no son mutantes, sino el resultado de una adaptación fenotípica. Al retirar el antibiótico, las variantes tolerantes recuperan su susceptibilidad original.

3. Mecanismos de resistencia bacteriana

Se pueden resumir en tres tipos: alteraciones del transporte, modificación de los sitios de acción y producción de β-lactamasas. Este último es, sin duda, el más importante, aunque es habitual en las

Tabla 61-1 Clasificación de antibióticos β-lactámicos

A. Penicilinas
1. *Naturales*
   Penicilina G (bencil) (sódica, potásica)
   Penicilina G procaína
   Penicilina G benzatina
2. *Resistentes al ácido*
   Penicilina V
   Feneticilina
   Propicilina
3. *Resistentes a β-lactamasas (antiestafilocócicas)*
   Meticilina
   Nafcilina
   Isoxazolilopenicilinas:
   - Cloxacilina
   - Dicloxacilina
   - Flucloxacilina
   - Oxacilina
4. *Aminopenicilinas* (amplio espectro)
   Ampicilina:
   - Bacampicilina
   - Metampicilina
   - Pivampicilina
   - Talampicilina

   Amoxicilina
   Hetacilina
   Epicilina
   Ciclacilina
5. *De amplio espectro (anti-*Pseudomonas*)*
   Carbenicilina:
   - Carfecilina
   - Carindacilina

   Ticarcilina
   Ureidopenicilinas:
   - Azlocilina
   - Mezlocilina

   Apalcilina
   Piperacilina
6. *Amidinopenicilinas*
   Mecilinam
   Pivmecilinam
7. *Resistentes a β-lactamasas (gramnegativas)*
   Temocilina

B. Cefalosporinas
1. *Primera generación*
   Cefalotina
   Cefazolina
   Cefapirina
   Cefalexina
   Cefadroxilo
   Cefradina
2. *Segunda generación*
   Cefuroxima
   Cefamandol
   Cefoxitina[a]
   Cefmetazol[a]
   Cefaclor
   Cefonicida
   Cefprozilo
3. *Tercera generación*
   Cefminox
   Cefotaxima
   Ceftizoxima
   Ceftazidima
   Cefoperazona
   Ceftriaxona
   Cefotetán[a]
   Cefixima
   Cefpodoxima
   Ceftibuteno
4. *Cuarta generación*
   Cefepima
   Cefpiroma
   Ceftarolina
   Ceftobiprol

C. Monobactámicos
   Aztreonam
   Carumonam

D. Carbapenemes
   Imipenem
   Ertapenem
   Biapenem
   Faropenem
   Meropenem
   Doripenem

E. Inhibidores de β-lactamasas
   Ácido clavulánico
   Sulbactam
   Tazobactam

[a]Estructura de cefamicina

bacterias resistentes de origen clínico la presencia simultánea de más de un mecanismo de resistencia.

Por ejemplo, muchas cepas de *Acinetobacter baumannii* producen varias β-lactamasas y expresan bombas de expulsión activa como mecanismo adicional, siendo la coexistencia de ambos mecanismos responsable de un efecto sinérgico en la CMI que es mucho más alto que la suma de las CMI de bacterias con mecanismos individuales.

3.1. Alteración del transporte

Los β-lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación (PBP) en la cara externa de la membrana citoplasmática, lo que se consigue fácilmente en bacterias grampositivas, y por difusión a través de las porinas (OmpC, principalmente) en las gramnegativas. Mutantes que no produzcan la porina OmpC son resistentes a penicilinas y son frecuentes en pacientes tratados previamente con cefalosporinas.

Esta forma de resistencia es frecuente en enterobacterias (*Salmonella, Klebsiella* y *Enterobacter*) y en *Pseudomonas*. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que con frecuencia produce resistencia cruzada para los compuestos que las utilizan como vía de entrada. Además de las llamadas porinas generales, se conocen otras específicas cuya apertura puede estar controlada por la unión de su ligando. Un ejemplo es la porina OprD de *Pseudomonas*, que también se utiliza para

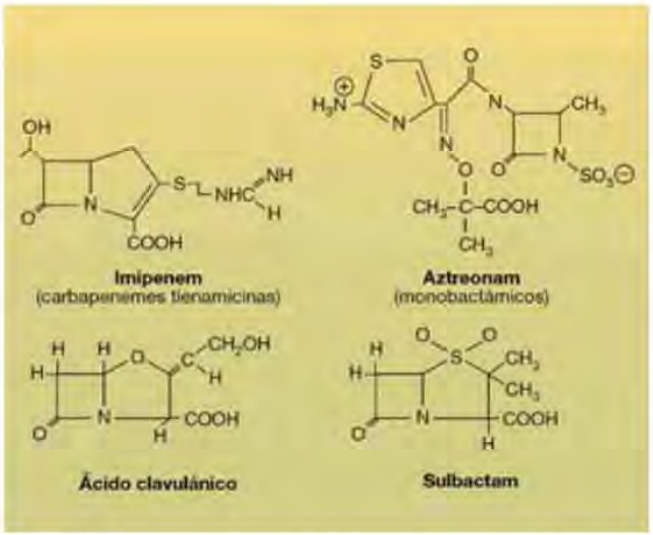


Figura 61-3 Estructura de otros β-lactámicos (tienamicinas y monobactámicos) y de inhibidores de β-lactamasas.

transporte de imipenem; su pérdida es un mecanismo habitual de resistencia a este antibiótico, aunque se requieran mecanismos adicionales (síntesis de β-lactamasas) para completar la resistencia. En el caso del meropenem y el doripenem se requiere, además, la intervención de bombas de expulsión que no son necesarias para producir resistencia al imipenem.

Otra forma de resistencia a β-lactámicos que puede incluirse en este punto está relacionada con las ya mencionadas bombas de salida (eflujo) o de expulsión, sistemas inespecíficos de bombeo al exterior de moléculas diversas. La inactivación de una bomba de salida, en cepas resistentes de *Pseudomonas* productoras de β-lactamasas o con las PBP alteradas, da lugar a un notable descenso de su resistencia, lo cual indica que en este género, y probablemente en otros gramnegativos, la resistencia a β-lactámicos es el resultado de la cooperación entre estos mecanismos de resistencia, como se ha descrito en el caso de los carbapenemes. La inhibición de bombas de eflujo desempeña un papel importante en la resistencia de bacilos gramnegativos no fermentadores.

3.2. Alteración de los sitios de acción

La disminución de la afinidad de los β-lactámicos por las PBP es un mecanismo de resistencia frecuente en bacterias grampositivas, siendo la resistencia de *S. aureus* a meticilina el mejor ejemplo.

La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus*, produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2a o PBP2' con muy baja afinidad por la meticilina, y, por tanto, resistentes a este antibiótico. La proteína PBP2a es producto de un gen *mecA* presente solo en el cromosoma de *S. aureus* resistentes a meticilina, que se supone que lo ha adquirido de otra especie bacteriana. Además de estos mutantes resistentes a meticilina, se han aislado variantes de *S. aureus*, resistentes a diversos β-lactámicos, que producen una PBP2a con afinidad alterada por muchos β-lactámicos, incluidos carbapenemes, o una gran cantidad de PBP4, una de las PBP de bajo peso molecular. Está en investigación una molécula (cyslabdano) que altera la expresión o la función de esta PBP2'. Su unión a imipenem potencia la actividad del antibiótico sobre *S. aureus* MetR y, sin embargo, carece de actividad sobre β-lactamasas activas sobre penicilinas y cefalosporinas producidas por esta misma especie bacteriana.

Los enterococos presentan una resistencia natural a muchos β-lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP

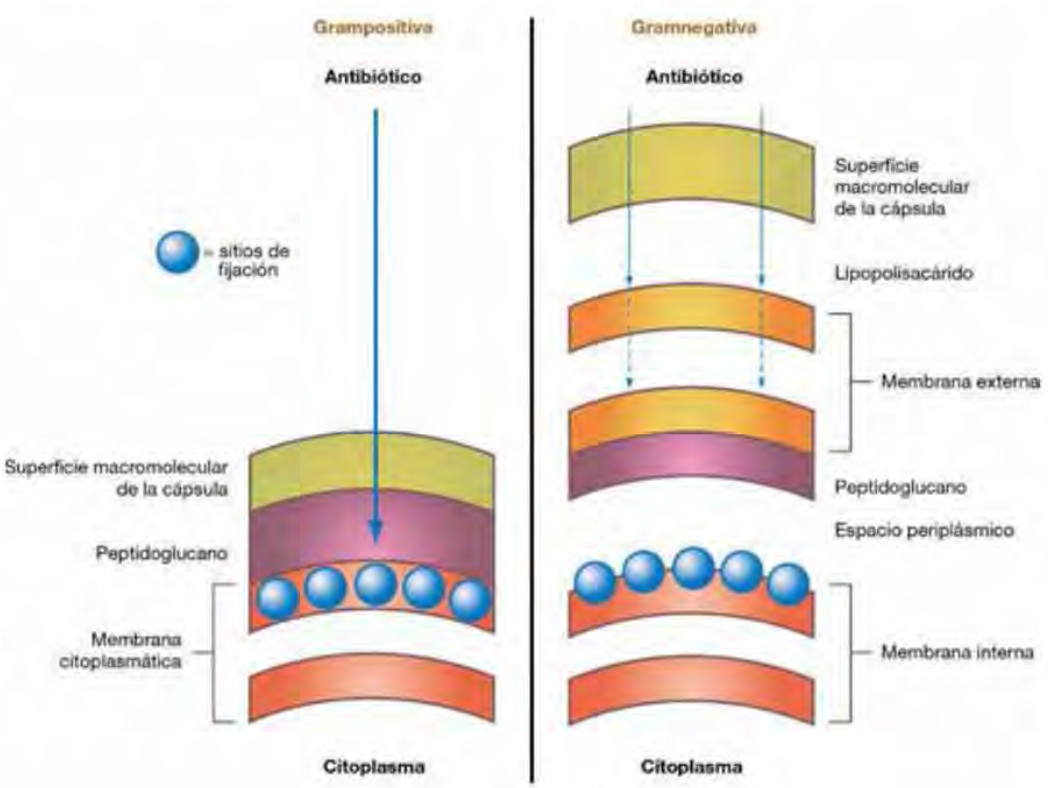


Figura 61-4 Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas y grampositivas.

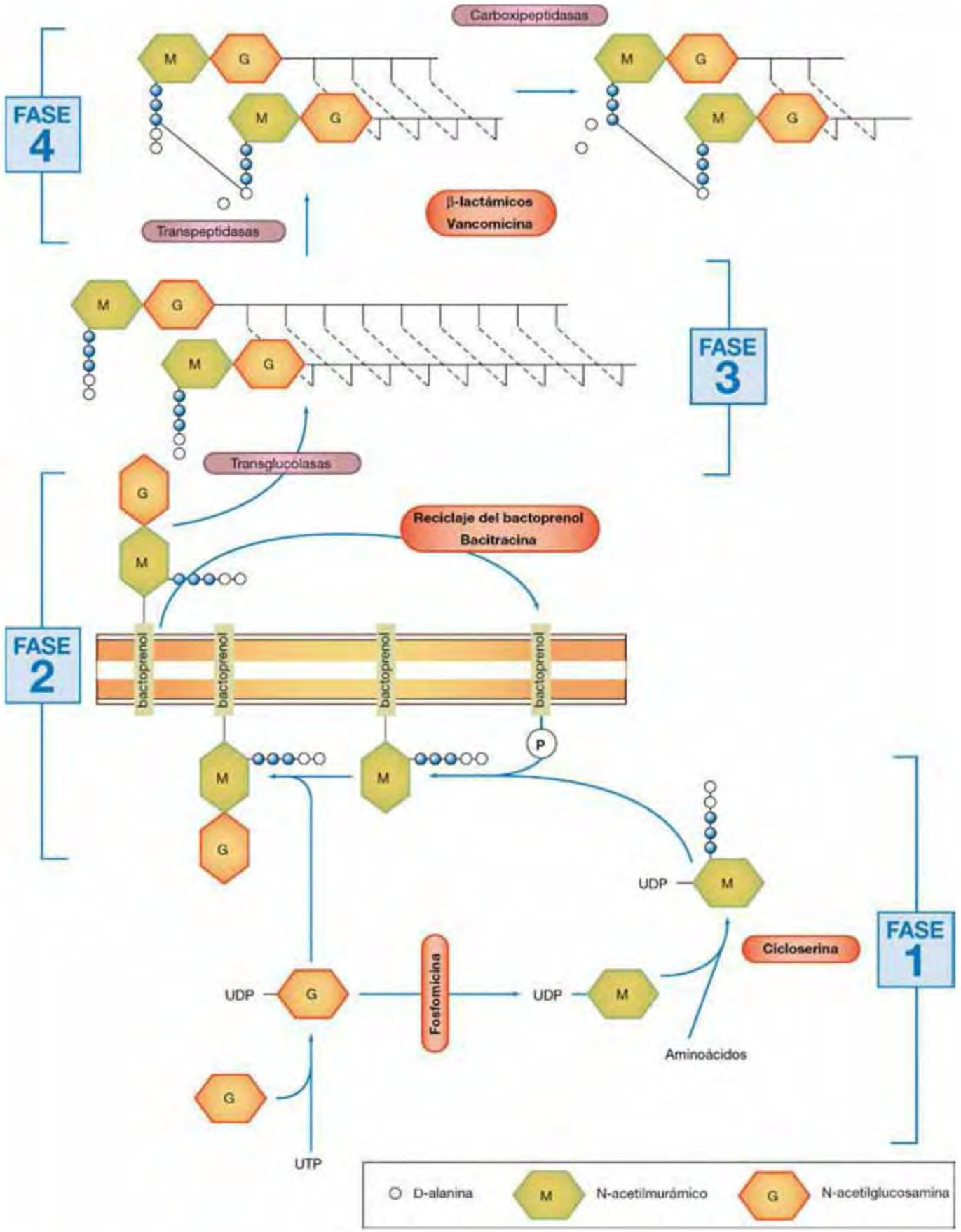


Figura 61-5 Esquema de las fases de la síntesis de mureína. La mureína de la membrana confiere a las bacterias su forma y resistencia. Sus unidades estructurales son la N-acetilglucosamina (G) y el ácido N-acetilmurámico (M). El grupo ácido de M está esterificado por un pentapéptido. Las unidades G y M se encuentran unidas por enlaces glucosídicos formando polímeros lineales. La mureína madura es una malla bi o tridimensional que se forma a partir de los polímeros lineales, por los enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el M. En la **fase 1,** que ocurre en el citoplasma, se sintetizan las unidades estructurales UDP-G y UDP-M. En la **fase 2,** el UDP-M se transfiere a un lípido de la membrana: el bactoprenol. La **fase 3** es la fase de polimerización: una unidad básica unida a la membrana por el bactoprenol se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. En la **fase 4** los polímeros lineales de unidades G y M forman enlaces cruzados mediante la acción de las transpeptidasas.

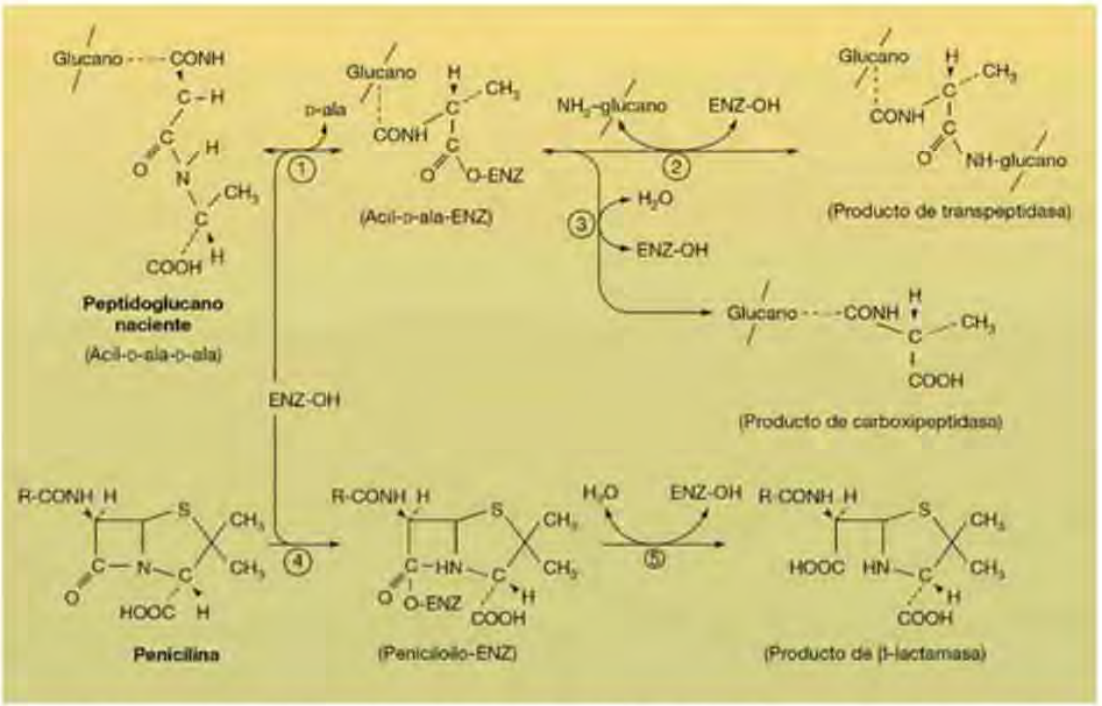


Figura 61-6 Procesos de transpeptidación y su inhibición por β-lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo que es un residuo de serina (acil-D-ala-ENZ) y libera el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β-lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina para producir peniciloilo-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β-lactamasas, que regenera la enzima.

(PBP5) que es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos. Se han aislado mutantes de enterococos con resistencia ampliada, que incluye penicilina y ampicilina, con mayor cantidad de PBP5 y afinidad disminuida para estos antibióticos.

En neumococos se han aislado mutantes resistentes a β-lactámicos, que presentan hasta tres de sus PBP de alto peso molecular (PBP1a, 2b y 2x) alteradas, con afinidad disminuida. En muchos casos, los cambios son tan numerosos que se cree que son el resultado de recombinación con un gen extraño adquirido por transformación. Otro tanto ocurre en *Haemophilus* y *Neisseria*.

3.3. Producción de β-lactamasas

Es el mecanismo más importante de resistencia a los β-lactámicos. Estas enzimas hidrolizan el anillo β-lactámico, convirtiéndolos en compuestos biológicamente inactivos. En organismos grampositivos, la síntesis de β-lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional; esto permite el crecimiento de otras bacterias no productoras de β-lactamasas. En bacterias gramnegativas, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica, de tal forma que escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibiótico a su paso al periplasma a través de las porinas. Existen inhibidores de β-lactamasas que se analizarán más adelante.

3.3.1. Tipos de β-lactamasas

Actualmente se conocen varios cientos de β-lactamasas, cuyo número aumenta continuamente, por lo que resulta imposible disponer de una relación actualizada. Sin embargo, es frecuente que cada β-lactamasa recién descubierta proceda de otra ya conocida con ligeras modificaciones. Su relación puede conocerse gracias a la tecnología de determinación y análisis de secuencias del ADN y proteínas, lo que permite clasificar en grupos a las β-lactamasas. Una relación actualizada de las β-lactamasas, oficialmente reconocidas, se encuentra en http://www.lahey.org/Studies/.

Son criterios de clasificación:

a) *Especificidad de sustrato:* la capacidad relativa de hidrólisis de bencilpenicilina o cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasa o cefalosporinasa. Hoy en día se habla también de oxacilinasas, carbapenemasas, etc.
b) *Clase molecular:* se establece a partir de comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real. Existen cuatro clases moleculares: A, representada por penicilinasas de tipo TEM; B, son metaloenzimas; C, representadas por cefalosporinasas cromosómicas de enterobacterias, y D, representadas por las enzimas capaces de hidrolizar cloxacilinas.
c) *Susceptibilidad a inhibidores:* se incluyen, con valor clasificatorio, la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico (v. más adelante).

3.3.2. Evolución de las β-lactamasas

El origen evolutivo de las β-lactamasas puede estar en una PBP con actividad d-ala-d-ala-carboxipeptidasa, enzimas con las que las β-lactamasas conservan ciertas similitudes. Cualquiera que sea el origen de estas enzimas, es interesante destacar que las β-lactamasas actuales evolucionan a partir de otras más primitivas, como lo demuestra el hecho de que todas ellas se puedan incluir en cuatro únicas clases moleculares, de las que la A y la C tienen una incidencia mucho mayor que las otras dos. Como se ha demostrado para las enzimas del tipo CTX-M, es posible que los genes originales de las β-lactamasas residieran en los cromosomas de diferentes bacterias. Más tarde se habrían diseminado a través de elementos genéticos móviles.

Los primeros miembros de la clase A se describieron a mediados de la década de los sesenta del siglo XX. Son enzimas de tipo TEM muy frecuentes en los plásmidos de enterobacterias. Los primeros aislamientos (TEM1) solamente hidrolizaban penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Actualmente se han aislado alrededor de 80 variantes de TEM1, algunas de las cuales pueden hidrolizar monobactámicos o cefalosporinas de tercera generación. Se han descrito en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* enzimas

derivadas de TEM resistentes a la inhibición por ácido clavulánico, que se han denominado IRT. Otros tipos de enzimas de la clase A, como las SHV, han sufrido un proceso de evolución paralelo.

Las enzimas de la clase B son metalo-β-lactamasas que requieren la colaboración de un átomo de Zn en el centro activo para hidrolizar el antibiótico y, en consecuencia, son inhibidos por EDTA. Son el grupo más activo frente a los carbapenemes.

Las enzimas de la clase C son cefalosporinasas cromosómicas presentes en muchas enterobacterias, que pueden ser o no inducibles. El prototipo de estas enzimas, AmpC, no hidroliza cefalosporinas de tercera generación. Posteriormente, se aislaron mutantes con espectro expandido, comprobándose la localización de estas enzimas en plásmidos (FOX, MIR1).

Las enzimas de clase D presentan gran actividad frente a oxacilina y cloxacilina. Aunque guardan poca relación con las clases A y C, también presentan serina como residuo principal catalítico en su centro activo.

En la tabla 61-2 se clasifican y se resumen las principales características de las β-lactamasas. Entre los tipos de β-lactamasas descritas hay algunas variantes a las que podemos considerar más importantes por su prevalencia e importancia clínica:

a) β-lactamasas de espectro extendido (BLEES). Aunque todas las β-lactamasas son capaces de expandir su espectro de acción, se denominan así preferentemente a las enzimas de la clase A similares a TEM, SHV o CTX-M que, por mutaciones sucesivas, han adquirido la capacidad de hidrolizar la mayoría de anti β-lactámicos excepto los carbapenemes. De entre todas ellas podemos destacar, por su incidencia, los tipos CTX-M-14 y CTX-M-15.

b) Carbapenemasas que hidrolizan carbapenemes; pertenecen sobre todo a las clases moleculares B y D. En la actualidad preocupa la diseminación de los enzimas OXA-48 y NMD-1 que producen fenotipos intratables

c) β-lactamasas resistentes a los inhibidores. Son de clase A y su producción hace que las asociaciones β-lactámico-inhibidor pierdan su eficacia terapéutica.

d) Enzimas de clase C (cefalosporinasas) plasmídicas. Esta clase de β-lactamasas era de localización cromosómica y, por tanto, no transmisible por conjugación, y su expresión solía estar reprimida. Cuando se desregula la expresión, pasan

Tabla 61-2 Principales tipos de β-lactamasas

Grupo	Clase	Sustratos	Enzimas representativas
Grupo 1: cefalosporinasas no inhibidas por AC	C	Cefalosporinas + ampicilina y aztreonam	Enzimas AmpC de enterobacterias FOX-1 (*K. pneumoniae*)
Grupo 1e: cefalosporinasas no inhibidas por AC de espectro ampliado	C	Como 1 + oximino cefalosporinas	GC1, CMY-37
Grupo 2a: penicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilinas	PC1
Grupo 2b: enzimas de amplio espectro inhibidas por AC	A	Penicilina, carbenicilina, cefaloridina	TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Grupo 2be: enzimas de espectro expandido inhibidas por AC	A	Como 2b + cefotaxima	TEM-3 (hasta 26), CAZ-1 = TEM-5, CTX-M_15 y SHV-2 (hasta 6)
Grupo 2br: enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2b	TEM-30 (hasta 36). SHV-10
Grupo 2ber: enzimas de espectro expandido resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2be	TEM50
Grupo 2c: carbenicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilina, ampicilina, carbenicilina	PSE-1 y CARB-3 *(Pseudomonas)*
Grupo 2ce: carbecinilasa con espectro ampliado	A	Como 2c + cefepima y cefpiroma	RTG-4
Grupo 2d: enzimas activas sobre cloxacilina	D	Cloxacilina y oxacilina	OXA-1 (hasta 10) enterobacterias y *Pseudomonas*
Grupo 2de: enzimas activas sobre cloxacilina con espectro ampliado	D	Cloxacilina y oxacilina y oxymino cefalosporinas	OXA-11, OXA-15
Grupo 2df: enzimas activas sobre cloxacilina y carbapenemes	D	Cloxacilina, oxacilina y carbapenemes	OXA-23, OXA-48
Grupo 2e: cefalosporinasas inhibidas por AC	A	Cefalosporinas de primera generación	CepA
Grupo 2f: serin-carbapenemasas	A	Como 2be + aztreonam e imipenem	KPC-2, IMI-1
Grupo 3a: (metalo) carbapenemasas	B	Penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes	IMP-1, VIM-1
Grupo 3b: carbapenemasas inactivas sobre penicilinas y cefalosporinas	B	Carbapenemes	CphA, Sfh1

Adaptado de Bush and Jacoby, Antimicrob Agents and Chemother 2010; 54: 969-76.

a plásmidos o amplían su espectro de acción por mutación y su presencia produce complicaciones clínicas.

3.3.3. *Inhibidores de β-lactamasas*

Poseen estructura química análoga a los β-lactámicos (v. fig. 61-3), lo que explica su efecto inhibidor competitivo de ciertas β-lactamasas, mediadas por plásmidos o por cromosomas. Estos compuestos carecen de actividad antibacteriana propia, pero, como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por producir enzimas inactivadoras recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hay que tener en cuenta que la acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas, producida por estos inhibidores, solo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a ellos, como, por ejemplo, estafilococos, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *E. coli*, etc. Este fenómeno ha encontrado clara aplicación clínica, mediante la asociación del **ácido clavulánico** a la amoxicilina o la ticarcilina, del **sulbactam** a la ampicilina y del **tazobactam** a la piperacilina (v. apartado II, 7).

4. Actividad antibacteriana

En las tablas 61-3 a 61-6 se indica la actividad de los β-lactámicos sobre una selección de especies bacterianas. Por motivos prácticos, en el caso de las penicilinas se ha separado la actividad sobre bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios. En el caso de las cefalosporinas, en la tabla 61-4 no se expresa su espectro completo, sino que se destacan aquellas peculiaridades del espectro que tienen mayor interés para su correcta aplicación tera-

Tabla 61-3 Penicilinas: actividad antibacteriana[a]

	Penicilina G	Ampicilina, amoxicilina	Cloxacilina, oxacilina, meticilina	Carbenicilina, ticarcilina	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Bacterias grampositivas					
Streptococcus pneumoniae	S[b]	S	S	S	S
Strep. grupos A, B, C y G	S	S	S	S	S
Streptococcus S. viridans	S	S	S	S	S
Enterococcus faecalis	—	S[c]	R	—	S
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	—	—	S	—	—
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	R	S	S
Bacterias gramnegativas					
Neisseria gonorrhoeae	S	S	R	S	S
Neisseria meningitidis	S	S	R	S	S
Haemophilus influenzae	R	S[d]	R	—	—
Escherichia coli	R	S	R	S	S
Klebsiella sp.	R	R[d]	R	R[d]	S
Enterobacter	R	R	R	S	S
Citrobacter	R	R	R	S	S
Serratia	R	R	R	S	S
Salmonella	R	S	R	S	S
Shigella	R	S	R	S	S
Proteus mirabilis	R	S	R	S	S
Providentia	R	S	R	S	S
Morganella	R	R[d]	R	S	S
Aeromonas	R	R[d]	R	S	S
Pseudomonas aeruginosa	R	R	R	S	S

(Continúa)

Tabla 61-3 Penicilinas: actividad antibacteriana[a] *(cont.)*

	Penicilina G	Ampicilina, amoxicilina	Cloxacilina, oxacilina, meticilina	Carbenicilina, ticarcilina	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Anaerobios					
Actinomyces	S	S	R	—	—
Plevotella melaninogenica	S	S	R	S	S
Clostridium perfringens	S	S	—	S	S
Peptostreptococcus	S	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a]Expresada en términos generales (consultar datos locales).
[b]Existe un porcentaje de cepas moderada o altamente resistentes (v. apartado VIII).
[c]Necesaria asociación con aminoglucósido (efecto sinérgico).
[d]Porcentaje muy variable. Valorar asociación con inhibidores de β-lactamasas.

péutica. En la tabla 61-5 se indica la actividad antibacteriana del aztreonam (monobactámico), cuyo espectro no incluye bacterias grampositivas. Y en la tabla 61-6 figura el espectro antibacteriano de los carbapenemes sobre un número de bacterias que se han seleccionado, como en los grupos anteriores, por su interés en la práctica clínica.

Es necesario considerar que, cuando no existan diferencias importantes entre los derivados de un mismo grupo, puede que solo se señale el nombre de uno de ellos, en general el más antiguo. Es inevitable indicar un número bastante elevado de cefalosporinas de tercera generación que se debe a la existencia de diferencias en el espectro y actividad antibacteriana de interés clínico o a peculiaridades farmacocinéticas que condicionan sus indicaciones terapéuticas.

De la actividad antibacteriana de los β-lactámicos es importante destacar:

a) La gran actividad de la penicilina G sobre varias especies bacterianas, fundamentalmente grampositivas y sobre bacterias anaerobias (excepto *Bacteroides fragilis*), lo que justifica que se mantenga como tratamiento de primera elección en las infecciones producidas por ellas (v. indicaciones terapéuticas).

b) La escasa sensibilidad de *Enterococcus faecalis* a los β-lactámicos; ninguna cefalosporina posee actividad sobre este germen, cuya sensibilidad a los β-lactámicos queda reducida a penicilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes (con menor actividad).

c) El amplio espectro que cubren las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas).

d) La mayor actividad de las cefalosporinas de primera generación sobre bacterias grampositivas, incluido *S. aureus* sensible a cloxacilina.

e) La actividad de algunas cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima y cefepima) sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

f) Muchas penicilinas son activas sobre bacterias anaerobias, con excepción de *B. fragilis;* este germen es sensible, sin embargo, a ureidopenicilinas, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán y carbapenemes; de estos últimos hay que señalar que son los β-lactámicos con mayor espectro antibacteriano, en el que se incluyen varias especies bacterianas aunque sean resistentes a penicilinas *(gonococo* y *neumococo)*.

g) La similitud de espectro antibacteriano de cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y cefixima, en el que está incluida también *Neisseria meningitidis.* El espectro de la cefepima y de la cefpiroma es similar al de cefotaxima y ceftriaxona, pero, además, poseen una actividad anti-*Pseudomonas* comparable a la ceftazidima.

h) La actividad de los monobactámicos queda limitada a bacterias gramnegativas, siendo su espectro comparable al de los aminoglucósidos (v. cap. 62).

i) La reciente introducción de las cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol con actividad sobre *S. aureus MetR*, que, además, son las únicas cefalosporinas con actividad sobre enterococo.

5. Características farmacocinéticas

En las tablas 61-7, 61-8 y 61-9 se especifican las características cinéticas de los principales β-lactámicos. A continuación se comentan los aspectos más interesantes.

5.1. Absorción

Aunque los β-lactámicos, en general, deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados (p. ej., amoxicilina, cloxacilina y diversas cefalosporinas).

Entre los β-lactámicos de absorción oral existen algunas diferencias que se deben considerar. Aunque se comercializaron diferentes derivados de la ampicilina (bacambipicilina, metampicilina, etc.), ninguno de ellos ha tenido el éxito que las diferentes compañías esperaban; en la mayoría de los casos, la amoxicilina es el antibiótico que sustituye a la ampicilina en el tratamiento por vía oral. Existen también cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones que se absorben bien por vía oral. Todos los monobactámicos y carbapenemes comercializados hasta la actualidad

Tabla 61-4 Cefalosporinas. Actividad sobre una selección de cepas bacterianas[a]

	Cefazolina	Cefamandol	Cefuroxima	Cefoxitina	Cefotaxima	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepima	Cefpiroma	Cefixima	Ceftarolina	Ceftobiprol
Streptococcus A, B, C y G	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus viridans	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Enterococcus faecalis	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	S	S	S	S	S	S	—	S	S	S	S	S
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
Haemophilus influenzae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Neisseria meningitidis	R	—	—	—	S	S	—	S	—	—	S	S
Escherichia coli	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Klebsiella pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Enterobacter	R	—	—	—	S	S	S	S	S	—	S	S
Serratia	R	R	R	R	S	S	S	S	S	—	S	S
Proteus mirabilis	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Morganella	R	—	S	—	S	S	S	S	S	—	S	S
Aeromonas	R	S	S	—	S	S	S	S	S	S	S	S
Pseudomonas aeruginosa	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R	—	S
Burkholderia cepacia	R	R	R	R	S	S	S	—	—	R	—	—
Bacteroides fragilis	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	—	—
Clostridium perfringens	—	S	S	S	S	S	S	—	—	R	—	S
Peptostreptococcus	—	S	S	S	S	S	S	S	S	S	—	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a]Expresada en términos generales (consultar datos locales).

Tabla 61-5 Actividad del aztreonam sobre una selección de cepas bacterianas[a]

Escherichia coli	S
Klebsiella pneumoniae	S
Klebsiella oxytoca	S
Enterobacter cloacae	S[b]
Citrobacter	S[b]
Serratia marcescens	S
Proteus mirabilis	S
Proteus vulgaris	S
Morganella sp.	S
Providentia sp.	S
Salmonella	S
Shigella	S
Haemophilus influenzae	S
Neisseria gonorrhoeae	S
Neisseria meningitidis	S
Pseudomonas aeruginosa	S[b]
Stenotrophomonas maltophilia	R
Burkholderia cepacia	R

R: resistentes; S: sensibles.
[a]En términos generales (consultar datos locales).
[b]Algunas cepas son resistentes (CM > 16 mg/L).

deben administrarse por vía parenteral (v. tabla 61-8). Aunque todavía no autorizados en España, existen nuevos derivados del grupo de los carbapenemes que se pueden administrar por vía oral: **biapenem,** más estable a la hidrólisis por la dipeptidasa renal, **faropenem,** un profármaco (daxolato de faropenem), y otros, como **sulopenem,** todavía en fase de investigación.

5.2. Distribución

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de manera definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por lo tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Si se tiene en cuenta que los β-lactámicos son sustancias hidrofílicas, el bajo grado de unión a las proteínas favorece, de manera significativa, la difusión tisular.

La distribución es buena, alcanzándose concentraciones adecuadas en el líquido pleural, pericardio, líquido sinovial, etc. La concentración en el LCR, sin embargo, es escasa, excepto cuando existe inflamación meníngea; esto hace posible su utilización en el tratamiento de las meningitis. Entre las cefalosporinas, alcanzan concentraciones suficientes en el LCR la cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima y ceftazidima. Su utilidad en el tratamiento de las meningitis figura en el apartado VIII, 6.

Todos los β-lactámicos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando concentraciones variables en la circulación fetal; a pesar de ello, por su escasa toxicidad (v. apartado VII), son antibióticos de elección durante el embarazo.

5.3. Metabolismo y excreción

En su mayoría son eliminados por la orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por filtración y secreción tubular activa, mientras que en el caso de las cefalosporinas la secreción tubular es más variable para los distintos derivados.

Existen algunas excepciones a considerar: *a)* algunos β-lactámicos (cefalotina, cefapirina y cefotaxima) sufren procesos de desacetilación, originando metabolitos con diferentes grados de actividad antibacteriana y diferencias

Tabla 61-6 Actividad de carbapenemes sobre una selección de cepas bacterianas[a]

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)	S	S	S[c]	S
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)	R	R	R	R
Streptococcus A, B, C, G	S	S	S[c]	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S[c]	S
Enterococcus faecalis	S	S[b]	R	S[b]
Haemophilus influenzae	S	S	S[d]	S
Neisseria gonorrhoeae	S	S	S[d]	S
Moraxella catarrhalis	S	S	S[d]	S
Klebsiella pneumoniae	S	S	S	S
Acinetobacter	S	S	R	S
Enterobacter cloacae	S	S	S	S
Escherichia coli	S	S	S	S
Citrobacter freundii	S	S	S	S
Serratia marcescens	S	S	S	S
Proteus mirabilis	S	S	S	S

Tabla 61-6 Actividad de carbapenemes sobre una selección de cepas bacterianas[a] *(cont.)*

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Proteus vulgaris	S	S	S	S
Salmonella	S	S	S	S
Shigella	S	S	S	S
Pseudomonas aeruginosa	S	S[d]	S[c]	S
Burkholderia cepacia	S	S	—	—
Xantomonas maltophilia	R	R	R	—
Peptostreptococcus	S	S	S	S
Clostridium perfringens	S	S	S	S
Bacteroides fragilis	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
[a]Expresada en términos generales (consultar datos locales).
[b]Efecto sinérgico asociando aminoglucósidos.
[c]Menor actividad que el imipenem.
[d]Mayor actividad que el imipenem (sensibles incluso algunas cepas resistentes a este).

farmacocinéticas. Por ejemplo, la desacetilcefotaxima tiene una semivida ligeramente más larga que la cefotaxima (1,6 h); *b)* la eliminación renal de cefaloridina, ceftazidima y ceftriaxona se produce exclusivamente por filtración glomerular, y *c)* numerosos β-lactámicos pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas en bilis (mezlocilina, nafcilina, piperacilina, cefazolina, cefamandol y cefoxitina); la eliminación biliar es muy importante para la ceftriaxona (40%) y el cefotetán (12%); en el caso de la cefoperazona, solo el 25% se elimina por el riñón y el resto (75%) lo hace en forma activa por la bilis.

La mayor concentración en forma activa en la bilis tiene consecuencias de interés clínico: *a)* pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones localizadas en las vías biliares, aunque, si existe obstrucción, solo en el caso de la cefoperazona se han demostrado cantidades suficientes; *b)* pueden dar lugar a efectos adversos importantes: diarrea por modificar la flora intestinal normal y alteraciones de la coagulación por hipoprotrombinemia al inhibir la síntesis de la vitamina K por reducir la flora bacteriana intestinal, y *c)* los β-lactámicos cuyo porcentaje de eliminación biliar es mayor (cefoperazona y ceftriaxona) no requerirán modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Tabla 61-7 Características farmacocinéticas de las principales penicilinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR[b] (% de concentración plasmática)
Penicilina G	P	60	30	75	2-6
Penicilina V	O	80	45	40	
Meticilina	P	30-40	30	80	3-12
Cloxacilina	O, P	95	30	40	
Ampicilina	O, P	20	60-75	25-40	8-13
Amoxicilina	O	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	P	50	60-80	85	9
Ticarcilina	P	45-50	60-90		9
Mezlocilina	P	50	60	45-60	14
Azlocilina	P	20	45-60	60-70	13
Piperacilina	P	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	P	20	45-60		
Temocilina	P	85	240	80	0,5-15

[a]O: vía oral; P: vía parenteral.
[b]Con meninges inflamadas.

Tabla 61-8 Características farmacocinéticas de las principales cefalosporinas

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR[b] (% de concentración plasmática)
Primera generación					
Cefaloridina	P	10-30	1-1,5	100	15
Cefalotina	P	65-75	0,5	65	1-5
Cefazolina	P	75-85	1,5-2	80-100	1-4
Cefapirina	P	40-50	0,5	55-70	
Cefacetrilo	P	30-40	0,7-1,2	75	
Cefaloglicina	O	—	—	75-100	
Cefalexina	O	10-15	0,7-1	80-100	
Cefradina	O, P	12-16	0,7-1	80-100	
Cefadroxilo	O	—	1,2	70-80	
Segunda generación					
Cefuroxima	O, P	30-50	1,3	100	5-10
Cefamandol	P	75	0,8	80-100	1-20
Cefoxitina	P	70-75	0,8	90	1-30
Cefmetazol	P	85	1,1	100	
Cefaclor	O	—	0,2		
Ceforanida	P	80	—		
Cefonicid	P	>90	4,5		
Cefprozilo	O	35-45	1,2		
Tercera generación					
Cefotaxima	P	30-50	1	80[c]	5-15
Cefoperazona	P	80-90	2	25[d]	3
Moxalactam	P	40-50	2,2	75	5-15
Cefsulodina	P	30	1-1,5	70	15
Ceftizoxima	P	30	1,7	85	20
Ceftazidima	P	17	1,8	15-20	5-25
Ceftriaxona	P	80-95	8	60[d]	3-10
Cefixima	O	67	3,7	75	—
Cefmenoxima	P	77	1		
Cefpodoxima	O	40	2,2		
Ceftibuteno	O	40	2,5		
Cuarta generación					
Cefepima	P	20	2,1		
Cefpiroma	P	10	2		
Ceftarolina	P	7-19	2,6	85	—
Ceftobiprol	P	17	2,8	62	—

LCR: líquido cefalorraquídeo.
[a]O: vía oral; P: vía parenteral.
[b]Con meninges inflamadas.
[c]Parcialmente en forma de desacetilcefotaxima (activa).
[d]El resto se excreta por vía biliar en forma activa.

Tabla 61-9 Características farmacocinéticas de monobactámicos y carbapenemes.

	Absorción[a]	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR[b] (% de concentración plasmática)
Monobactámicos					
Aztreonam	P	—	1,3-2,2	58-74	10
Carumonam	P	—	1,3-1,7	—	—
Carbapenemes					
Ertapenem	P	85-95	4	3,8	—
Imipenem	P	—	1	70	—
Meropenem	P	—	1	90	—
Doripenem	P	8	1	75	—

La secreción tubular renal es inhibida por probenecida, cuya administración prolongará la $t_{1/2}$ de los β-lactámicos que se eliminan por este mecanismo. Asimismo, la probenecida compite con los β-lactámicos por los puntos de unión a la albúmina plasmática, por lo que su administración aumentará la cantidad de antibiótico en forma libre en la sangre, favoreciéndose los procesos de difusión.

Por su importancia clínica, es necesario señalar que el imipenem es hidrolizado por una dipeptidasa localizada en las células del túbulo proximal renal que rompe su anillo β-lactámico dando lugar a un metabolito inactivo; la asociación a cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa, aumenta la actividad de imipenem, cuya recuperación urinaria, en forma activa, aumenta hasta el 70% aproximadamente.

Los restantes carbapenemes (meropenem, ertapenem, doripenem, etc.) no son inactivados por la dipeptidasa renal, manteniéndose, mayores concentraciones en orina en forma de fármaco activo (el 90% de la concentración plasmática). Su aclaramiento sigue una proporción lineal al de creatinina. El ertapenem es metabolizado parcialmente por hidrólisis de su anillo β-lactámico, siendo excretado un 80% en esta forma por el riñón; el resto se elimina sin modificar.

En la dosificación de un antibiótico y en su intervalo de administración hay que tener en cuenta factores, tanto farmacológicos como bacteriológicos; como norma general, se acepta que el intervalo de administración de un antibiótico debe ser de cuatro veces la $t_{1/2}$ en infecciones graves y de seis veces para infecciones de gravedad moderada. En las tablas 61-7, 61-8 y 61-9 figuran las $t_{1/2}$ de los diferentes β-lactámicos; como puede verse, la corta $t_{1/2}$ de la penicilina G (30 min) se ha prolongado extraordinariamente en otros β-lactámicos, siendo en varios de ellos superior a las 3 h (temocilina, cefonicid, cefotetán y ceftriaxona).

La $t_{1/2}$ puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas (v. cap. 60). En los β-lactámicos se debe reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min, excepto en el caso de la cefoperazona y la ceftriaxona, cuya principal vía de eliminación es la biliar. Las variaciones en la función renal explican que la $t_{1/2}$ esté aumentada en el recién nacido, fundamentalmente en los prematuros, y en las personas de edad avanzada, mientras que en los niños y adultos jóvenes, la $t_{1/2}$ es más corta.

5.4. Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

El tiempo durante el cual penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos se encuentran en concentraciones superiores a la CMI correspondiente al germen responsable en el lugar de la infección, es el parámetro que determina la respuesta al tratamiento (efecto tiempo-dependiente). Hecho relacionado con la duración del efecto postantibiótico, que, aunque en las bacterias grampositivas puede prolongarse 2-3 h, en las gramnegativas es muy corto. El intervalo, que queda reflejado en la tabla 61-10, depende de la $t_{1/2}$ de eliminación correspondiente a cada derivado.

Sin embargo, los carbapenemes parecen tener un comportamiento farmacodinámico diferente. Su actividad bactericida es concentración-dependiente, habiéndose demostrado un efecto postantibiótico significativo tanto sobre bacterias grampositivas como gramnegativas.

6. Reacciones adversas

Son antibióticos muy bien tolerados, aunque se han descrito numerosos efectos secundarios, para todos los grupos, que solo excepcionalmente son graves.

6.1. Penicilinas

Las reacciones adversas más importantes son las de *hipersensibilidad* de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 h) o tardía (>72 h), y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica que puede ser mortal. Su incidencia es del 1-5% incluyendo todos los tipos. Afortunadamente, las reacciones anafilácticas solo aparecen en el 0,2% de los pacientes, y son mortales en el 0,001% de los casos. Estos datos son importantes para averiguar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable «alergia a la penicilina» denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. La existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante pruebas cutáneas que deben ser valoradas por personal especializado, puesto que su realización puede provocar una reacción de hipersensibilidad grave. Además, su resultado puede ser válido para disminuir, pero no para descartar totalmente la

Tabla 61-10 Dosificación de los antibióticos β-lactámicos

	Adultos (g)	Intervalo (h)	Niños (mg/kg)	Intervalo (h)	Vía de administración
A. Penicilinas					
Penicilina G	1-4 × 10^6 U	4-6	50.000 U/kg	4-6	i.v.
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 × 10^6 U	[a]	50.000 U/kg	[a]	i.m.
Penicilina procaína	0,6-1,2 × 10^6 U	12-24	25.000 U/kg	12-24	i.m.
Penicilina V	0,25-0,5	6	6,25-12,5	6	Oral
Meticilina	1-2	4-6	25-100	4-6	i.v./ i.m.
Cloxacilina	0,5-1	6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina	0,5-1	4-6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina + sulbactam	0,5-2	4-6	12,5-50	4-6	i.m.
Amoxicilina	0,5-1	8	8-15	8	Oral
Carbenicilina	5-6	4-6	25-100	4-6	i.v.
Ticarcilina	3	4-6	50	4-6	i.v./i.m.
Mezlocilina	3-4	4-6	50-75	4-6	i.v./i.m.
Azlocilina	2-4	4-6	50-75	4-6	i.v./i.m.
Piperacilina	3-4	4-6	50	4-6	i.v./i.m.
B. Monobactam					
Aztreonam	1-2	6	30-50	6-12	i.v.
Carumonam	0,5-2	8	—	—	i.v.
C. Cefalosporinas					
Cefalotina	0,5-2	4-6	20-40	6	i.v./i.m.
Cefazolina	0,5-2	6-8	8-25	6-8	i.v./i.m.
Cefalexina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
Cefradina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
	0,5-2	6	12,5-25	6	i.v.
Cefuroxima	0,125-0,5	8-12	12,5-25	8-12	Oral
	0,75-1,5	8	12,5-25	6-8	i.v./i.m.
Cefamandol	1-2	4-8	12,5-25	4-8	i.v./i.m.
Cefoxitina	1-2	6-8	20-50	4-8	i.v./i.m.
Cefmetazol	2	6-12	6-50	6-8	i.v.
Cefadroxilo	0,5-1	12-24	15	12	Oral
Cefaclor	0,25-0,5	8	8-12	8	Oral
Cefonicid	0,5-2	24	—	—	i.v./i.m.
Ceforanida	0,5-1	12	10-20	12	i.v./i.m.
Cefprozilo	0,25-0,5	12-24	15	12	Oral
Loracarbef	0,2-0,4	12	7,5-15	12	Oral
Cefotaxima	1-2	8-12	50-75	6	i.v./i.m.
Ceftizoxima	1-3	6-8	50	6-8	i.v./i.m.

Tabla 61-10 Dosificación de los antibióticos β-lactámicos *(cont.)*

	Adultos (g)	Intervalo (h)	Niños (mg/kg)	Intervalo (h)	Vía de administración
Ceftazidima	1-2	8-12	25-50	8	i.v./i.m.
Cefsulodina	1-2	6-8	15-25	6	i.v./i.m.
Cefoperazona	1-2	6-12	25-100	12	i.v./i.m.
Ceftriaxona	1-2	12-24	25-50	12-24	i.v./i.m.
Cefotetán	1-2	12	20-30	12	i.v./i.m.
Cefmenoxima	0,5-2	4-6	10-20	6	i.v./i.m.
Cefixima	0,2-0,4	12-24	4-8	12-24	Oral
Cefpodoxima	0,2-0,4	12	5	12	Oral
Cefnidir	0,3-0,6	12-24	14	24	Oral
Cefepima	1-2	8-12	50	8	i.v./i.m.
Cefpiroma	1-2	12	—	—	i.v.
Ceftabolina	0,6	8-12	—	—	i.v.
Ceftobiprol	0,5	8-12	—	—	i.v.
D. Carbapenemes					
Imipenem	0,5-1	6	12-25	6	i.v.
Meropenem	0,5-2	8-12	40-60	8	i.v.
Ertapenem	1	24	—	—	i.v./i.m.
Doripenem	0,5	8	—	—	i.v.

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa.
[a]Dosis única o una dosis/semana.

posibilidad de una reacción anafiláctica. Las penicilinas pueden producir también alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculopapular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con ampicilina y cuya incidencia alcanza el 50% en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Si en un paciente alérgico el tratamiento con estos antibióticos es imprescindible, existe la posibilidad de desensibilizarlo mediante la administración, oral o subcutánea, de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados. El proceso de desensibilización debe realizarse siempre en medio hospitalario y por especialistas en alergología.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

a) Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile*) y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.

b) Aumento reversible de las transaminasas, más frecuente con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, que en general pasa inadvertida. Existe una hepatotoxicidad que puede ser muy grave, asociada al uso de amoxicilina/ácido clavulánico. Su incidencia es de 1/10.000 tratamientos y se caracteriza por un cuadro frecuentemente de tipo colestásico que puede aparecer durante el tratamiento o hasta varias semanas después de concluido. Se recomienda, en consecuencia, limitar el uso de amoxicilina asociada a ácido clavulánico a aquellas infecciones que, por ser producidas por gérmenes productores de β-lactamasas, no responden al tratamiento con amoxicilina sola.

c) Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas.

d) Hipopotasemia, sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina).

e) Nefritis intersticial, más frecuente con meticilina, aunque se ha descrito también con otras penicilinas.

f) Encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tonicoclónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto, sobre todo, con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); por lo tanto, es más probable si existe insuficiencia renal. Su probabilidad es mayor en personas con potencial epileptógeno aumentado (ictus previo, epilepsia, etc.).

6.2. Cefalosporinas

Pueden originar:

a) Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser cruzadas con las penicilinas; se ha descrito el 5-10% de reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.
b) Nefrotoxicidad: necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina. Las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad.
c) Por vía parenteral pueden producir dolor localizado en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa.
d) Intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefamandol y cefoperazona.
e) Fenómenos hemorrágicos, relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos. El grupo metiltetrazoltiol, que forma parte de su cadena lateral, se comporta como inhibidor competitivo de la vitamina K, alterando la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede prevenirse por la administración simultánea de vitamina K; algunos autores, por las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.
f) Además, pueden producir sobreinfecciones, aumento de transaminasas, eosinofilina, test de Coombs positivo (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), y se ha descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.

6.3. Carbapenemes

Como los restantes β-lactámicos, los carbapenemes producen escasas reacciones adversas, pero pueden originar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1% de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir, con mayor frecuencia que otros β-lactámicos, convulsiones; este efecto adverso es más frecuente tras la administración de dosis elevadas (algunos autores señalan cifras de hasta el 10% en pacientes tratados con dosis de 1 g/6 h), en pacientes con insuficiencia renal y ancianos, pero, sobre todo, en pacientes con patología cerebrovascular previa, epilepsia o cualquier otro tipo de enfermedad del sistema nervioso central (SNC). La incidencia de convulsiones tras la administración de meropenem y otros carbapenemes al parecer es mucho más baja, por lo que se ha relacionado con la cilastatina necesaria para que el imipenem conserve su eficacia.

6.4. Monobactámicos

La diferencia en la estructura química de estos antibióticos y los otros β-lactámicos disminuye la posibilidad de hipersensibilidad cruzada, y hasta este momento no se han descrito reacciones anafilácticas ni alteraciones cutáneas tras la administración de aztreonam en pacientes con pruebas cutáneas positivas a la penicilina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Principios generales

Como ya se ha señalado, los β-lactámicos constituyen el conjunto de antibióticos más importante de la terapéutica antiinfecciosa. A pesar de que su número sobrepasa el medio centenar, la penicilina G continúa siendo el tratamiento de primera elección en muchos de los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles (v. tabla 61-3).

Es importante resaltar el aumento de resistencias a penicilina de *S. pneumoniae*, bacteria clásicamente muy sensible a este antibiótico. El porcentaje de resistencias varía de unos sitios a otros. Entre los neumococos «resistentes a penicilina», hay que distinguir dos grupos: los *altamente resistentes*, cuya CMI para la penicilina es ≥2 μg/mL, y los neumococos con sensibilidad intermedia a penicilina *(o moderadamente resistentes)*, cuya CMI es de 1-1,9 μg/mL; estos últimos responden a dosis altas de penicilina. Su resistencia no está relacionada con la producción de β-lactamasas, sino con alteraciones en las PBP que impiden la fijación del antibiótico (v. apartado IV).

También ha aumentado considerablemente el número de cepas resistentes a penicilinas en otras especies bacterianas; por ejemplo, *E. coli* a ampicilina o amoxicilina, *N. gonorrhoeae* a penicilina o *S. aureus* a cloxacilina, debidas a la producción de β-lactamasas. Las asociaciones ácido clavulánico-amoxicilina, ácido clavulánico-ticarcilina, sulbactam-ampicilina y tazobactam-piperacilina son las alternativas terapéuticas útiles en estos casos; su utilización dependerá del índice de resistencias que exista en la zona.

Es necesario insistir en que la aparición de resistencias no invalida el principio de que los β-lactámicos deben constituir el tratamiento de primera elección en las infecciones por bacterias sensibles.

A continuación se describen las infecciones más frecuentes, señalando, además de los β-lactámicos, otros antibióticos recomendados como alternativa cuando fracasa o no se puede utilizar el antibiótico de primera elección. La dosificación general o habitual de cada antibiótico se indica en la tabla 61-10; cuando esta dosis deba ser modificada por la naturaleza de la infección, se indicará en el epígrafe correspondiente. En la tabla 61-11 se especifica la dosificación si existe insuficiencia renal.

7.2. Infecciones otorrinolaringológicas

a) Amigdalitis bacterianas: habitualmente producidas por *S. pyogenes*, deben ser tratadas con penicilina G benzatina intramuscular en dosis de 1.200.000 U en adultos y 600.000 U en niños como dosis única: una alternativa es penicilina V oral en dosis de 50 mg/kg/día repartidas en cuatro tomas diarias durante 7-10 días, pero su irregular absorción puede reducir la respuesta al tratamiento para el que actualmente se utiliza la amoxicilina.
b) Otitis media y sinusitis aguda. El neumococo es la bacteria responsable más frecuente, pero no hay que descartar la existencia de *H. influenzae*. Por lo tanto, es de primera elección la amoxicilina en dosis de 250-500 mg cada 8 h durante 7-10 días; la asociación con ácido clavulánico en este caso es normalmente inevitable.
c) Sinusitis crónica. Se recomienda la penicilina G, puesto que a las bacterias aerobias más frecuentes suelen asociarse anaerobios *(Peptostreptococcus, Bacteroides)*, que son sensibles a ella.

Tabla 61-11 Dosificación de los β-lactámicos en la insuficiencia renal

	Para aclaramiento de creatinina (mL/min)				Dosificación en diálisis		
	Dosis	>80	80-50	50-10	<10 (anuria)	Dosis tras hemodiálisis (HD)	Dosis/día durante DP
A. Penicilinas							
Penicilina G	1,2 × 10^6 U	2-12 h	2-12 h	2-12 h	1/3-1/2 dosis/día	0,5 × 10^6 U	
Penicilina V	0,25-0,5 g	6 h	6 h	8 h	12 h	0,25 g	
Meticilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	2 g	
Cloxacilina	0,5-1 g	6 h	6 h	6 h	6 h		
Ampicilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Ampicilina + sulbactam	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Amoxicilina	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Ticarcilina	3 g	4-6 h	4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h	3 g	3 g/12 h
Mezlocilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-8 h	8-12 h	2-3 g	
Azlocilina	2-4 g	4-6 h	4-6 h	8 h	12 h	3 g	
Piperacilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-12 h	12 h	2 g/8 h + 1 g	
B. Monobactámicos							
Aztreonam	1-2 g	6-12 h	8-12 h	12-24 h	24-36 h	15 mg/kg	30 mg/kg/24 h
Carumonam	0,5-2 g	8 h	8-12 h	12-24 h	0,25-1 g/24 h		
C. Cefalosporinas							
Cefalotina	0,5-2 g	4-6 h	4-6 h	1-1,5 g/6 h	0,5/8 h	0,5-2 g	
Cefazolina	0,5-1,5 g	6-8 h	8 h	0,5-1 g/8-12 h	0,5-1 g/24 h	0,25-0,5 g	
Cefalexina	0,25-1 g	6 h	6 h	8-12 h	24-48 h	0,25-1 g	
Cefradina	0,25-1 g	6 h	6 h	0,5 g/6 h	0,25 g/12 h	—	0,5 g/6 h
Cefuroxima	0,75-1,5 g	8 h	8 h	8-12 h	24 h	—	
Cefamandol	0,5-2 g	4-6 h	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	0,5-1 g/12 h	—	
Cefoxitina	1-3 g	4-6 h	1-2/8 h	1-2 g/12 h	0,5-1 g/12-24	1-2 g	
Cefmetazol	2 g	8 h	8 h	16 h	48 h		
Cefadroxilo	1 g	12-24 h	12-24 h	24 h	36-48 h	0,5-1 g	
Cefaclor	0,25-0,5 g	8 h	8 h	8 h (50-100% dosis)	8 h (25-33% dosis)	0,25-0,5 g	
Cefonicid	0,5-2 g	24 h	0,5-1,5 g/24 h	0,25-1 g/24-48 h	0,25-1 g/3-5 días	No necesita	
Cefprozilo	0,25-0,5 g	12-24 h	12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis	
Loracarbef	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	3-5 días		
Cefotaxima	1-2 g	4-8 h	4-8 h	6-12 h	12 h	50% dosis	

(Continúa)

Tabla 61-11 Dosificación de los β-lactámicos en la insuficiencia renal *(cont.)*

	Para aclaramiento de creatinina (mL/min)				Dosificación en diálisis		
	Dosis	**>80**	**80-50**	**50-10**	**<10 (anuria)**	**Dosis tras hemodiálisis (HD)**	**Dosis/día durante DP**
Ceftizoxima	1-4 g	8-12 h	0,5-1,5 g/ 8 h	0,25-1 g/12 h	0,25-1 g/24-48 h	1-4 g	3 g/48 h
Ceftazidima	0,5-2 g	8-12 h	8-12 h	1-1,5 g/12-24 h	0,5-0,75 g/ 24-48 h	1 g	
Cefsulodina	0,5-3 g	6 h	8 h	1 g/12 h	1 g/24 h	0,25 g	
Cefoperazona	1-4 g	6-8 h	6-8 h	6-8 h	6-8 h		1 g/18-24 h
Ceftriaxona	0,5-1 g	12-24 h	12-24 h	12-24 h	12-24 h	No necesita	
Cefotetán	1-2 g	12 h	12 h	24 h	48 h	1-2 g	
Cefmenoxima	0,5-2 g	4-6 h	6-8 h	12-24 h	24 h	30-50% dosis	
Cefixima	0,2-0,4 g	12-24 h	12-24 h	24 h	0,2 g/24 h	No necesita	No necesita
Cefpodoxima	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	24 h	—	—
Ceftobiprol	0,5 g	8-12 h	12 h	12 h	0,25 g/12 h	0,25	0,25 g/12 h
D. Carbapenemes							
Imipenem	0,5-1 g	6-8 h	0,5 g/ 6-8 h	0,5 g/6-12 h	0,25-0,5 g/24 h	0,5-1 g	

DP: diálisis peritoneal.

7.3. Infecciones respiratorias

a) *Neumonía comunitaria.* El germen más frecuente es *S. pneumoniae,* pero también deben considerarse *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, S. aureus, Mycoplasma pneumoniae y Legionella,* por lo que en el tratamiento se deben considerar amoxicilina (asociada o no con ácido clavulánico), las cefalosporinas de primera o segunda generación cefazolina, cefamandol o cefuroxima, que son activas frente a *H. influenzae* y *K. pneumoniae,* o bien emplear antibióticos de otros grupos terapéuticos, como los macrólidos y las fluoroquinolonas, que, además, cubren *Legionella* y *Mycoplasma pneumoniae,* gérmenes insensibles a los β-lactámicos. Algunos autores recomiendan azitromicina o claritromicina como primera elección.

b) *Neumonía hospitalaria.* Con frecuencia, hay que considerar la posibilidad de *P. aeruginosa,* especialmente en pacientes de UCI y si necesitan ventilación mecánica, además, es importante cubrir *Acinetobacter baumanii,* que puede ser multirresistente. El tratamiento deberá elegirse teniendo en cuenta los factores concomitantes; en general, se usan carbapenemes (a veces asociados a un macrólido) o fluoroquinolonas (levofloxacino, gatifloxacino o moxifloxacino), pero pueden ser necesarios otros antibióticos utilizados frecuentemente por vía inhalatoria (aminoglucósidos o colistina).

c) *Neumonías por aspiración.* Es frecuente la existencia de anaerobios, en cuyo caso está indicada la penicilina G; pueden considerarse como alternativa las penicilinas anti-*Pseudomonas* con o sin inhibidores de β-lactamasas.

d) *Bronquitis.* En las bronquitis agudas, por lo general, es suficiente el tratamiento sintomático, porque suelen ser de etiología vírica, sobre todo en los niños; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina (500 mg cada 8 h durante 7-10 días) o como alternativa el cotrimoxazol. Si se sospecha infección por *M. pneumoniae,* debe tratarse con macrólidos, tetraciclinas o algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino).

7.4. Infecciones óseas y articulares

La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus,* por lo que la primera elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β-lactamasas: las isoxazolilpenicilinas. Las cefalosporinas de primera generación y, en caso de resistencia, la vancomicina, constituyen alternativas válidas. Si la infección se debe a enterobacterias o *Pseudomonas,* son útiles las cefalosporinas de tercera generación, especialmente la ceftazidima. Como alternativa se pueden utilizar fluoroquinolonas y carbapenemes.

7.5. Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

Habitualmente son producidas por *S. pyogenes* o por *S. aureus,* por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o penicilina oral en la erisipela y la linfangitis estreptocócica, o isoxazolilpenicilinas en la celulitis y la forunculosis estafilocócicas. En las infecciones por *Bacillus anthracis* es de elección la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h por vía intramuscular. En las infecciones asociadas a úlceras por decúbito y en las celulitis secundarias a vasculopatías periféricas, en las que hay que considerar la existencia de bacterias gramnegativas y de bacterias anaerobias, puede administrarse cefoxitina, cefmetazol o penicilinas anti-*Pseudomonas.* En las infecciones secundarias a mordeduras se recomiendan los siguientes antibióticos: ampicilina en la mordedura de perro y rata, cloxacilina en la de gato y cefoxitina en la humana.

7.6. Infecciones del sistema nervioso

a) Meningitis. Por la necesidad de iniciar el tratamiento de forma temprana, sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distintas edades de la vida. En el *período neonatal,* los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos (*E. coli, Proteus* y *Klebsiella*), aunque también pueden encontrarse estreptococos del grupo B y *Listeria*

monocytogenes. Por ello, el tratamiento de primera elección, de eficacia demostrada, es la ampicilina (100-200 mg/kg/día en 2-4 dosis) asociada a aminoglucósidos. En las meningitis por enterobacterias, el tratamiento debe mantenerse durante 20-30 días, mientras que en las producidas por estreptococo del grupo B suelen bastar 10 días. En *niños mayores de 3 meses y hasta los 7 años* son más frecuentes las meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae,* siendo tratadas en la actualidad con cefotaxima o ceftriaxona. Aunque ambas cefalosporinas de tercera generación cubren los tres microorganismos señalados anteriormente y poseen una actividad antibacteriana similar, la cefotaxima alcanza concentraciones eficaces en el LCR con mayor rapidez, lo que debe ser valorado, teniendo en cuenta la urgencia del tratamiento. En *niños mayores de 7 años y en adultos,* las bacterias más frecuentes son el meningococo y el neumococo, siendo tratadas también actualmente con cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7-10 días en el caso del meningococo y 15 días aproximadamente para el neumococo. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos, debe utilizarse como alternativa el cloranfenicol (en algunos países retirado del mercado en la actualidad), asociado o no a cotrimoxazol (v. cap. 64). Los antibióticos β-lactámicos no se deben utilizar en la profilaxis de la meningitis meningocócica; para ello se deben emplear, y solo en personas en contacto directo con el paciente, rifampicina o minociclina.

b) Absceso cerebral. Las penicilinas están indicadas solo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo (abscesos cuyo origen sea una sinusitis) o el estafilococo (en general, postraumáticos). En los estreptocócicos, penicilina G en dosis máximas; en los estafilocócicos, penicilinas resistentes a β-lactamasas: nafcilina, 2 g cada 4 h; cloxacilina, 2 g cada 4 h; flucloxacilina, 1-2 g cada 4 h. Algunos autores consideran la cefotaxima como fármaco de primera elección, recomendándose asociarla con metronidazol en la mayoría de los casos. En caso necesario, puede recurrirse a vancomicina y, de forma excepcional, a cloranfenicol.

7.7. Infecciones urinarias

a) Extrahospitalarias, tracto inferior. En la mayoría de los casos es eficaz la amoxicilina, en dosis única de 3 g o 500 mg cada 8 h durante 3-5 días; pero el aumento en el número de resistencias de enterobacterias (fundamentalmente *E. coli*) hace necesario recurrir a otros antibióticos β-lactámicos o a antibióticos de otros grupos (cotrimoxazol y quinolonas). En infecciones por bacterias productoras de β-lactamasas, puede ser útil la asociación de ampicilina con inhibidores de β-lactamasas, aunque no es imprescindible, debido a que se dispone de otras muchas posibilidades.

b) Intrahospitalarias, tracto inferior. Son infecciones multirresistentes en las que está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β-lactamasas. También pueden emplearse aquellas cefalosporinas cuya eliminación urinaria en forma activa sea elevada, o las fluoroquinolonas.

c) Pielonefritis. Se emplean los mismos antibióticos recién indicados, pero prolongando el tratamiento durante 10-14 días.

7.8. Infecciones ginecológicas

En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias, algunas especies de estreptococos y bacteroides. Este espectro es bien cubierto por las cefalosporinas cefmetazol, cefoxitina, y por las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas*. Cualquiera de estas puede sustituir a la asociación clindamicina-aminoglucósidos, que sería de elección en pacientes alérgicas a los β-lactámicos.

7.9. Infecciones de transmisión sexual

La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

En la *sífilis primaria y secundaria* se debe administrar penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intravenosa en dosis única. En caso de hipersensibilidad se puede utilizar doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral durante 15 días) o eritromicina (500 mg cada 6 h durante 15 días). En la *sífilis latente* o *tardía,* penicilina G benzatina a las mismas dosis, una vez por semana durante 3 semanas. En la *neurosífilis* se recomienda comenzar el tratamiento con penicilina G sódica, 12 millones de U/día durante 10 días, seguida de penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intramuscular por semana durante 3 semanas.

En las infecciones por *N. gonorrhoeae* se recomienda penicilina G procaína, 4,8 millones de U en dosis única intramuscular, asociada a 1 g de probenecida por vía oral, o amoxicilina, 3 g por vía oral + 1 g de probenecida. Como la probenecida no está comercializada en España en forma independiente, en caso de resistencia o de alergia a las penicilinas se puede utilizar la espectinomicina, 2 g por vía intramuscular en dosis única, o la ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única. La posibilidad de que en una uretritis, potencialmente gonocócica, exista *Chlamydia trachomatis,* no sensible a ningún β-lactámico, hace que actualmente se admita el tratamiento con doxiciclina, que también es activa sobre *Treponema pallidum* (v. cap. 64).

7.10. Infecciones del aparato digestivo

a) Diarreas bacterianas. Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos, en las producidas por *Shigella, Salmonella* o *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su administración (v. cap. 43, tabla 43-5). La ampicilina es una alternativa válida, mientras que la amoxicilina no es eficaz en las shigelosis. Como alternativa, pueden utilizarse fluoroquinolonas o co-trimoxazol.

b) Vías biliares. Los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, enterococos y, a veces, anaerobios (*Clostridium* spp.). Por lo tanto, los antibióticos recomendados por alcanzar concentraciones elevadas en bilis en forma activa son cefamandol, cefoxitina, cefotetán, cefoperazona y ceftriaxona, a las que se puede asociar un aminoglucósido. Si la infección es producida por *Pseudomonas* o enterococo, deben administrarse preferentemente penicilinas anti-*Pseudomonas,* fundamentalmente mezlocilina y piperacilina, y como alternativa los carbapenemes.

7.11. Endocarditis bacteriana

Los gérmenes más frecuentes en la población normal son *Streptococcus viridans* o *E. faecalis* (40-60%) y, con menor incidencia, otras especies como estafilococos (20-30%): *S. aureus* y, especialmente cuando existen prótesis valvulares, *S. epidermidis*. Excepcionalmente se cultivan bacilos gramnegativos, otras bacterias y hongos. En consecuencia, el tratamiento será:

a) Endocarditis estreptocócica: todas las especies bacterianas responsables de este tipo suelen ser muy sensibles a la penicilina G, que se administra a dosis de 3 millones de U cada 4 h durante 4 semanas, asociada a un aminoglucósido, que se utiliza a dosis inferiores a las normales, con fines sinérgicos, aunque debe controlarse por monitorización; gentamicina (1 mg/kg/día), durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

b) Endocarditis por *Enterococcus faecalis:* se recomienda ampicilina y gentamicina. Como alternativa, vancomicina/teicoplanina o linezolid + aminoglucósidos.

c) Endocarditis por *S. aureus:* cloxacilina en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 4 h durante 6 semanas; algunos autores recomiendan asociar gentamicina durante las dos primeras semanas. En caso de hipersensibilidad o de resistencia bacteriana a la penicilina, se debe administrar vancomicina, 500 mg cada 6 h por vía intravenosa durante 6 semanas.

d) Endocarditis por *S. epidermidis:* vancomicina, durante 6 semanas, a la que puede asociarse gentamicina y/o rifampicina si la endocarditis se desarrolla en pacientes con una prótesis valvular. El riesgo de nefrotoxicidad producida por la asociación de gentamicina y vancomicina será menor si se ajusta la dosis mediante monitorización de las concentraciones plasmáticas de ambos antibióticos.

e) *Profilaxis* de la endocarditis bacteriana. En pacientes en situación de riesgo (por lesión valvular previa, portadores de prótesis valvular o con otras patologías cardíacas bien definidas), se debe prevenir la endocarditis bacteriana mediante la administración profiláctica de antibióticos según las siguientes pautas: α) en intervenciones odontológicas con riesgo de hemorragia gingival y en las del aparato respiratorio superior: penicilina V, 2 g 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; si

los pacientes son alérgicos a la penicilina, eritromicina 1 g por vía oral 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; *β)* intervenciones o manipulaciones instrumentales del tracto gastrointestinal y genitourinario: ampicilina (2 g por vía intramuscular o intravenosa) más gentamicina (1,5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa) 30 min antes de la intervención y 8 h después, y *γ)* en manipulaciones de escasa importancia puede ser suficiente la amoxicilina, 3 g por vía oral 1 h antes y 1,5 g a las 6 h.

7.12. Infecciones odontológicas

Los microorganismos más frecuentes son estreptococos (*mutans, salivarius* y *sanguis*), *lactobacillus* y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina, por lo que el antibiótico de elección, tanto en las infecciones secundarias a caries como en el absceso periapical, es la penicilina G o V (250-500 mg/6 h), amoxicilina a dosis altas o amoxicilina-ácido clavulánico si es imprescindible. Como alternativas en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/8 h), clindamicina o doxiciclina (100 mg/24 h).

7.13. Otras infecciones

La penicilina G es también el antibiótico de elección en las infecciones producidas por los siguientes gérmenes:

a) *Corynebacterium diphtheriae:* penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h en adultos y 300.000 U cada 6 h en niños durante 10 días (más la antitoxina diftérica).
b) *Clostridium tetani:* penicilina G, 2 millones de U cada 6 h por vía intravenosa, junto con las medidas terapéuticas específicas.
c) *Clostridium perfringens:* penicilina G, 10-20 millones de U/día por vía intravenosa.
d) *Listeria monocytogenes:* penicilina G, 15-20 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas por lo menos; en caso de endocarditis, el tratamiento se prolonga 4 semanas como mínimo. Su sensibilidad es semejante para la ampicilina y, en caso de alergia a los β-lactámicos, se puede administrar tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.
e) *Actinomyces israelii:* penicilina G, 12 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas, seguida de penicilina V, 1 g/6 h por vía oral hasta la curación.
f) Finalmente, hay que tener en cuenta que, además de las indicaciones concretas señaladas, los β-lactámicos son antibióticos de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles. La decisión de utilizar un derivado u otro se tomará teniendo en cuenta la clínica del paciente y los correspondientes estudios bacteriológicos (cultivo, antibiograma, etc.) siempre que sea posible. En la actualidad, asociados a otros antibióticos, son sistemáticamente incluidos en los protocolos para el tratamiento empírico de infecciones en *pacientes inmunodeprimidos.*

BIBLIOGRAFÍA

Adu A, Armour CL. Drug utilization review of the third generation cephalosporins. Drugs 1995;50:423-39.

Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resistance Updates 2006;9:142-56.

Balant L, Dayer P, Auckentaler R. Clinical pharmacokinetic of the third generation cephalosporins. Clin Pharmacokinet 1985;10: 101-43.

Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics. Rev Infect Dis 1983;5(Supl. 2):380-93.

Barradell LB, Brysson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994;47:471-505.

Bauerfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. Drugs 1985;29(Supl. 5):9-14.

Bauerfeind A, Acar JF, Greenwood D. Beta-lactamases and betalactam antibiotics. Rev Infect Dis 1986;8(Supl. 5.).

Bint AJ, Sepeller DCE, Williams RJ, editors. Imipenem, assessing its clinical role. J Antimicrob Chemother 1986;18(Supl. E).

Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. Pharmacodynamic properties of faropenem demonstrated by studies of time-kill kinetics and postantibiotic effect. JAC 1997;39:415-8.

Bradford PA. Extended spectrum β-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.

Brogard JM, Jahl F, Willemin B, Lamalle AM, Blickle JF, Montail H. Clinical pharmacokinetics of cefotiam. Clin Pharmacokinet 1990;17:163-74.

Brogden RN, Heel RC, Aztreonam:. a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1986;31:96-130.

Brysson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1994;47:506-39.

Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β-Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother 2010;54:969-76.

Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam-Ampicill: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potencial. Drugs 1987;33:577-609.

Campoli-Richards DM, Todd PA. Cefmenoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1987;34:188-221.

Childs SJ, Bodey GP. Aztreonam. Pharmacotherapy 1986;6:138-52.

Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic activity. Drugs 1987;33:183-241.

Darkes MJM, Plosker GL. Ceftidoren pivoxil. Drugs 2002;62:319-36.

DeSante KA, Zeckel ML. Pharmacokinetic profile of loracarbef. Am J Med 1992;92(Supl. 6A):16-9.

Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. N Engl J Med 1988;318:490-500.

El Solh A. Ceftobiprol: a new broad spectrum cephalosporin. Expert Opin. Pharmacother 2009;10:1675-86.

Foulds G. Pharmacokinetics of sulbactam-ampicillin in humans: a review. Rev Infect Dis 1986;8(Supl. 5):503-11.

Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992;44:889-917.

Fuch PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1915-8.

Geenwood D, Finch RG. Piperacillin/tazobactam A new β-lactam/β-lactamase inhibitor combination. J Antimicrob Chemother 1993;31(Supl. A):1-124.

Goldstein EJC, Citron DM, Merrian CV, et al. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. JAC 2001; 48:641-51.

Hence UU, Berger-Baci B. Staphylococcus aureus penicillin-binding protein 4 and intrinsic β-lactam resistance. Antimicrob Ag Chemother 1995;39:2415-22.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:601-12.

Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. Clin Pharmacokinet 1992;22:284-97.

Kobayashi S. In vitro effects of beta-lactams combined with beta-lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Ag Chemother 1989;33:331-5.

Koyama N, Tokura Y, Münch D, et al. The nonantibiotic small molecule cyslabdan enhances the potency of β-lactams against MRSA by inhibiting pentaglycine interpeptide bridge synthesis Disponible en: www.plosone.org; 2012; 7: 1-9.

Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1860-7.

Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000;39:335-43.

Mac Gowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of β-lactam antibiotics. Clin Pharmacokinet 1998;35:391-402.

Marklan A, Brogden RN, Cefixime:. a review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. Drugs 1995;49:1007-22.

Mattie H. Clinical pharmacokinetic of aztreonam. Clin Pharmacokinet 1988;14:148-55.

McNulty CAM, Garden GMF, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of carumonam, a new synthetic monobactam. Antimicrob Ag Chemother 1985;28:425.

Mediavilla A. Perfil farmacológico de sultamicilina y sulbactam ampicilina. Rev Esp Quimioter 1991;4(Supl. 1):19-24.

Medical Letter. Ertapenem. A new parenteral carbapenem 2002;44:25-6.

Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*. Resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium. Clin Microbiol Infect 2007;13:560-78.

Miller LA, Ratnam K, Payne DJ. β-lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments. Curr Opin Pharmacol 2001;1:451-8.

Moriyama B, Henning SA, Chikds R, et al. High-dose continuous infusion β-lactam antibiotics for the treatment of resistant Pseudomonas aeruginosa infections in immunocompromised patients. Ann Pharmacother 2010;44:929-35.

Munor-Ques M. Encefalopatía por beta-lactámicos. Med Clin (Barc) 1984;82:507-13.

Neu H. Carbapenems. Special properties contributing to their activity. Am J Med 1985;78(Supl. 2A):33-40.

Neuner EA, Ritchie DJ, Micek ST. New antibioticos for healthcare-associated pneumonia. Semin. Respir. CritCare Med 2009;30:92-101.

Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther 1985;27:197-231.

Noel GJ, Bush K, Bagchi P, et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2008;46:647-55.

Norrby SR. Problems in evaluation of adverse reactions to betalactam antibiotics. Rev Infect Dis 1986;8(Supl. 3):358-70.

Odenholt I, et al. Postantibiotic and bactericidal effect of Imipenem against *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:136.

Paknikar SS, Narayana S. Newer antibacterials in therapy and clinical trials. N Am J Med Sci 2012;4:537-47.

Pechere JC. Emergence of resistance during beta-lactam therapy of gram-negative infections: bacterial mechanisms and medical responses. Drugs 1988;35(Supl. 2):22-8.

Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. Drugs 2002;65:2221-34.

Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone. A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. Clin Pharmacokinet 2001;40:685-94.

Queeman AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440-58.

Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam. Current status in severe bacterial infections. Drugs 2007;67:1289-849.

Rodríguez WJ, Widermann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections. In: Aronoff SC, editor. Advances in pediatric infectious diseases. St. Louis: Mosby Year Book; 1994.

Rossolini GA, Muñoz-Price LS. Redesigning β-lactams to combat resistance: summary and conclusions. Clin Microbiol Infect 2007;13:30-3.

Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: A concern. J Infect Dis 1983;147:585-9.

Smith GM, Boom RJ, Beale AS. Influence of clavulanic acid on the activity of amoxicillin against an experimental *Streptococcus pneumoniae-Staphylococcus aureus* mixed respiratory infection. Antimicrob Ag Chemother 1990;34:210-4.

Sohl A. Ceftobiprol: a new broad spectrum cephalosporin. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1675-1686.

Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther 1985;27:1-35.

Wexler HM, Molitoris D, St John S, et al. In vitro activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3669-75.

Williams JD, editor. The cephalosporins antibiotics (Seminar in print). Drugs 1987;34(Supl. 2):1-258.

Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Brysson HM. Meropenem: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1995;50:73-101.

Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. Am J Med 2008;121:572-6.

Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007;67:1027-52.

Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline. A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs 2009;69:809-31.

Véanse también las referencias del capítulo 60.

Capítulo 62

Antibióticos aminoglucósidos

A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

I. Antibióticos aminoglucósidos

1. Origen y química

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas*), con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero obtenido fue la **estreptomicina**, a partir de *Streptomyces griseus*. De diferentes cepas de *Streptomyces* se obtuvieron la **neomicina**, la **kanamicina**, la **tobramicina** y la **paromomicina**, mientras que la **gentamicina** y la **sisomicina** fueron aisladas de diferentes especies del género *Micromonospora*. La **amikacina** y la **dibekacina** son derivados químicos de la kanamicina, y la **netilmicina** es un derivado semisintético de la sisomicina.

Todos los derivados contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol (fig. 62-1). En la estreptomicina y la dihidroestreptomicina, el aminociclitol es la *estreptidina*, y en los restantes es la *2-desoxiestreptamina* (anillos A de cada fórmula). Al aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos. Aunque la relación estructura/actividad de los aminoglucósidos no se conoce por completo, se sabe que, cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino por procedimientos de síntesis química o por acción de enzimas bacterianas, se produce la pérdida de actividad antibacteriana (v. apartado I, 3).

2. Mecanismo de acción

En aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida, dependiente de la concentración, por un mecanismo no conocido todavía completamente, pero en el que con seguridad intervienen varios procesos, especialmente la unión a los ribosomas bacterianos y la inhibición de la síntesis de proteínas como consecuencia de la lectura errónea en el ARNm. Para ello, los aminoglucósidos penetran en el interior de las bacterias previa unión a la membrana de las bacterias por simple enlace iónico, un proceso pasivo no dependiente de energía.

En las bacterias gramnegativas, los aminoglucósidos, compuestos catiónicos, se unen a residuos de lipopolisacáridos cargados negativamente, a los extremos polares de los fosfolípidos y a proteínas aniónicas localizadas en la membrana externa. Como consecuencia, desplazan competitivamente al Mg^{2+} y Ca^{2+} presentes en la pared bacteriana y unidos a moléculas de lipopolisacáridos, lo que origina alteraciones en la permeabilidad de la pared celular. A continuación, los aminoglucósidos alcanzan el citoplasma bacteriano y posteriormente el ribosoma en una primera fase lenta (fase I) y una segunda rápida (fase II); ambas fases ocurren por procesos dependientes de energía cuya fuente es un gradiente electroquímico de protones generados, bien por la salida de protones que se produce durante la respiración o por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP).

A mayor potencial eléctrico transmembrana, mayor efecto antibacteriano. El potencial transmembrana es menor en ambiente anaerobio, en presencia de bajo pH en el medio externo y por hiperosmolaridad. En estas condiciones disminuye el transporte de aminoglucósidos y, por tanto, su actividad antibacteriana. Además, debido a que la unión al Mg^{2+} y Ca^{2+} es un mecanismo competitivo, su aumento también reduce la acción bactericida de los aminoglucósidos, por inhibir igualmente su paso a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de las bacterias, los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque parecen existir diferencias notables entre la estreptomicina, con estreptidina como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo, cuyo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina. La estreptomicina interactúa de forma específica con la subunidad 30S del ribosoma (fig. 62-2).

La unión de la estreptomicina modifica la conformación en el ribosoma e inhibe la síntesis de proteínas en los primeros pasos. Para algunos autores, una vez formado el complejo de iniciación, la unión de la estreptomicina al ribosoma provoca su paralización sobre el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por «monosomas-estreptomicina». Además, la estreptomicina causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos. Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas y causan la lectura errónea del código genético y la inhibición de la síntesis de proteínas, los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomicina, no compitiendo, por tanto, con ella. Al parecer, se unen a ambas subunidades ribosómicas 30S y 50S.

Ni en el caso de la estreptomicina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la síntesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibióticos, que también inhiben la síntesis de proteínas, solo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales se sugieren las alteraciones en la membrana citoplasmática con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y la respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía.

3. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos, como ocurre con otros grupos de antibióticos, puede ser intrínseca o adquirida.

Resistencia intrínseca. Las bacterias anaerobias son intrínsecamente resistentes por la dificultad del antibiótico para alcanzar el citoplasma bacteriano, al ser defectuosas las vías de fosforilización del ADP, acopladas al transporte de electrones y no establecerse el gradiente de protones requerido para el transporte de aminoglucósidos en el interior de la célula (v. más arriba).

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

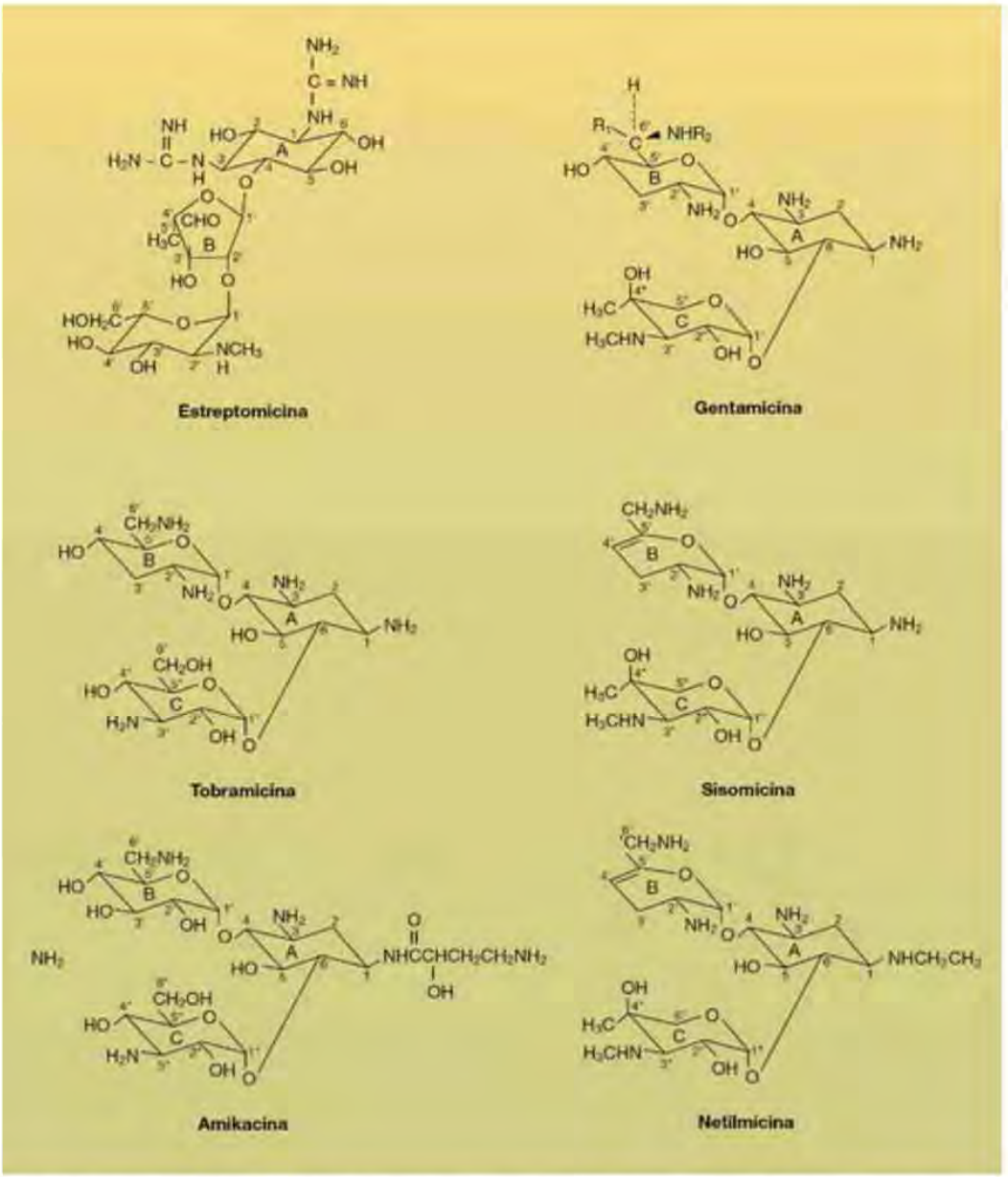


Figura 62-1 Estructura de antibióticos aminoglucosídicos. Los preparados comerciales de gentamicina son una mezcla de gentamicina C1 (R1 = R2 = CH3), C2 (R1 = CH3; R2 = H) y C1A (R1 = R2 = H).

Las bacterias productoras de aminoglucósidos (actinonomicetales) suelen ser resistentes por acción de una metilasa que modifica el 16S ARN en el sitio de acción de estos antibióticos. Este gen cromósomico que produce resistencia intrínseca se ha diseminado por transferencia horizontal y constituye un nuevo mecanismo de resistencia adquirida en bacterias patógenas no productoras de aminoglucósidos, principalmente gramnegativas (v. apartado d en resistencia adquirida).

Resistencia adquirida. Se distingue entre los mecanismos producidos por mutaciones puntuales y los debidos a la adquisición de genes resistencia.

a) Mutaciones que alteran los sitios de unión en el ribosoma bacteriano. Este mecanismo es bien conocido para la estreptomicina (mutación en la proteína ribosómica S12). En el caso de *Mycobacterium tuberculosis,* se produce resistencia por mutaciones en el ARNr que impiden la unión al antibiótico. Concentraciones de aminoglucósidos 10 veces superiores a la concentración mínima inhibidora (CMI) evitan la aparición de poblaciones bacterianas mutantes, y la administración simultánea de β-lactámicos puede reducir la aparición de este tipo de resistencias.

b) Alteraciones del transporte. Las mutaciones que afectan a componentes de la cadena de transporte electrónico o a la carga del LPS pueden tener bloqueado el transporte de aminoglucósidos. Este mecanismo no tiene mucha relevancia clínica. La tiene, en cambio, la expulsión activa de los aminoglucósidos producida por bombas de eflujo. Este mecanismo tiene relevancia en enterobacterias, *Pseudomonas* y otros bacilos gram negativos no fermentantes (BGNNF), y en micobacterias.

c) Enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Es el mecanismo más importante desde un punto de vista clínico. Son enzimas bacterianas que, al modificar la estructura química de los aminoglucósidos,

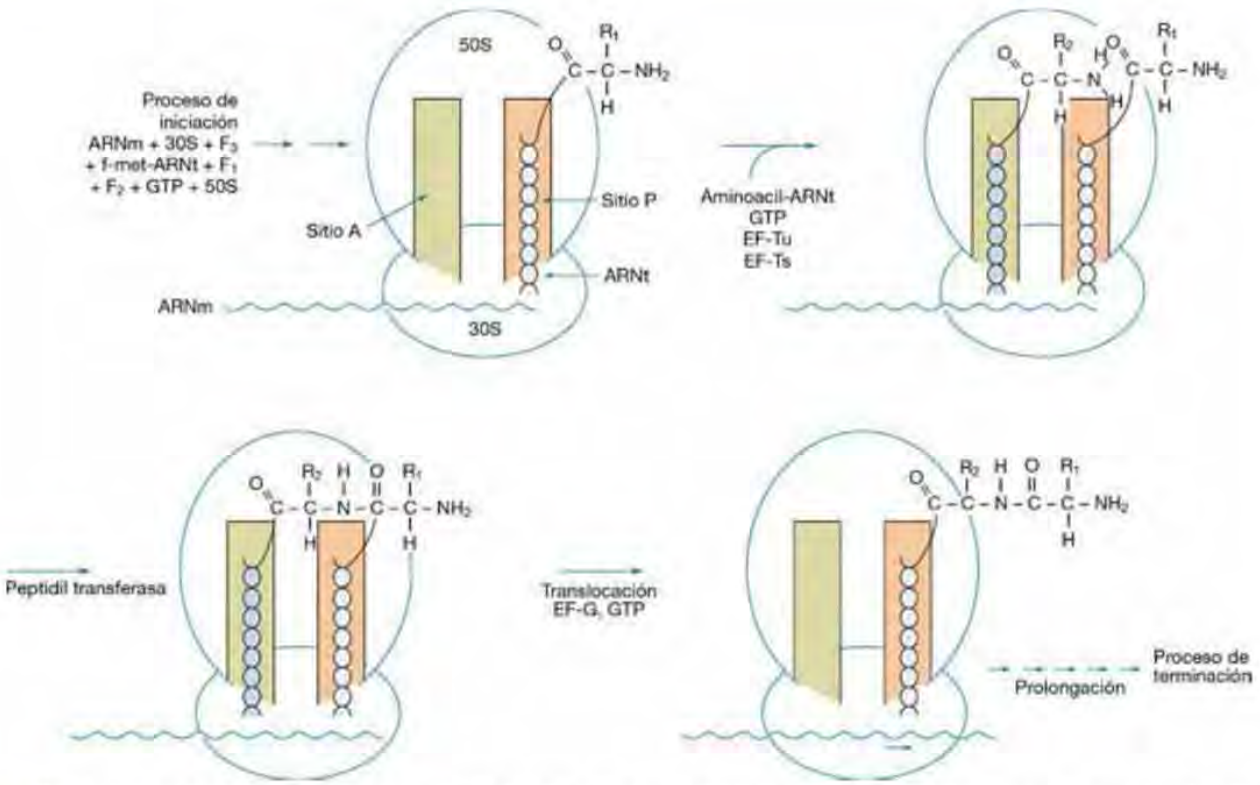


Figura 62-2 Esquema de la síntesis proteica en bacterias. F1, F2 y F3 son factores de iniciación; EF-Tu, EF-Ts y EF-G son factores de prolongación. *(Tomado de Pratt y Fekety, con autorización.)*

reducen su actividad. La modificación enzimática puede tener, al menos, dos consecuencias: bloqueo en el paso del antibiótico a través de la membrana, que es el mecanismo más importante, y formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar las funciones de los ribosomas, responsable solo del 1% de resistencias. Existen varios tipos de enzimas inactivadoras sintetizadas por diferentes especies bacterianas con diferente perfil de inactivación (tabla 62-1): acetiltransferasas (AAC), nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas (ANT o AAD) y fosfotransferasas (APH), que catalizan la modificación de los aminoglucósidos por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo de su molécula, respectivamente.

También se conocen enzimas bifuncionales (por ejemplo AAC/APH), que, en general, son capaces de conferir resistencia a un espectro muy amplio de aminoglucósidos. Los genes para estas enzimas, contenidos en plásmidos, son transmitidos por conjugación y son la causa predominante de resistencia tanto en las bacterias gramnegativas como en las grampositivas. Es importante tener en cuenta que cada antibiótico puede ser afectado por varias enzimas y que una enzima puede modificar a más de un antibiótico, lo que está relacionado con la formación de resistencia cruzada entre antibióticos sensibles a una misma enzima.

Como se aprecia en la tabla 62-1, el antibiótico menos sensible a la acción enzimática es la amikacina, probablemente porque en la mayoría de los hospitales se utiliza como antibiótico de reserva.

d) Producción de 16S ARN metil transferasas. Es un nuevo mecanismo de resistencia adquirida a aminoglucósidos que consiste en la producción de 16S ARN metil transferasas (16S-RMTasas) que metilan el 16S ARNr en posiciones específicas, lo que interfiere con la acción del antibiótico. Este mecanismo, conocido en primer lugar en *Streptomyces* productores de antibióticos, se ha diseminado recientemente, sobre todo en enterobacterias y BGNNF por medio de plásmidos y transposones, y a menudo se encuentra asociado con algunos de los genes de β-lactamasas más problemáticas clínicamente, como las metalo β-lactamasas de tipo NDM-1 y las β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) de tipo CTX-M15. Esta asociación es una de las más preocupantes clínicamente por su capacidad de producir infecciones muy difíciles de tratar.

Se han descrito dos tipos de 16S-RMTasas: las que metilan la posición 1405 son las más abundantes (ArmA, Rmt) y confieren resistencia a los aminoglucósidos 4,6-bi sustituidos (amikacina, tobramicina y gentamicina). Solo se ha descrito una enzima (NpmA) en un aislado de *E. coli* que produce una 16S-RMTasa que metila la posición 1408; esta confiere, además, resistencia a los aminoglucósidos 4,5 bi sustituidos y a la apramicina.

4. Actividad antibacteriana

La actividad bactericida de los aminoglucósidos es rápida y dependiente de la concentración. Este aumento del efecto cuando se alcanzan concentraciones muy superiores a la CMI en el lugar de la infección, y el hecho de que los aminoglucósidos mantengan la supresión del crecimiento bacteriano durante varias horas después de una breve exposición a ellos (efecto postantibiótico: PAE), explican la eficacia demostrada cuando estos antibióticos se administran en dosis única diaria (v. apartado I, 7).

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad, debidas, fundamentalmente, al grado de susceptibilidad de cada antibiótico a los diferentes mecanismos de resistencia. La sensibilidad a los aminoglucósidos se indica en la tabla 62-2. Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios; entre ellos destaca

Tabla 62-1 Clases de enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Enzima*	Sustrato	Fuente
Fosfotransferasas (APH)		
APH (3')	KM, NM, PM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus, Enterococcus faecalis*
APH (2")	GM, KM, TM, NTL (±)	*Staphylococci, Enterococcus faecalis*
APH (3")	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
APH (6)	EM	*Pseudomonas*
Adeniltransferasas (ANT)		
ANT (3")	EM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ANT(6)	EM	*Staphylococci*
ANT (2")	GM, KM, TM	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
ANT (4')	KM, NM, PM, TM, AK	*Staphylococci*
Acetiltransferasas (AAC)		
AAC (3)	GM, TM, KM, NM, PM, NTL	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas*
AAC (6')	KM, NM, GM, TM, NTL, AK	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococci, Enterococcus faecalis*
AAC (2')	GM, TM, NTL, NM, PM	*Providencia stuartii, Proteus rettgeri*

Los números entre paréntesis hacen referencia a la posición de los grupos afectados en los anillos, de acuerdo con la estructura expuesta en la figura 62-1. AK: amikacina; EM: estreptomicina; GM: gentamicina; KM: kanamicina; NM: neomicina; NTL: netilmicina; PM: paromomicina; TM: tobramicina.
*Denominación internacional actual.

Tabla 62-2 Actividad antibacteriana de aminoglucósidos

	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina
Grampositivas			
S. aureus (Met-S)	S	S	S
S. pneumoniae	R	R	R
S. pyogenes	R	R	R
E. faecalis	S^1	S^1	S^1
E. faecium	S^1	R	R
L. monocytogenes	S^2	S^2	S^2
Gramnegativas			
E. coli	S	S	S
Klebsiella sp.	S	S	S
Enterobacter sp.	S	S	S
Salmonella sp.	S	S	S
Shigella sp.	S	S	S
S. marcescens	S	S	S
P. vulgaris	S	S	S
Acinetobacter sp.	R	S	R
P. aeruginosa	S	S	S
B. (Ps) cepacia	R	R	R
S. (X) maltophilia	R	R	R
Y. enterocolitica	S	S	S
Micobacterias			
M. tuberculosis	R	R	S
M. avium	R	S/R	S

R: resistente; S: sensible; S^1: Efecto sinérgico con penicilinas (ampicilina, penicilina) y glucopéptidos; S^2: sensible aunque puede requerir asociación.

P. aeruginosa, puesto que, aunque existen otros antibióticos de actividad similar (p. ej., penicilinas anti-*Pseudomonas* y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en las infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria, con frecuencia, la asociación con alguno de los β-lactámicos anteriormente citados. Las bacterias grampositivas, con excepción de *Staphylococcus aureus*, sensible a meticilina, son poco sensibles a los aminoglucósidos.

La elección de aminoglucósido debe decidirse teniendo en cuenta el índice de resistencias locales, valorando los datos bacteriológicos y farmacológicos de forma individual.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos gramnegativos sensibles a los restantes aminoglucósidos y más resistentes, en muchas ocasiones, a la estreptomicina, debido a su amplio uso tras su introducción en clínica en la década de los cuarenta del siglo XX; pero en la actualidad parece que la susceptibilidad bacteriana a la estreptomicina aumenta en algunos países. La amikacina, también activa sobre *M. tuberculosis*, es la más activa sobre *Mycobacterium avium intracellulare* y otras micobacterias atípicas (v. cap. 66).

Entamoeba histolytica es sensible a la paromomicina, que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata, Taenia solium, Diphylidium caninum, Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepsis nana* (v. cap. 70).

Sinergia antimicrobiana. La asociación de aminoglucósidos a antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámicos o glucopéptidos) produce un efecto sinérgico, importante en bacterias poco permeables a los aminoglucósidos y que, por tanto, presentan una mayor dificultad para que estos antibióticos alcancen los puntos de acción, o en determinadas especies bacterianas con menor sensibilidad.

El mecanismo de este efecto sinérgico no es necesariamente el mismo para todas las bacterias. Como ya hemos indicado, en el caso del enterococo,

cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana incrementa notablemente la concentración intracelular de aminoglucósido. Este mecanismo explicaría también la acción sinérgica de la asociación β-lactámicos-aminoglucósidos sobre *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina) o *P. aeruginosa*.

Con respecto a la forma de administración de los aminoglucósidos para obtener este efecto sinérgico, parece que, en el caso de la endocarditis por enterococo, la actividad antibacteriana es mayor cuando los aminoglucósidos se administran a intervalos cortos (una dosis cada 8 h en pacientes con función renal normal), lo que puede explicarse por la necesidad de que β-lactámicos o glucopéptidos y aminoglucósidos coincidan en el tiempo para facilitar su paso a través de la pared y su acceso a los sitios de acción. Pero, en otras especies bacterianas, los datos existentes parecen indicar que la eficacia de la asociación es idéntica independientemente de que la administración de aminoglucósidos se haga en una o varias dosis diarias.

5. Características farmacocinéticas

Por ser sustancias intensamente básicas (pK_a 7,5-8), al pH del estómago y del intestino delgado están muy ionizadas, por lo que su absorción es casi nula; solo en pacientes con insuficiencia renal grave la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables por los procedimientos analíticos habituales, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. Tras la administración intramuscular se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía intravenosa, pero la $C_{máx}$ se produce a los 60 min de la administración intramuscular y a los 30 min de la intravenosa.

La unión a las proteínas plasmáticas es muy escasa (el 35% para la estreptomicina y el 10%, aproximadamente, para el resto). Se distribuyen en el líquido extracelular, y su V_d, según un modelo bicompartimental, es 0,2 y 0,3 L/kg, aunque existen variaciones importantes, como se verá más adelante.

La concentración intracelular alcanzada en los diferentes tejidos es baja respecto a la concentración plasmática, excepto en las células del túbulo renal, donde se acumulan hasta alcanzar concentraciones muy superiores a las plasmáticas o las del líquido intersticial. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración, aproximadamente el 10-20% de la plasmática, es insuficiente para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), incluso si existe inflamación, en el adulto. Por ejemplo, tras la administración i.v. de tobramicina o gentamicina, la concentración en el LCR lumbar, ventricular o cisternal es <1 mg/L. Esta concentración es con frecuencia menor que la CMI para la mayor parte de las bacterias gramnegativas que más a menudo se encuentran en las meningitis. Sin embargo, en los recién nacidos, en los que el porcentaje de meningitis por gramnegativos es mayor, las concentraciones en el LCR, incluso tras administración intramuscular, son, en general, suficientes. Con la administración intraventricular (v. apartado I, 7.2) se mantienen niveles terapéuticos durante 12-24 h. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en la perilinfa, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva. Los efectos adversos pueden producirse también en el feto, puesto que estos antibióticos pasan la placenta.

Los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, reabsorbidos en el túbulo renal. Su $t_{1/2}$ en personas con función renal normal es de 2 a 3 h (tabla 62-3), y en anuria se prolonga hasta 50-100 h o más, existiendo una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el de aminoglucósidos. Debido al riesgo de toxicidad dependiente de la dosis, grave con estos antibióticos, es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la *insuficiencia renal*.

Tabla 62-3 Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos

Antibiótico	$t_{máx}$ (h)	Semivida (h)	Activo en orina (%)
Estreptomicina	0,5-1	2,5	50-70
Gentamicina	0,5-1	2-3	80-90
Tobramicina	0,5-1	2-3	80-95
Netilmicina	0,5-1	2-2,5	70-75
Amikacina	0,5-1	2-2,5	80-95
Sisomicina	0,5-1	2-2,5	75-85
Dibekacina	0,5-1	1,7-2,5	70-100

Se han establecido numerosas relaciones matemáticas, la mayoría de tipo lineal, entre algunos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2\beta}$, K_e) y los indicadores de función renal (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina); así, se han elaborado diferentes nomogramas o ecuaciones para realizar un correcto ajuste de dosis en función de los distintos grados de insuficiencia renal. Como norma general se recomienda que, tras una dosis inicial habitualmente de 1,5-2 mg/kg para gentamicina, sisomicina, netilmicina y tobramicina, y de 7,5 mg/kg para amikacina, se continúe con la misma dosis aumentando el intervalo entre dosis, o bien se reduzca la dosis manteniendo el mismo intervalo de administración. En la práctica, casi siempre hay que hacer una modificación tanto de las dosis como del intervalo de administración.

El uso de nomogramas para el ajuste de dosis puede originar errores considerables, puesto que no pueden precisarse con exactitud las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos alcanzadas. Además, el cálculo del aclaramiento de creatinina que se utiliza para valorar el grado de función renal y, por tanto, el aclaramiento de los aminoglucósidos se realiza a partir de la creatinina sérica, sin considerar que la creatinina sérica puede ser muy baja cuando está reducida su síntesis, caso de situaciones en que está disminuida la masa muscular: ancianos, estados caquécticos, distrofia muscular, etc. (v. caps. 8 y 9). Por tanto, el método más fiable para ajustar correctamente la dosis es la determinación de las concentraciones plasmáticas (v. más adelante). Tras la administración de aminoglucósidos en la forma convencional con varias dosis al día, las concentraciones de gentamicina, tobramicina y netilmicina en el máximo (a los 30 min de la dosis intravenosa y 60 min de la intramuscular) deben alcanzar de 5 a 10 mg/L, y en el mínimo (al finalizar el intervalo entre dos dosis) deben situarse por debajo de 2 mg/L. Para la amikacina, las concentraciones deben llegar a 20-30 mg/L en el máximo y bajar a 4-8 mg/L en el mínimo. El hecho de que el efecto bactericida de los aminoglucósidos sea mayor cuando se alcanzan concentraciones elevadas de antibiótico (efecto dependiente de la concentración) justifica la escasa utilización de esta forma de administración en la actualidad (v. administración en dosis única diaria en el apartado I, 7, de este capítulo).

Como ocurre con otros fármacos, existen varios factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos (v. cap. 60), lo que, unido a la elevada toxicidad relacionada con concentraciones plasmáticas elevadas, obliga a la individualización del tratamiento y a su seguimiento mediante monitorización. En consecuencia, se recomienda *monitorizar* las concentraciones plasmáticas en las siguientes circunstancias:

a) Para asegurar la obtención de concentraciones bactericidas en infecciones graves por gramnegativos, en pacientes con función renal normal; una vez dosificado correctamente el antibiótico, solo deberán realizarse más determinaciones si el tratamiento es muy prolongado o si aparece tendencia a aumentar la creatinina plasmática. No es necesaria la monitorización en el caso de infecciones urinarias no complicadas, puesto que la concentración urinaria es mucho mayor que la plasmática.
b) En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe realizarse un primer control para dosificar correctamente y repetirlo cada 5-7 días.
c) En el fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min), la monitorización debe ser más continuada para evitar niveles tóxicos, sin dejar, por ello, de alcanzar una concentración terapéutica.
d) Considerando la existencia de insuficiencia renal fisiológica, en los ancianos, prematuros y recién nacidos a término, especialmente durante la primera semana de vida.

Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración arteriovenosa continua, y su $t_{1/2}$ durante la hemodiálisis es de 5-10 h. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco es eliminado durante la diálisis, se debe administrar el 50% de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente (v. más adelante).

6. Reacciones adversas e interacciones

Son antibióticos de toxicidad elevada, lo que constituye una limitación importante para su utilización. Las reacciones adversas más importantes son la ototoxicidad, la toxicidad renal y el bloqueo neuromuscular. *a) Toxicidad acústica.* Es clínicamente detectable en el 0,5-5% de los pacientes. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa, donde la $t_{1/2}$ se prolonga hasta 10-12 h, tiempo superior a las 2-3 h de la $t_{1/2}$ plasmática en pacientes con función renal normal. La toxicidad se manifiesta por pérdida de la función auditiva, a veces precedida de *tinnitus* y otros signos, como sensación de ocupación del conducto auditivo. La afectación es habitualmente bilateral, su gravedad es dependiente de la dosis y mayor en tratamientos prolongados. Aunque no puede relacionarse totalmente la concentración plasmática de aminoglucósidos con la toxicidad acústica, disminuye el riesgo de ototoxicidad si se mantiene por debajo de 10 mg/L para gentamicina, tobramicina y netilmicina, y de 40 mg/L para la amikacina. Aunque se ha pretendido diferenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos, no está perfectamente demostrado qué compuestos producen más sordera y cuáles más alteraciones de la rama vestibular. El riesgo de ototoxicidad es mayor en tratamientos prolongados, así como si existe bacteriemia, fiebre o lesión renal, o cuando se asocian fármacos ototóxicos. Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que parece que está en relación con la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas.

El primer efecto tóxico en el oído ocurre en las células del órgano de Corti y no en el VIII par craneal, que se altera más tarde. El mecanismo no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que puede haber relación entre la ototoxicidad y la unión de los aminoglucósidos al fosfatidilinositol, en los mismos puntos de unión para el calcio; esta unión se comprende con facilidad si se tiene en cuenta que los sitios de unión, tanto para el calcio como para los aminoglucósidos, sustancias catiónicas, son los grupos fosfato de los fosfolípidos cargados negativamente. Al ser el complejo aminoglucósido-fosfoinositol un sustrato pobre para las enzimas defosforilantes, su papel en la fisiología de la membrana se altera. Además, es posible que una alteración prolongada en la permeabilidad de la membrana conduzca a alteraciones bioquímicas secundarias en la célula y a su destrucción en el órgano de Corti. El riesgo de toxicidad coclear se ha asociado a causas genéticas; esto ha sido estudiado en algunas familias chinas y europeas en las que se han encontrado mutaciones específicas en el ARNr.

b) Toxicidad renal. Aparece en el 5-20% de los pacientes tratados. Este dato es difícil de precisar, puesto que, en general, los pacientes que presentan nefrotoxicidad tienen algún factor de riesgo añadido (sepsis, edad avanzada, etc.) o se están tratando simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Aunque la lesión más importante se produce en las células del túbulo proximal, se han demostrado también alteraciones en el glomérulo, consistentes en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal. Aparecen alteraciones morfológicas concomitantes que consisten en una reducción del número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. En los túbulos aparece necrosis celular que no llega a afectar a la membrana basal. El antibiótico se une inicialmente al fosfatidilinositol de la membrana celular (mecanismo idéntico al explicado en el apartado de ototoxicidad). Posteriormente, en el interior de la célula, al que llega por pinocitosis, proceso que requiere energía y que es regulado por la concentración de calcio intracelular, se concentra en los lisosomas, donde origina la formación de estructuras denominadas cuerpos mieloides o citosegregasomas. A nivel bioquímico, los aminoglucósidos inhiben las fosfolipasas A_1, A_2 y C_α y reducen la actividad de la esfingomielinasa. Una vez superada la capacidad acumulativa de los lisosomas, estos se rompen y el aminoglucósido es liberado en el citoplasma de la célula, donde interactúa con diferentes estructuras, produciendo, finalmente, la muerte celular. Estos cambios se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrólitos y células.

Esta toxicidad renal es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Por ello, es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática (teniendo siempre en cuenta el valor inicial) o el aclaramiento, para realizar el correspondiente ajuste de dosis. El riesgo es mayor en personas de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal previa, estados de depleción de agua y sodio o acidosis metabólica; este último no es un hecho constante y puede estar más en relación con una mala situación clínica generalizada del paciente. El riesgo aumenta también en estados de hipotensión previa, enfermedad hepática o si se asocian otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, ciclosporina, etc.). Tanto la dosis como la duración del tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad renal. En cuanto a la relación entre toxicidad y concentración plasmática, está claro que mantener las concentraciones plasmáticas, en particular el mínimo, por debajo de la concentración considerada tóxica (v. más adelante) reduce notablemente la nefrotoxicidad.

c) Bloqueo neuromuscular. Ocurre solo cuando se alcanzan concentraciones muy altas en la placa motriz. Estas concentraciones se producen si el antibiótico se administra en inyección rápida i.v. o si la absorción es muy rápida, como ocurre cuando se administran concentraciones elevadas de aminoglucósidos en líquido pleural o peritoneal. Por ello se recomienda realizar la administración i.v. en infusión de 15 a 30 min y, en caso de utilizar los espacios pleural o peritoneal, emplear concentraciones más bajas.

El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico, parece que los aminoglucósidos compiten con el Ca^{2+} por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Sin embargo, es potenciado por los fármacos bloqueadores de placa motriz (hecho de importancia en anestesia, donde puede haber un retraso significativo en la recuperación de la respiración espontánea por el efecto sinérgico de relajantes musculares y aminoglucósidos) por el magnesio y por la toxina botulínica, así como en pacientes con miastenia *gravis*.

d) Otros efectos secundarios. Las reacciones de hipersensibilidad son muy raras, como también es infrecuente el dolor en el sitio de la inyección o los procesos inflamatorios tras la administración intravenosa, intrapleural, intratecal o intraventricular. Aunque no se tiene seguridad absoluta sobre su posible acción teratógena, se piensa que podrían provocar en el feto una lesión ototóxica o nefrotóxica, por lo que su uso en embarazadas, especialmente en tratamientos prolongados y a dosis altas, queda restringido a infecciones graves que no responden a otros antibióticos o a casos de hipersensibilidad.

Interacciones. Como ya se ha indicado, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos resulta aumentada si se asocian a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos: metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina, cefaloridina, etc. El riesgo de ototoxicidad aumenta con la asociación a ácido etacrínico, siendo más dudoso el peligro con otros diuréticos de asa. La acción en placa motriz puede ser potenciada por los bloqueadores musculares de diversa naturaleza. Los aminoglucósidos interactúan con varias penicilinas (incluidas las anti-*Pseudomonas*) mediante formación de enlace covalente. Para ello se requiere una alta concentración de penicilina, y representa la pérdida de actividad de los aminoglucósidos. Esto sucede *in vitro* si se mezclan las soluciones en el mismo frasco de infusión, pero puede ocurrir también *in vivo* si el paciente presenta insuficiencia renal. La neomicina y la kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar, de este modo, la actividad de los anticoagulantes orales. La neomicina puede perturbar también la absorción de digoxina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Métodos de administración y dosis

Vía parenteral. Debido a su prácticamente nula absorción oral, los aminoglucósidos se administran en infecciones sistémicas siempre por vía parenteral (intravenosa o intramuscular). En la actualidad se aceptan dos formas de administración diferentes; pero es cada vez más frecuente que, para alcanzar concentraciones en el pico ($C_{máx}$) más altas y, en consecuencia, más eficaces, se utilice la administración de una única dosis diaria.

a) Dosis múltiples. El intervalo entre dosis se establece de acuerdo exclusivamente con la $t_{1/2}$ de eliminación. Teniendo en cuenta que, en pacientes con aclaramiento renal normal, es de 2-3 h, la dosis diaria recomendada para cada uno de los aminoglucósidos se dividirá en 2-3 dosis (el intervalo oscilará entre 8 y 12 h) (tabla 62-4).

Con esta forma de dosificación y con el fin de disminuir la toxicidad, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos en muestras obtenidas en dos momentos: la primera, para valorar la concentración en el máximo (pico), a los 30 min de haber finalizado la infusión de una dosis i.v. o a los 60 min si la administración ha sido intramuscular, y la segunda, concentración en el mínimo (valle) al final del intervalo entre dos dosis. Para esta forma de administración, se ha establecido que la toxicidad aumenta cuando las concentraciones máximas de gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina superan los 12, 12, 35 y 16 mg/L, respectivamente, y los niveles mínimos superan los 2, 2, 10 y 4 mg/L. Este modo de administración produce concentraciones máximas más bajas y mínimos más elevados, lo que puede traducirse en una menor eficacia, especialmente en infecciones producidas por bacterias con mayores CMI o si la infección está localizada en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad, y mayor toxicidad, sobre todo en pacientes con aclaramiento renal reducido.

b) Dosis única diaria. Esta forma de administración se ha extendido considerablemente con el fin de lograr mayor eficacia terapéutica con menor toxicidad (v. tabla 62-4). Se basa en las siguientes características de los aminoglucósidos: *α)* actividad bactericida dependiente de la concentración; *β)* producción de un efecto postantibiótico prolongado, especialmente en bacilos gramnegativos, y *γ)* generar resistencia adaptativa en bacterias gramnegativas. Se administra en una sola dosis diaria la misma cantidad que en la forma tradicional de dosis múltiples al día. Respecto a la *monitorización* en esta forma de administración, algunos autores sugieren que no es necesaria, basándose en la presunción de que las concentraciones máximas para gentamicina, tobramicina y netilmicina serán superiores a 10 mg/L en todos los casos, mientras que en el mínimo se encontrarán siempre por debajo de 2 mg/L. Esto es cierto en el caso de adultos jóvenes con función renal normal ($t_{1/2}$ de eliminación de 2 h), pero no lo es en pacientes con insuficiencia renal patológica o fisiológica (recién nacidos, especialmente pretérmino, y mayores de 65 años).

Dada la dificultad para conocer datos reales de función renal en la mayoría de los pacientes (los valores de creatinina plasmática aislados son un dato insuficiente para valorar la función renal) y la gran variabilidad individual relacionada con la edad y demás factores fisiológicos o patológicos que influyen en ella, la monitorización es indiscutible, valorando, al menos, la concentración en el mínimo al comienzo del tratamiento y semanalmente mientras este se mantenga. La dosis debe reducirse o el intervalo de administración alargarse, si existen concentraciones en el mínimo por encima de 1 mg/L. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con concentraciones en el mínimo de 1 mg/L y en el máximo mayores de 10 mg/L, el área bajo la curva puede ser significativamente mayor que el aceptado convencionalmente, por lo que, si aceptamos que un aumento del área bajo la curva se acompaña de un incremento en la nefrotoxicidad, deberíamos concluir que, en pacientes con buena función renal, la concentración en el mínimo a las 24 h debería ser indetectable en la mayoría de los casos.

Tabla 62-4 Dosificación de los principales aminoglucósidos

	Dosis total diaria (mg/kg)		Dosis múltiple	Niveles plasmáticos esperados (mg/L)		Dosis única diaria	Niveles plasmáticos (mg/L)	
	Adultos	Niños	Intervalo (h)	Máximo	Mínimo	Intervalo (h)	Máximo	Mínimo
Gentamicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	<1
Tobramicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	<1
Amikacina	15	15	8-12	20-30	5-10	24	50-65	<5

Tabla 62-5 Dosificación de los principales aminoglucósidos en la insuficiencia renal

	Dosis (mg/kg)	Aclaramiento de creatinina (mL/min)			Hemodiálisis[a] (mg/kg)	CAVH[b] (mg/kg/día)
		50-80	10-50	<10		
Gentamicina	1,5	12-24	24-48	48-72	1-2	2,5
Tobramicina	1,5	8-12	12-24	24-48	1-2	2,5
Amikacina	5-7,5	12	24-36	36-48	5-7	4
Estreptomicina	0,5-1 g	24	24-72	72-96	50% de dosis normal	50% de dosis/24-72 h

[a]Administración posdiálisis. Importante monitorizar niveles.
[b]Hemofiltración arteriovenosa continua.

Los aminoglucósidos, a diferencia de los β-lactámicos, presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración, lo que significa que la mayor actividad se logra cuando se obtienen las concentraciones más altas en el lugar de la infección; por este motivo, especialmente en infecciones localizadas en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad (p. ej., endocarditis, artritis) o en presencia de exudado purulento, isquemia o necrosis tisular, la administración de la dosis total diaria de antibiótico en una única administración será, sin duda, más eficaz. Asimismo, el largo PAE que producen estos antibióticos apoyaría su administración a mayores intervalos. Se ha comprobado un PAE de 1 a 8 h para varias especies de bacilos gramnegativos, después de su exposición a concentraciones de 2 a 10 veces la CMI. A concentraciones mayores por administración de dosis más altas, el PAE se prolonga todavía más. El último factor determinante para su administración a intervalos mayores está relacionado con su capacidad de provocar resistencia adaptativa en los bacilos gramnegativos. Se ha demostrado que, después de la administración inicial de un aminoglucósido, el efecto bactericida de las dosis siguientes está significativamente reducido o incluso ausente. Este tipo de resistencia adaptativa es producida por todos los aminoglucósidos y, sobre todo, en los bacilos gramnegativos. Tal fenómeno se debe a la pérdida de capacidad para penetrar en la bacteria por su normal procedimiento dependiente de energía, situación reversible cuando la bacteria deja de estar expuesta al antibiótico durante un período de tiempo suficiente (4-6 h aproximadamente). Si se administran en infusión continua y, por lo tanto, se mantiene una concentración constante, la resistencia adaptativa persiste e incluso aumenta. En cambio, si el intervalo entre dos dosis se alarga, como ocurre con la administración cada 12 o 24 h, hay tiempo suficiente para que la resistencia desaparezca.

En presencia de insuficiencia renal, teniendo en cuenta que existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es preciso valorarla y establecer de acuerdo con ella la pauta de administración. En la tabla 62-4 se especifican las dosis diarias habituales, los intervalos de administración y las concentraciones plasmáticas esperadas, tanto en la forma de dosis múltiple como en la dosificación única diaria, y en la tabla 62-5, las modificaciones de las dosis requeridas cuando la función renal está alterada.

Atendiendo a las variaciones fisiológicas de la función renal en las diferentes etapas de la vida, se acepta el siguiente criterio de dosificación para el esquema de dosis múltiples: *a)* en recién nacidos a término, y especialmente durante la primera semana de vida, intervalo de administración: 24 h; *b)* en niños y en adultos de menos de 40 años con plena función renal, el intervalo se reduce a 12 h; *c)* en adultos de entre 40 y 65 años: 12-24 h, y *d)* en mayores de 65 años, como mínimo 24 h (valorar según datos de monitorización). En los prematuros deben ajustarse las dosis de forma individualizada por la enorme variabilidad en la función renal existente, teniendo en cuenta que, a menor edad gestacional, menor filtración glomerular y, en consecuencia, $t_{1/2}$ de eliminación más prolongada.

Por lo tanto, aun teniendo en cuenta que el efecto antibacteriano persiste durante un tiempo (3-6 h, dependiendo de la especie bacteriana) después de que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección sea indetectable (efecto postantibiótico), es necesario considerar el sitio de la infección, la sensibilidad bacteriana, el peso del paciente y su función renal, individualizando la dosis y el intervalo a cada situación concreta y monitorizando la concentración plasmática, siempre que sea posible, de acuerdo con los criterios expuestos.

Vía oral. Podría incluirse en el apartado siguiente, puesto que, al no absorberse por vía oral, actúa tópicamente sobre las bacterias localizadas en la luz intestinal. Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal; en estos casos es frecuente la asociación de kanamicina y eritromicina, en dosis de 1 g de cada una, administrada a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche el día anterior al de la intervención. La vía oral se emplea también en enfermos inmunodeprimidos y en el tratamiento del coma hepático, con neomicina en dosis de 1 g cada 6 h, para reducir el número de bacterias que producen amonio en el intestino y evitar así la encefalopatía. Es importante recordar que en esta situación puede estar aumentada la absorción intestinal del antibiótico, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en la amebiasis intestinal y a la niclosamida en determinadas helmintiasis (v. cap. 70).

Vía tópica. Se utiliza en infecciones del oído y conjuntiva, y es preferible utilizar la neomicina, que, por ser más tóxica, no puede emplearse por vía sistémica. En las otitis por *Pseudomonas*, estafilococos y enterobacterias es al menos discutible la administración tópica de aminoglucósidos por la posibilidad de favorecer resistencias, por lo que es preferible su administración por vía sistémica, exceptuando la neomicina. Aunque la administración de antibióticos por vía tópica se ha asociado a un aumento en el desarrollo de resistencia, en la actualidad esta vía se está utilizando en el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por bacterias poco sensibles a los antibióticos (*Pseudomonas, Enterobacter* y *Acinetobacter*), con el objetivo de alcanzar concentraciones elevadas que superen la CMI de dichas bacterias a un determinado antibiótico en la zona de la infección (v. cap. 60), hecho de especial relevancia en los pacientes con fibrosis quística en los que, por vía i.v., se requieren concentraciones muy altas, consecuentemente tóxicas. Administrados por vía inhalatoria con este fin, han demostrado mayor eficacia y prácticamente nula toxicidad. Las dosis recomendadas cuya utilidad en clínica se ha demostrado oscilan entre 300 y 500 mg de tobramicina o gentamicina, siendo necesarias dos dosis al día para garantizar concentraciones eficaces.

7.2. Indicaciones

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa*. Es una excepción la estreptomicina, cuya utilidad clínica se limita al tratamiento de la tuberculosis (v. cap. 66), de las infecciones estreptocócicas en asociación a penicilina (v. cap. 61)

Tabla 62-6 Administración intraventricular de aminoglucósidos

	Dosis[a] (mg)	Intervalo (h)
Gentamicina	0,03	24
Tobramicina	0,03	24
Amikacina	0,1	24

[a]La dosis indicada debe administrarse por cada mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) estimado (lactantes, 40 mL; niños, 60-100 mL; adultos, 110-160 mL).

y de la brucelosis en asociación a tetraciclinas (v. cap. 64). En el tratamiento de las infecciones en SNC (meningitis o ventriculitis) por gramnegativos continúan siendo muy útiles, aunque existen β-lactámicos que pueden sustituirlos en algunos casos; sin embargo, es importante tener en cuenta que, con frecuencia, hay que recurrir a la administración intratecal o intraventricular (tabla 62-6).

No se pueden dictar normas generales para la utilización preferente de un antibiótico sobre otro, al menos en lo que se refiere a gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. La elección debe basarse en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana *a nivel local*, aunque, como norma general, puede aceptarse que la amikacina es el aminoglucósido más eficaz, al ser susceptible a menor número de enzimas bacterianas. Por lo tanto, podría establecerse un primer escalón en el que estarían situadas la gentamicina, la tobramicina y la netilmicina (y probablemente la sisomicina y la dibekacina), y un segundo escalón para infecciones por gérmenes sensibles, pero resistentes a los restantes aminoglucósidos, o en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos fundamentalmente), donde estaría situada la amikacina. En cualquier caso, hay que tener presente que el estudio bacteriológico individual debe ser, siempre que sea posible, el que marque la pauta en la utilización de estos antibióticos.

Asimismo, hay que señalar que, aunque los aminoglucósidos son activos *in vitro* sobre un amplio número de bacilos gramnegativos y algunas bacterias grampositivas (v. tabla 62-2), puede producirse una falta de respuesta al tratamiento en infecciones graves (septicemia, neumonía, meningitis, etc.) si se administran solos. Esto se debe a que: *a)* con frecuencia se administran en dosis insuficientes en un intento de evitar su toxicidad; *b)* su actividad disminuye en un medio ácido, como el que existe en el pus y el exudado inflamatorio; *c)* son menos activos en anaerobiosis y cuando existe un exceso de calcio o magnesio, y *d)* es escasa su capacidad de llegar a algunos tejidos (p. ej., sistema nervioso o secreción bronquial) en concentraciones suficientes.

Se puede mejorar su eficacia aumentando las dosis, administrando el antibiótico por vía tópica (intratecal o intraventricular en las infecciones del sistema nervioso o inhalatoria en las infecciones respiratorias) y, cuando está indicado, asociando un β-lactámico para obtener un efecto sinérgico. Además, para asegurar más el resultado, se puede medir la actividad bactericida del suero, y para evitar los efectos adversos que dependen de la concentración plasmática se deben controlar las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos. Son asociaciones justificadas, como se indica en el capítulo 60: *a)* aminoglucósidos y penicilinas anti-*Pseudomonas* (v. cap. 61) en las infecciones graves por *P. aeruginosa; b)* penicilinas anti-*Pseudomonas* y/o cefalosporinas con aminoglucósidos en la terapia empírica de pacientes inmunodeprimidos; *c)* penicilina G o ampicilina con estreptomicina (para cepas sensibles) o con gentamicina en la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y por *Streptococcus*, incluido *E. faecalis*, aunque en la endocarditis por enterococo, algunos autores consideran que la administración de aminoglucósidos en dosis múltiple produce una mejor respuesta terapéutica; *d)* aminoglucósidos y una cefalosporina en las infecciones graves por *Klebsiella* y como terapia empírica en neumonías nosocomiales; *e)* aminoglucósidos más un agente activo contra *Bacteroides fragilis* (metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, cefoxitina y penicilina anti-*Pseudomonas*) en infecciones pélvicas o abdominales en las que es frecuente la infección múltiple, incluido *Bacteroides*, y *f)* cuando sea preciso ampliar, de forma empírica, el espectro antibacteriano.

BIBLIOGRAFÍA

Acar JF, Phillips I, Waldvogel FA, editors. Decision making in aminoglycoside therapy. J Antimicrob Chemother. 1981;8 (Suppl A):1-153.

Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily gentamicin dosing regimens in infants > 2,500 g. J Perinatol 2002;22:268-74.

Arellano F. Determinations of efficacy and toxicity of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother 1990;25:873.

Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resist Updat 2001;4:106-17.

Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? Clin Pharmacokinet 1994;27:32-48.

Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg J. Once daily aminoglycoside therapy. Clin Pharmacokinet 1999;36:89-98.

Beauchamp D, Gourde P, Bergeson MG. Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. Antimicrob Ag Chemother 1991;35:2173-9.

Bush K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. Curr Opin Pharmacol 2012;12:527-34.

Campoli-Richard DM, Chaplin S, Sayce RH, Goa KL. Netilmicin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 1989;38:703-56.

Cojocel C, Hook JB. Aminoglycoside nephrotoxicity. Trends Pharmacol Sci 1983;4:174-9.

Czock D, Giehl M, Séller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment. The case of aminoglycosides. Clin Pharmacokinet 2000;38:367-75.

Daikos GL, Jackson GG. Adaptative resistance to aminoglycoside antibiotics from firstexposure down-regulation. J Infect Dis 1990;162:414-20.

Davis RL, Lehmann D, Stidley ChA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. Antimicrob Ag Chemother 1991;35:944-7.

Ducher M, Maire P, Cerutti C, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. Clin Pharmacokinet 2001;40:947-53.

Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1999;74:519-28.

Follath F, Wenk M, Vozeh S. Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother 1981;8(Suppl A): 37-43.

Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996;124:717-25.

Kafetzis DA, Sianidou K, Klachos E, Davros J, et al. Clinical and pharmacokinetic study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 1991;27(Suppl. C):105-12.

Kenyon CF, Knoppert CD, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. Antimicrob Ag Chemother 1990;34:265-8.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. . Antimicrob Ag Chemother 1983;23:545.

Marble EL. Large-dose, once-dailly administration of aminoglycosides: a decades-old idea whose time is now. Clin Microbiol Newsletter 1994;16:50-3.

Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? Drugs 1996;56:344-70.

McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1992;14:320-39.

Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly. Implications for selection and dosage. Clin Pharmacokinet 1989;17:385-95.

Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S, et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monitor 1996;18:263-6.

Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. Pharmacotherapy 2007;27:1081-91.

Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus twice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993;341:335-9.

Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat 2010;13:151-71.

Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulized antipseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD001021.

Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. Curr Opin Neurol 2000;13:31-7.

Tan K, Bunn H. Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;4:CD002009.

Tang H-Y, Hucheson E, Neill S, et al. Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: how many are at risk? Genet Med 2002;4:336-45.

Tod MM, Padoin Ch, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokinet 2001;40:803-14.

Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. Clin Pharmacokinet 1999;37:331-41.

Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, et al. Prevalence of mitochondrial 1555 A-to-G nutation in adults of European descent. NEJM 2009;360:642-4.

Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. Drug Resist Updat 2012;15:133-48.

Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant mechanisms in gentamicin nephro-toxicity. Ren Fail 1999;21:433-42.

Wallace AW, Jones M, Bertino JS. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. Pharmacotherapy 2002;22:1077-83.

Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drugs 2007;67:903-14.

Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, et al. Influence of pH on adaptative resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides and their postantibiotic effects. Antimicrob Ag Chemother 1996;40:35-9.

Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar ChR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. Antimicrob Ag Chemother 1990;34:702-8.

Capítulo 63

Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas

A. Mediavilla

En este capítulo se agrupan un conjunto de antibacterianos, no por razones de carácter estructural o por su similar mecanismo de acción, sino por razones eminentemente clínicas. En efecto, tanto los glucopéptidos y los lipopéptidos como las oxazolidinonas y las estreptograminas han adquirido una gran importancia por su acción en infecciones por gérmenes grampositivos resistentes a antibióticos inicialmente de elección (estafilococos met-resistentes, enterococos y neumococos resistentes a penicilinas e, incluso, estafilococos resistentes a vancomicina).

I. Antibióticos glucopéptidos

Tienen importancia creciente por el aumento en la incidencia de infecciones estafilocócicas coagulasa-positivas *(Staphylococcus aureus)* o coagulasa-negativas (*S. epidermidis, S. saprophyticus, S. hominis,* etc.), estos últimos poco sensibles a otros antibióticos, y por el incremento de resistencias, especialmente de *S. aureus,* a la cloxacilina. Sin embargo, el porcentaje de cepas sensibles a la cloxacilina es todavía alto en nuestro medio, por lo que, en la mayoría de las infecciones por *S. aureus* continúan siendo de elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (v. cap. 61).

1. Vancomicina

Obtenida de *Streptomyces orientalis* en 1956, su estructura química consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxiclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metilleucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes unidos por una cadena peptídica de siete miembros (fig. 63-1).

1.1. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los glucopéptidos inhiben la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los β-lactámicos (v. fig. 61-5). Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana. Como consecuencia, se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando, de esta forma, la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).

Desde su introducción hasta hace pocos años no se habían descrito resistencias, pero su creciente utilización condicionó la aparición de las primeras bacterias resistentes en enterococos y estafilococos. Se debe a la producción de enzimas que modifican el terminal D-alanil-D-alanina del peptapéptido en terminal D-alanil-D-lactato, que no es reconocido por la vancomicina, impidiéndose de esta forma su unión.

Hasta ahora, en el enterococo se han identificado siete genes de resistencia a la vancomicina (Van A, B, C, D, E, G e I). La resistencia Van A es inducible y transferible por plásmidos. Los diferentes tipos de resistencia pueden afectar a uno o varios glucopéptidos. Por ejemplo, las cepas Van A son resistentes a vancomicina y teicoplanina, mientras que la resistencia Van B, que es también inducible, es mediada cromosómicamente y en general no es transferible.

En 1996 se describió la primera cepa de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (CMI 8 μg/mL). Son sensibles los estafilococos inhibidos con concentraciones ≤2 μg/mL, y altamente resistentes los que requieren hasta 32 μg/mL. Las cepas con sensibilidad disminuida (CMI de 2-8 μg/mL) se denominaron inicialmente VISA *(vancomycin intermediate S. aureus),* aunque la frecuente resistencia cruzada aconseja utilizar GISA *(glycopeptide intermediate S. aureus).* Ocasionalmente, en una misma colonia de estafilococos pueden aislarse bacterias muy sensibles (CMI < 2 μg/mL) y bacterias con menor sensibilidad; este fenómeno es denominado *heterorresistencia,* lo que clínicamente se traduce en la necesidad de alcanzar concentraciones mayores en el lugar de la infección.

El mecanismo de resistencia en estafilococos se atribuye a alteraciones en la estructura de la pared celular, superproducción de peptidoglucano, o unión del antibiótico a otros sitios de la pared celular distintos de las dianas a las que se uniría en condiciones normales. Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina.

La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a teicoplanina, pero sensibles a vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a vancomicina suelen ser resistentes a teicoplanina. Como conclusión, la sensibilidad bacteriana a teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, sino que son necesarias pruebas de sensibilidad específicas.

1.2. Actividad antibacteriana

Limitada a bacterias grampositivas (tabla 63-1), destaca su actividad sobre *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis.* La sensibilidad es variable: habitualmente, concentraciones <5 μg/mL son inhibidoras, aunque pueden aumentar hasta 20 μg/mL. Algunos estafilococos coagulasa-negativos, como *S. haemolyticus,* son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI de 8-12 μg/mL) y (CMB de 32 μg/mL). Son también sensibles *Streptococcus spp.* El enterococo suele requerir concentraciones altas y la asociación de un aminoglucósido. Su actividad abarca *Clostridium* (incluido *C. difficile), Bacillus anthracis, Actinomyces* y *C. diphtheriae.*

1.3. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral y no alcanza concentraciones adecuadas ni siquiera en la insuficiencia renal, pero en la insuficiencia renal

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

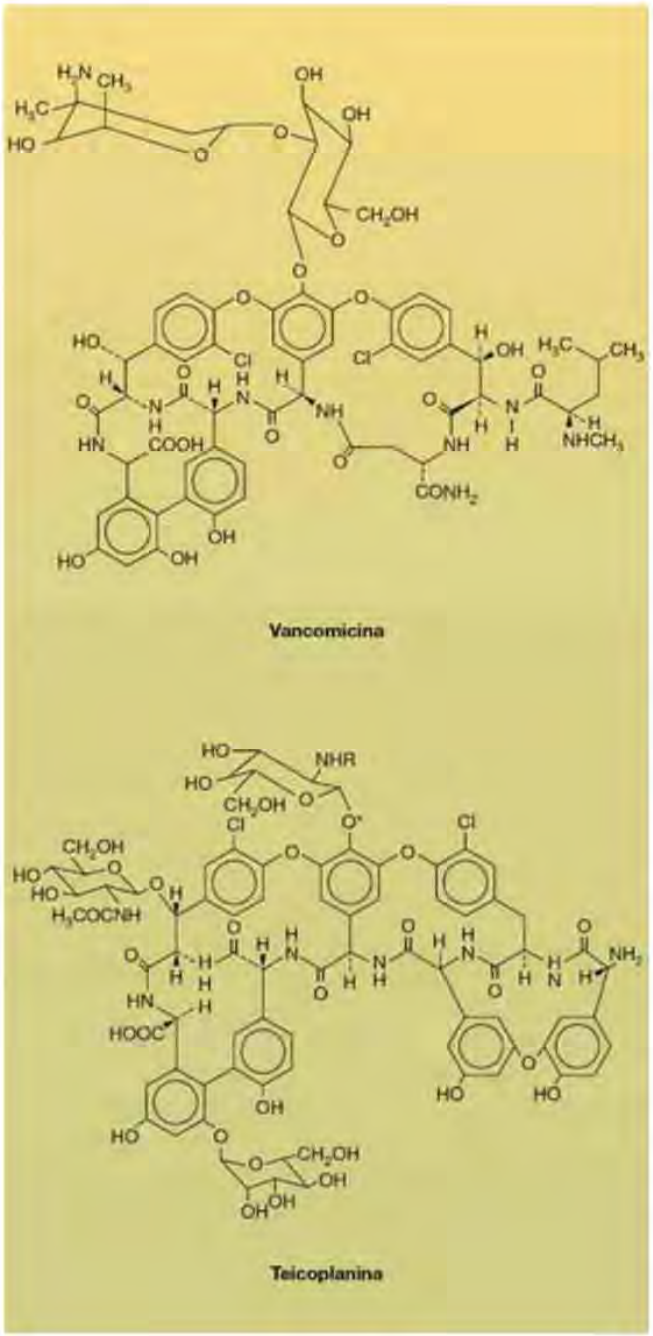


Figura 63-1 Estructura de la vancomicina y la teicoplanina.

grave o en pacientes con colitis seudomembranosa las concentraciones plasmáticas pueden ser mayores, por lo que se recomienda el control periódico de los niveles plasmáticos para evitar toxicidad. La única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la intravenosa (la intramuscular es dolorosa). La oral se utiliza excepcionalmente en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile*.

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina tiene carácter mono-, bi- o triexponencial en pacientes con función renal normal, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 63-1 Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

	Vancomicina	Teicoplanina
Bacterias grampositivas		
Streptococcus grupos A, B, C y G	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S
Enterococcus faecalis	S	S
Enterococcus faecium	S[a]	S[a]
Staphylococcus aureus (sensibles y resistentes a meticilina)	S	S
Staphylococcus coagulasa-negativos (–)	S	S[a]
Corynebacterium jeikeium	S	S
Listeria monocytogenes	S	S
Bacterias anaerobias		
Clostridium difficile	S	S

S: sensible.
[a]Menor sensibilidad.

Una vez concluida la fase distributiva, cuya $t_{1/2}$ es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso, cuya $t_{1/2}$ es de 0,5-1 h, seguida de una tercera fase con una $t_{1/2}$ de 3-9 h. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en el aclaramiento de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días.

Su V_d es 0,39-0,92 L/kg, y la unión a proteínas del 10-50%. Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial, así como en diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.); sus concentraciones en el exudado de abscesos son similares a las plasmáticas, pero en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es irregular, aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI; se recomienda la administración intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración intravenosa.

Se excreta casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiéndose encontrar en orina en forma inalterada a las 24 h de su administración el 80-90% de la dosis. El resto se elimina por vía hepática y biliar. Existe una relación directa entre aclaramiento de vancomicina y creatinina; así, por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina cae de 74-150 mL/min (para aclaramientos de creatinina >80 mL/min) a 4-7 mL/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre el aclaramiento de vancomicina y creatinina (tabla 63-2). Las variaciones farmacocinéticas de la vancomicina en niños, especialmente prematuros, o ancianos y las modificaciones halladas en la función renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión. Los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-12 mg/L en el mínimo y 25-40 mg/L en el máximo; concentraciones superiores a 50 mg/L se consideran tóxicas (v. tabla 63-2).

Tabla 63-2 Características farmacocinéticas de los glucopéptidos

Fármaco	Dosis	$C_{máx}$ sangre (mg/L)	Semivida plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g i.v.	20-50	4-8	44-400
Teicoplanina	3 mg/kg i.v.	53	40-70	125
	6 mg/kg i.v.	112		

i.v.: vía intravenosa.

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 h, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa el aclaramiento de vancomicina, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas.

1.4. Reacciones adversas

Muestra toxicidad elevada, por lo que su manejo por vía intravenosa debe ser cuidadoso. La administración rápida origina prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente a la cara, cuello, parte alta del tronco, espalda y brazos, sin afectar al resto del cuerpo *(red-neck-syndrome)*. A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y shock. La reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dependiente de la dosis y mediada por la liberación de histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión intravenosa lenta, de al menos 60 min.

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición, aunque la incidencia es baja. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acúfenos y pérdida de audición para tonos altos, que constituyen indicadores de ototoxicidad, por lo que se debe suspender el tratamiento para evitar la sordera, que no es siempre reversible al suspender el tratamiento. Aunque no está establecido de forma definitiva, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones elevadas de vancomicina (>80 mg/L) durante varios días. Por lo tanto, se recomienda controlarlas y, como norma general, mantenerlas entre 5 y 10 (12) mg/L en el mínimo y entre 25 y 40 mg/L en el máximo con las pautas de dosificación habituales.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. Actualmente se considera poco frecuente, habitualmente reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda que se mantengan dentro del intervalo terapéutico señalado, y controlarlas especialmente en presencia de insuficiencia renal previa o cuando se asocien al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico).

Además, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que pueden tener como base una reacción de hipersensibilidad (4-5%) y se resuelven al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede ocasionar fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en la zona de la infusión. Se ha descrito neutropenia, en general reversible, cuya incidencia parece ser mayor en tratamientos prolongados, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos durante el tratamiento.

No se han descrito interacciones, pero la vancomicina es incompatible en solución con muchos fármacos, especialmente cloranfenicol, corticoesteroides, meticilina y heparina.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Es un antibiótico de elección en infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas de primera generación. Aunque el germen suele ser sensible a concentraciones bajas de vancomicina, existen cepas, poco frecuentes, que presentan tolerancia a su acción bactericida; en este caso se necesitan concentraciones mayores de vancomicina o la administración simultánea de un aminoglucósido, rifampicina o cotrimoxazol. Cuando se asocian aminoglucósidos hay que considerar el mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que deben evitarse dosis elevadas de vancomicina, aconsejándose controlar periódicamente la función renal y las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

Es también fármaco de elección en las infecciones por *S. epidermidis*, en general poco sensible a las penicilinas isoxazólicas y a la meticilina. En pacientes alérgicos a penicilinas, la vancomicina es el fármaco de elección en infecciones por estafilocos coagulasa-positivos o negativos. Es alternativa válida en la endocarditis estreptocócica y por enterococos, especialmente en alérgicos a penicilinas, debiendo asociarse un aminoglucósido.

Además, la vancomicina es activa sobre *Corynebacterium* y *Flavobacterium meningosepticum*. En este último caso (meningitis), hay que considerar la necesidad de administrar la vancomicina por vía intratecal si la respuesta terapéutica a la administración intravenosa es escasa.

En el tratamiento de la colitis seudomembranosa por *C. difficile* en pacientes graves, la vancomicina debe administrarse por vía oral; se han utilizado dosis de 125 a 500 mg cada 6 h, que parecen igual de eficaces.

Dosificación. La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (tabla 63-3). Para la administración intravenosa, el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5% o en solución salina (1 g en 100-250 mL), en infusión de 60 min. Hay que considerar que, por la corta duración del efecto postantibiótico, los glucopéptidos necesitan mantener concentraciones por encima de la CMI en el lugar de la infección durante prácticamente todo el intervalo de administración *(acción dependiente del tiempo)*, por lo que en pacientes con función renal normal es necesaria la administración de varias dosis al día. Algunos autores recomiendan la administración en infusión continua para mantener niveles estables, pauta no totalmente aceptada. En insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse al aclaramiento de creatinina, controlando las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Para lograr el efecto bactericida adecuado, se reco-

Tabla 63-3 Dosificación de glucopéptidos

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	1-4 semanas
Vancomicina	125-500 mg/6 h*	15 mg/kg/12 h	12,5 mg/kg/6 h*	20-40 mg/kg/6-8 h	15 mg/kg/12 h, seguido de 10 mg/kg/12 h	10 mg/kg/8 h
Teicoplanina	—	6 mg/kg/12-24 h (12 mg/kg/12-24 h en endocarditis y artritis)	—	10 mg/kg/12 h seguido de 6-10 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	

*Solo en infecciones intestinales por *Clostridium difficile*.

miendan concentraciones plasmáticas en muestras obtenidas a los 60 min de finalizar la infusión intravenosa, de 30-50 mg/L ($C_{máx}$), y concentraciones al final del intervalo de 8-12 mg/L ($C_{mín}$). La dosis intraventricular es de 5-10 mg/día en lactantes y 10-20 mg/día en niños y adultos.

2. Teicoplanina

Es un glucopéptido obtenido de *Actinoplanes teichomyceticus*, cuya estructura química le confiere mayor liposolubilidad y, en consecuencia, mejor penetración tisular (v. fig. 63-1).

Su mecanismo de acción y espectro antibacteriano son similares a los de la vancomicina.

2.1. Actividad antibacteriana

Como la vancomicina, su actividad se limita a bacterias grampositivas, siendo muy sensibles los estreptococos, *S. aureus* (incluso resistentes a meticilina) y *S. epidermidis*, aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina (v. tabla 63-1). Su actividad sobre *E. faecalis* es similar a vancomicina, y requiere la asociación de un aminoglucósido para producir un efecto bactericida. Es más activo que la vancomicina sobre *C. difficile* y similar sobre otros *Clostridium*, así como sobre *L. monocytogenes*.

En resumen, este antibiótico puede sustituir a la vancomicina por sus ventajas farmacocinéticas y de seguridad, pero pueden existir diferencias en la sensibilidad bacteriana (p. ej., las cepas de enterococo resistentes a vancomicina, tipo Van A, son resistentes a teicoplanina); por ello, como norma general, no debe usarse teicoplanina en bacterias resistentes a vancomicina.

2.2. Características farmacocinéticas

Solo puede administrarse por vía parenteral, incluso intramuscular, aunque, en general, se utiliza la intravenosa. Sigue un modelo de distribución tricompartimental (V_d 800-1600 mL/kg). Un 90% se une a la albúmina plasmática y se fija intensamente a los tejidos, lo que explica que su $t_{1/2}$, en la fase terminal, sea de 87 a 170 h. Aproximadamente el 80% de una dosis de teicoplanina se recupera en la orina y el 3% en las heces al cabo de unos 16 días. El 20-30% de una dosis i.v. se excreta en las primeras 24 h.

Se elimina casi completamente por filtración glomerular, por lo que en la insuficiencia renal se debe ajustar las dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (v. tabla 63-2).

2.3. Reacciones adversas

Se tolera bien, tanto por vía intravenosa como intramuscular. No provoca el síndrome del cuello rojo ni los restantes efectos adversos de la vancomicina. Tampoco produce tromboflebitis tras la administración intravenosa lenta. Sin embargo, ocasiona alteraciones auditivas comparables a las de la vancomicina, alteraciones cutáneas, alteraciones hematológicas, especialmente trombocitopenia, y disfunción hepática transitoria.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Por su menor toxicidad y comparable actividad antibacteriana, la teicoplanina puede utilizarse como alternativa a la vancomicina en infecciones en las que esta sea el antibiótico indicado.

Por sus características farmacocinéticas, es necesaria la administración de dosis a intervalos menores inicialmente (p. ej., 6 mg/kg/12 h, tres dosis, siguiendo con 6 mg/kg/24 h). En tratamientos prolongados, como osteomielitis, tras varios días, pueden espaciarse las dosis a 48, 72 o más horas, puesto que la eliminación se va alargando, pero es necesario el control por monitorización. Con ello se logran concentraciones mínimas mayores de 15 mg/L, que son necesarias en el tratamiento de infecciones graves. En la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y en el tratamiento de la artritis séptica se aconsejan dosis más elevadas (12 mg/kg/12-24 h) (v. tabla 63-3). La administración puede ser intramuscular o intravenosa, en forma de bolo o infusión corta. En niños y adultos jóvenes se han utilizado dosis mayores (20-30 mg/kg).

II. Lipoglucopéptidos

1. Daptomicina

Es un lipopéptido macrocíclico natural (fig. 63-2), aislado de cultivos de *Streptomyces roseosporus*, activo únicamente sobre bacterias grampositivas. Posee acción bactericida dependiente de la concentración, al unirse, por un mecanismo dependiente del calcio, a la membrana citoplasmática; esto altera sus funciones, favoreciendo la salida de potasio, fundamentalmente, y la consiguiente detención de los procesos de síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

Es activa sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus* β-hemolítico y enterococos, incluidos los resistentes a vancomicina, sobre los que presenta mayor actividad que estreptograminas o linezolid. Aunque *S. pneumoniae* es también sensible *in vitro* a la daptomicina, este antibiótico carece de actividad bactericida en el tratamiento de la

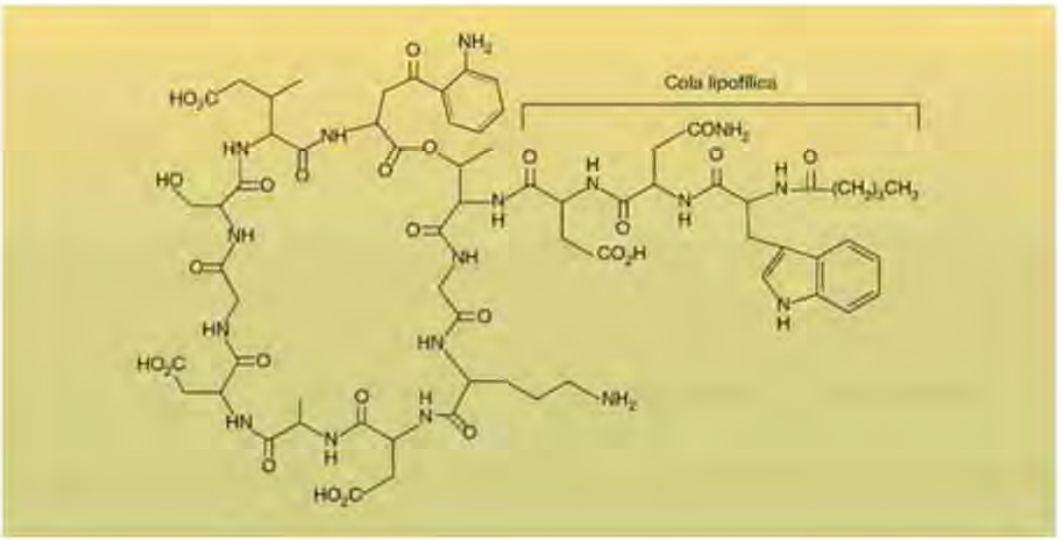


Figura 63-2 Estructura de la daptomicina.

neumonía broncoalveolar debido a la interacción del antibiótico con el surfactante pulmonar. También son sensibles *in vitro* los anaerobios grampositivos.

1.1. Características farmacocinéticas

Debe administrarse por vía intravenosa. Se une a proteínas (90%) y muestra buena distribución, especialmente en tejidos muy vascularizados. Se elimina por filtración glomerular sin metabolizar, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 8-9 h. La dosis habitual (4 mg/kg/24 h) debe reducirse en la insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) a 4 mg/kg/48 h.

1.2. Reacciones adversas

Durante al tratamiento se han observado incrementos en la CPK (de más de cinco veces el límite normal más alto) asociados a dolores musculares, miositis, mioglobinemia y rabdomiólisis, por lo que se recomienda medir la CPK plasmática basal y semanalmente durante el tratamiento. Por esto se recomienda evitarla en pacientes con riesgo aumentado de miopatía (p. ej., en la insuficiencia respiratoria grave) o que reciban otros fármacos asociados a miopatía (p. ej., fibratos, estatinas o ciclosporina). Otros autores consideran que el aumento de CPK es consecuencia de un proceso degenerativo-regenerativo sin lisis celular, fibrosis ni cambios electrofisiológicos.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

La Agencia Europea de Medicamentos aprobó su uso para el tratamiento de infecciones por grampositivos de piel y tejidos blandos, endocarditis y bacteriemia. La dosis en adultos es de 4-6 mg/24 h. El antibiótico debe ser diluido en solución de ClNa y administrarse en infusión intravenosa de 30 min.

2. Dalbavancina

Es un lipoglucopéptido con actividad antibacteriana dependiente de la concentración, activo sobre estafilococos coagulasa-positivos sensibles o resistentes a cloxacilina, y coagulasa-negativos. Su actividad *in vitro* se conserva en especies resistentes a vancomicina, estreptograminas y linezolid. Presenta también potente actividad sobre estreptococo β-hemolítico y, en general, todas las bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias.

No se absorbe por vía oral, por lo que se debe administrar por vía intravenosa, como ocurre con los restantes glucopéptidos. Se une a proteínas plasmáticas (90%) y su $t_{1/2}$ de eliminación es muy larga (149-250 h), lo cual permite la administración de una sola dosis semanal. La tolerancia es buena; se ha notificado escasa incidencia de hipotensión, alteraciones digestivas, leucocitopenia e hipopotasemia.

Aunque se encuentra todavía en fase de investigación, no se han descrito el síndrome del cuello rojo, la nefrotoxicidad o la ototoxicidad propios de la vancomicina.

3. Otros lipoglucopéptidos

La **telavancina** posee características similares a la dalbavancina, aunque parece tener mayor actividad sobre los neumococos y otros estreptococos, incluso resistentes a penicilina. De administración i.v. obligada, su $t_{1/2}$ de eliminación (8 h) permite la administración de una dosis diaria. Se ha observado aumento del QT en el ECG, pero, al menos por ahora, no parece acompañarse de alteraciones cardíacas significativas.

La **oritavancina** es el tercero de los lipopéptidos en desarrollo. Al mecanismo de acción común a los anteriores, se une la ruptura de la membrana celular con aumento de su permeabilidad. Su actividad antibacteriana es similar a telavancina, pero su farmacocinética difiere, presentando un modelo tricompartimental con un paso rápido a tejidos en los que se mantiene de forma prolongada. Su $t_{1/2}$ de eliminación es muy prolongada (>180 h).

III. Oxazolidinonas

Es un grupo desarrollado inicialmente en la década de los ochenta del siglo XX y descartado para su uso clínico por su toxicidad en animales de investigación. Posteriormente se obtuvieron nuevos derivados: radezolid, torezolid y eperezolid. El linezolid es el único autorizado en España y en la Unión Europea.

1. Linezolid

Su estructura química, muy diferente a la de otros grupos, consta de una oxazolidinona básica. La actividad aumenta por la adición de un grupo hidroxiacetilo al nitrógeno heterocíclico del sitio B y la sustitución por flúor en posición 3 (fig. 63-3).

Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S en puntos compartidos por cloranfenicol y lincosamidas, pero su efecto inhibidor tiene lugar en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las dos subunidades ribosómicas (50S y 30S), inhibiéndose la formación del complejo de iniciación 70S, y, por tanto, la síntesis de proteínas.

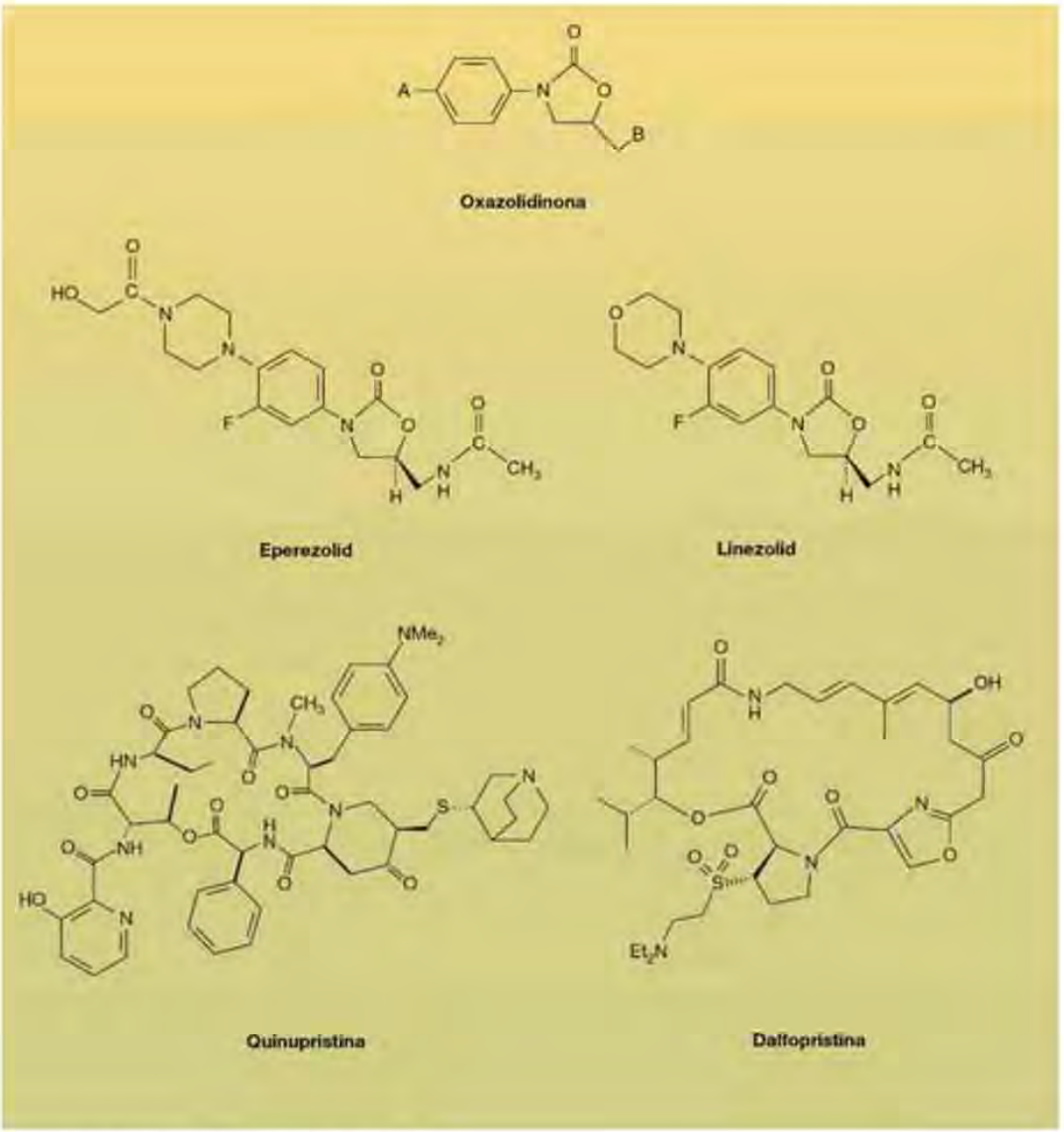


Figura 63-3 Estructura de las oxazolidinonas y estreptograminas.

Este exclusivo mecanismo de acción explica que no se hayan descrito resistencias cruzadas con otros antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. El efecto es generalmente bacteriostático.

La resistencia bacteriana a linezolid y eperezolid no es fácilmente inducible. No obstante, estudios *in vitro* han demostrado la existencia de cepas de *S. aureus* y *E. faecalis* que requieren concentraciones mayores de oxazolidinonas. En ellas, los ribosomas presentan una menor capacidad de unión del antibiótico, al parecer asociada con mutaciones genéticas específicas del ARNr. La resistencia es cruzada para ambas oxazolidinonas, pero, como se ha señalado, no para antibióticos de otros grupos.

La actividad del grupo sobre bacterias grampositivas incluye numerosas especies bacterianas resistentes a otros antibióticos: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae*, y *Enterococcus faecalis* y *faecium* resistentes a vancomicina. Además, presentan actividad *in vitro* sobre *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* y otras micobacterias, lo que abre una nueva posibilidad para el tratamiento de la tuberculosis (tabla 63-4).

La biodisponibilidad oral es total, alcanzando la $C_{máx}$ 1-2 h después de su administración. También puede administrarse vía intravenosa. En plasma se une a proteínas en un 30%. Se metaboliza por oxidación (no vía CYP450) en el hígado, eliminándose por mecanismos no renales (65%) y por la orina (30%) sin modificar. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 4,5-5,5 h. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero, en pacientes hemodializados, es necesaria la administración de una dosis posdiálisis. En el LCR, si existe inflamación meníngea, puede alcanzar concentraciones suficientes.

Aunque habitualmente se tolera bien, puede provocar foliculitis, cefalea, náuseas, vómitos o estreñimiento; se ha observado algún caso de mielosupresión, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos semanales, sobre todo en tratamientos prolongados.

Como inhibe reversiblemente las monoaminooxidasas, puede dar lugar al síndrome serotonérgico (fiebre, agitación, confusión) y aumento de la presión arterial en pacientes con tratamiento concomitante con fármacos serotonérgicos, dopamina, descongestionantes nasales con seudoefedrina, o alimentos ricos en tiramina. Hasta ahora no se han observado efectos derivados de la asociación de linezolid a

Tabla 63-4 Actividad antibacteriana de linezolid y estreptograminas

	Linezolid	Quinupristina-dalfopristina
Bacterias grampositivas		
Streptococcus aureus	S	S
Staphylococcus epidermidis	S	S
Streptococcus pneumoniae sensibles y resistentes a penicilina	S	S
Streptococcus pyogenes	S	S
Streptococcus agalactiae	S	S
Enterococcus faecalis sensibles y resistentes a vancomicina	S	R
Enterococcus faecium sensibles y resistentes a vancomicina	S	S
Listeria monocytogenes	S	S
Bacterias anaerobias		
Prevotella melaninogenica	—	S
Clostridium (no *difficile*)	S	S
Peptostreptococcus	S	—

R: resistente; S: sensible.

antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque se recomienda usarlos con precaución hasta confirmar su seguridad.

En España solo se ha autorizado para uso hospitalario en tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina o glucopéptidos, en infecciones por neumococo resistentes a penicilina y en infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina o teicoplanina. La dosis es de 600 mg/12 h por vía oral o intravenosa.

IV. Estreptograminas

Aunque por su estructura química (v. fig. 63-3) pertenecen a la familia macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, las incluimos en este capítulo por constituir una alternativa terapéutica en infecciones por bacterias grampositivas.

Los dos componentes, **quinupristina** y **dalfopristina,** se utilizan asociados, formando un único fármaco (Synercid®). Ambos derivan de las estreptograminas: pristinamicina IA (quinupristina) y pristinamicina IIB (dalfopristina). Cada derivado por separado posee escasa actividad antibacteriana, pero su unión produce una importante sinergia que se explica por su mecanismo de acción.

Ambos inhiben la síntesis de proteínas por unirse de forma irreversible a diferentes puntos de la subunidad ribosómica 50S, dando lugar a un complejo terciario estable quinupristina-ribosoma-dalfopristina. La quinupristina inhibe la elongación de la cadena peptídica en la síntesis de proteínas bacteriana, mientras que la dalfopristina inhibe la peptidiltransferasa.

Aunque todavía sea poco importante desde un punto de vista clínico, se han observado bacterias con menor respuesta a estos antibióticos, relacionadas con modificaciones en los ribosomas con menor capacidad para la unión de estreptograminas. Parece que este mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos y puede ser responsable de resistencia para macrólidos, lincosamidas y quinupristina; en cambio, no afecta a la sensibilidad a dalfopristina.

Son activas sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus* y *Streptococcus* resistentes a penicilinas, *Enterococcus faecium*, sensibles a resistentes a glucopéptidos; su actividad es escasa sobre *E. faecalis*. Además, son sensibles *Listeria monocytogenes* y *Clostridium*, con excepción de *C. difficile* (v. tabla 63-4).

Es necesaria la administración por vía intravenosa, en infusión en 60 min, diluida en dextrosa al 5%. Se unen a proteínas plasmáticas en un 20-30% (dalfopristina) y 50-55% (quinupristina); su distribución tisular es buena, con excepción del sistema nervioso central. Penetran, en forma activa, en los macrófagos, donde se han observado concentraciones 30-50 veces superiores a las del líquido extracelular. Ambos componentes son metabolizados en el hígado por CYP450, lo que origina numerosas interacciones farmacológicas. Se eliminan por vía biliar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 60-90 min.

Aunque su actividad antibacteriana es más amplia, su uso se restringe a infecciones graves por *S. aureus* resistentes a meticilina, *E. faecium* resistentes a glucopéptidos o por neumococos resistentes a penicilina. La dosis es de 7,5 mg/kg/8 h, en infusión intravenosa de 60 min.

Su administración puede producir con frecuencia dolor, inflamación y alteraciones del endotelio vascular (flebitis). También se han descrito mialgias y artralgias, alteraciones gastrointestinales poco frecuentes e hiperbilirrubinemia.

Las interacciones son muy numerosas y similares a las que producen los macrólidos, con fármacos metabolizados por el sistema enzimático CYP450: ciclosporina, tacrolimus, carbamazepina y otros (v. cap. 64).

Comercializado en varios países, el laboratorio fabricante retiró este producto del mercado español en 2010.

BIBLIOGRAFÍA

Allington DR, Riley MP. Quinuprintin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther 2001;23:24-44.

Alos JI, García-Canas A, García-Hierro P, et al. Vancomycin MIC's did not creep in S aureus isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. J Antimicrob. Chemother 2008;62:773-5.

Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid:. its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Phys 2002;65:663-70.

Appelbaum PC. Reduced dkycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int. J Antimicrob Ag 2007;30:398-408.

Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004;38:1673-81.

Ariza J, Pujol M, Peña C, et al. Vancomycin in surgical infections due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet 1999;353:1587-8.

Avison MB, Bennet PM, Howe RA, Walsh TR. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in Staphylococcus aureus strain Mu 50. JAC 2002;49:225-60.

Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. Med Toxicol 1988;3:376-86.

Biedenbach DJ, Ross JE, Fritsche TR, et al. Activity of dalbavancin tested against Staphylococcus spp. and β-Hemolytic Streptococcus spp. Isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. J Clin Microbiol 2007;45:998-1004.

Blot S. MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin? Crit Care Med 2005;33:2127-8.

Boger DL, Vancomycin. teicoplanin and ramoplanin: synthetic and mechanistic studies. Med Res Rev 2001;21:256-381.

Bonten MJ, Willens R, Weinstein RA. Vancomycin resistant enterococci: why are they here and where do they come from? Lancet Infect Dis 2001;1:314-25.

Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:823-54.

Bush K, Macielag M. New approaches in the treatment of bacterial infections. Curr Opin Chem Biol 2000;4:433-9.

Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. Lancet 2001;358:1975-82.

Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteraemia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. NEJM 2006;355:653-65.

Gao Y. Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome vancomycin resistance. Nat Prod Rep 2002;19:100-7.

Hair PI, Keam SJ, Daptomycin. A review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and Staphylococcus aureus bacteriemia. Drugs 2007;67:1483-512.

Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997;350:1670-3.

Holland TL, Fowler VG. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with Staphycoccus aureus bacteremia: pearl or pellet? J Infect Dis 2011;204:329-31.

Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant S. aureus isolates obtained from 1999 througt 2006. Antimicrob Ag Chemother 2008;52:757-60.

Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin-dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 1999;58:1061-97.

Linden PK, Moellering RC, Wood CA, et al. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections with quinupristin/dalfopristin. Clin Infect Dis 2001;33: 1816-23.

Lundtrom TS, Sober JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2000;14:463-74.

Luzzati R, Sanna A, Allegranzi B, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin in patients undergoing prosthetic mammary surgery. JAC 2000;45:243-5.

MacGowan AP, Noel AR, Tomasselli S, et al. Pharmacodynamics of telavancin studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. Antimicrob Ag Chemother 2011;55:867-73.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet 1986;11:257-82.

Neuner Elizabeth H, Ritchie DJ, Micek ST. New antibiotics for healthcare-associated pneumonia. Sem. Respir Crit Care Med 2009;30:92-101.

Pea F, Donatella P, Baraldo M, Furlanut M. Optimisation of vancomycin regimen in neutropenic haematological patients with normal renal function. Multiple daily doses may be preferable. Clin Drug Invest 2000;19:213-8.

Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizingyhe importance of a loading dose. J Antimicrob Chemother 2003;51:971-5.

Pootoolal J, Neu J, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002;42:381-408.

Pope SD, Roecker AM, Dalbavancin. A novel lipopglycopeptide antibacterial. Pharmacotherapy 2006;26:908-18.

Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 1990;18:184-209.

Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. Antimicrob Ag Chemother 1990;34:792-5.

Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med 1999;340:493-501.

Waldvogen FA. New resistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med 1999;340:556-7.

Wilson APR. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 2000;39:167-83.

Zurenkp GE, Gibson JK, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr Opin Pharmacol 2001;1:470-6.

Capítulo **64**

Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos

A. Mediavilla

I. Macrólidos

1. Origen y estructura química

El grupo se caracteriza por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares (fig. 64-1). Los últimos derivados, incluidos en este grupo, pretenden *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral; *c)* prolongar la $t_{1/2}$ de eliminación *d)* disminuir los efectos adversos, y *e)* reducir las interacciones farmacológicas.

Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: *a) con* anillo lactónico de 14 átomos: **eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina** y **fluritromicina;** *b) con* anillo lactónico de 15 átomos: **azitromicina,** y *c)* con anillo de 16 átomos: **espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina** y **roquitamicina** (v. fig. 64-1).

Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse el sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (v. fig. 62-2). Los del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de translocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de translocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, a la que se fijan los del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. Hay que considerar que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibidora (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB), y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente (efecto dependiente del tiempo). A concentraciones subinhibidoras se mantiene el efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un tiempo variable para los diferentes macrólidos y las diferentes especies bacterianas.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

a) Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina, porque, al ser una base débil, no atraviesa la membrana externa de la pared bacteriana.

b) Mutación cromosómica que provoca alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosamidas. Este tipo de resistencia se ha demostrado en *Bacillus subtilis, S. pyogenes, S. pneumoniae, Mycobacteriun avium* y *otras.*

c) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50S, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica. Esta ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana.

d) Inactivación enzimática de los macrólidos por esterasas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrolizar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (CMI de 4.000 μg/mL).

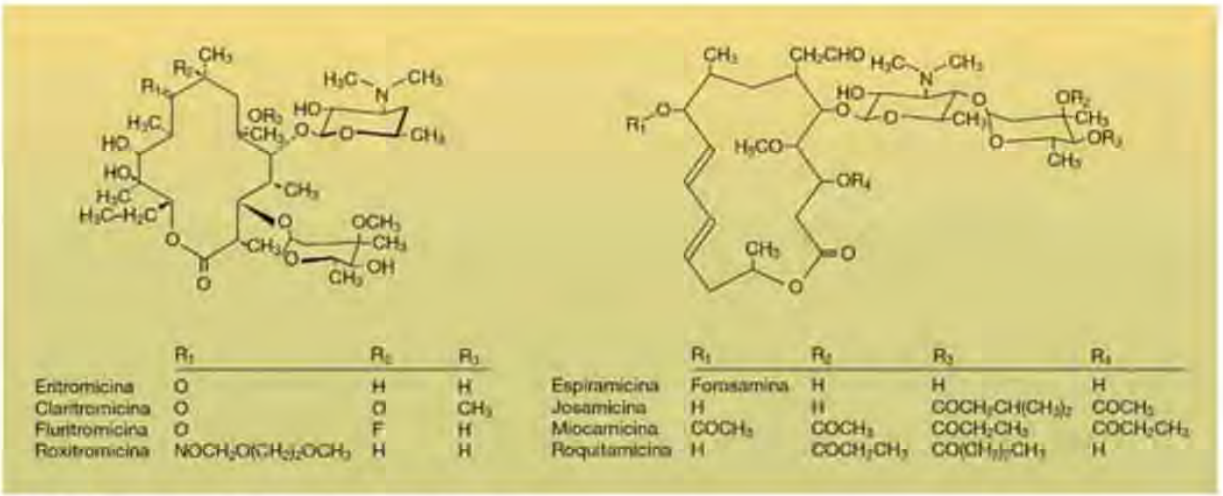
e) Presencia de diferentes bombas de eflujo, codificadas cromosómicamente, que pueden favorecer la resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Este mecanismo es de gran importancia en el desarrollo de resistencia en *S. pneumoniae.*

Las resistencias pueden ser cruzadas, aunque algunas especies bacterianas resistentes a eritromicina lo son también a los demás macrólidos de 14 átomos (p. ej., claritromicina), pero no a los de 16 átomos.

3. Actividad antibacteriana

Como puede apreciarse en la tabla 64-1, los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos



	R_1	R_2	R_3
Eritromicina	O	H	H
Claritromicina	O	O	CH_3
Fluritromicina	O	F	H
Roxitromicina	$NOCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	H	H

	R_1	R_2	R_3	R_4
Espiramicina	Forosamina	H	H	H
Josamicina	H	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$	$COCH_3$
Miocamicina	$COCH_3$	$COCH_3$	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH_3$
Roquitamicina	H	$COCH_2CH_3$	$CO(CH_2)_2CH_3$	H

Figura 64-1 Estructuras de diversas familias de macrólidos.

Sin embargo, los neumococos resistentes a la penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 μg/mL o CMI ≥ 2 μg/mL), suelen ser resistentes a la eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes.

Tiene interés clínico actual señalar el progresivo aumento de resistencias en las infecciones por *S. pneumoniae.* Aproximadamente el 40% de las cepas con sensibilidad intermedia para penicilina (CMI de 0,12-1 μg/mL) y el 60-65% de las cepas resistentes a penicilina (CMI ≥ 2 μg/mL) son también resistentes a los macrólidos.

Ningún macrólido es activo sobre estafilococos resistentes a la meticilina ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80% de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, siendo la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina las que presentan mayor actividad.

La importancia de los macrólidos se ha incrementado en los últimos años por el aumento de infecciones bacterianas poco sensibles a otros antibióticos (*Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* o *Campylobacter*) sobre las que los macrólidos presentan una gran actividad (v. tabla 64-1). *In vitro,* la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila;* su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae,* especies que presentan mayor sensibilidad a la azitromicina.

La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis.* La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI_{90} superior a 10 μg/mL sobre *Mycobacterium tuberculosis;* sin embargo, la CMI_{90} sobre MAC es de 4 μg/mL y para la eritromicina de 64 μg/mL. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de la claritromicina sobre estas especies bacterianas.

La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que la eritromicina y 4-8 veces más potente que la azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI_{90} de 0,25-0,5 μg/mL). Tanto la claritromicina como la azitromicina son más potentes que la eritromicina sobre *M. fortuitum.*

Los macrólidos son activos sobre varios patógenos entéricos: *Campylobacter jejuni,* que es más sensible a azitromicina, o *Helicobacter pylori,* cuya sensibilidad a claritromicina es similar a la de la ampicilina. La azitromicina y la claritromicina poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *Borrelia burgdorferi.* Son también sensibles a este grupo de antibióticos *Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum* y *Treponema pallidum.* La espiramicina, la claritromicina y la azitromicina poseen actividad superior a los restantes macrólidos sobre *Toxoplasma gondii.*

4. Características farmacocinéticas

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. La biodisponibilidad oral de la eritromicina mejora con las diferentes sales (estolato, estearato, etilsuccinato o propionato), más estables en medio ácido (tabla 64-2).

El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa, que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa, siendo menos afectada por la presencia de alimentos.

Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral, carecen de repercusión clínica. La eritromicina por vía i.v. se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua, con las que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis por vía oral. La vía intramuscular es muy dolorosa, por lo que para la administración parenteral solo se utiliza la vía intravenosa.

La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina; la biodisponibilidad de la claritromicina es más del doble y la de la azitromicina 1,5 veces mayor. La existencia de alimentos en el estómago influye de forma variable sobre la absorción de los macrólidos: la de la azitromicina se reduce hasta valores, que pueden llegar a ser del 50%, y la de la claritromicina mejora en el estómago lleno, lo que está relacionado, al menos en parte, con una mayor estabilidad en el medio ácido.

La $C_{máx}$ se alcanza con cualquiera de los macrólidos 1,5-3 h después de su administración por vía oral, siendo significativamente más baja con azitromicina y diritromicina por su rápida distribución tisular (v. tabla 64-2).

La distribución de los macrólidos es buena en todo el organismo; el V_d de eritromicina, en la fase de equilibrio estacionario, es de 45 L aproximadamente en el adulto, y su unión a proteínas del 60-90%, fijándose, fundamentalmente, a la α_2-globulina.

Debido a su alta liposolubilidad, los macrólidos alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos; con algunos de los derivados, las concentraciones tisulares

Tabla 64-1 Macrólidos: actividad antibacteriana

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
Streptococcus grupos A, B, C y G	S	S	S	S	S	S	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S
Enterococcus sp.	R	R	R	R	R	R	R
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	S	S	S	S	S[a]	S[a]	S
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	R	R	R	R	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	S	S	S	S	S
Neisseria gonorrhoeae	S[b]	—	—	—	S[b]	S[b]	—
Neisseria meningitidis	S	—	—	—	—	S	—
Moraxella catarrhalis	S	S	S	S	S	S	S
Haemophilus influenzae	S[b]	—	—	—	S	S	—
Legionella sp.	S	S	S	S	S	S	S
Haemophilus ducreyi	S	—	—	—	—	S	—
Chlamydia	S	S	S	S	S	S	S
Mycoplasma pneumoniae	S	S	S	S	S	S	S
Mycobacterium avium	—	—	—	—	S	S	—
Actinomyces	S	S	S	S	S	S	S
Prevotella melaninogenica	—	—	—	—	S	S	—
Clostridium (no *difficile*)	S[b]	—	—	—	S	S	—
Peptostreptococcus	S[b]	—	—	—	S[b]	S	—
Propionibacterium acnes	S	—	—	—	S	S	—
Helicobacter pylori	S	—	—	—	S[a]	—	—

R: resistente.
[a]S: mayor actividad.
[b]S: sensibilidad variable.

Tabla 64-2 Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/L)	Tiempo máximo (h)	Semivida (h)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. Anillo lactónico de 14 átomos						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 p.o.	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 i.v.	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 p.o.	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 p.o.	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 p.o.	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Diritromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 p.o.	19	1,2-2,9
2. Anillo lactónico de 16 átomos						
Espiramicina	7-8	—	2	2-3 g/día p.o.	30	<10
	2,5	—	5,16	500 i.v.	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 p.o.	15	<20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 p.o.	—	<10
3. Anillo lactónico de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 p.o./i.v.	40	6-15

i.v.: vía intravenosa; p.o.: vía oral.

son superiores a las plasmáticas y persisten durante períodos que pueden ser muy prolongados.

Las concentraciones de azitromicina en la próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. En la próstata, amígdalas y tejido pulmonar, la concentración de azitromicina se mantiene durante días ($t_{1/2}$ de 2-4 días). La diritromicina y la claritromicina se comportan de forma similar, aunque la relación tejido/plasma no es tan grande en el caso de la claritromicina.

Los macrólidos alcanzan alta concentración intracelular. Por ejemplo, la eritromicina en los macrófagos alveolares alcanza concentraciones 9-23 veces mayores en el interior de las células que en el líquido extracelular; y en los leucocitos polimorfonucleares, 4-24 veces mayores.

Esta elevada concentración intracelular es importante en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias que se localizan intracelularmente, si bien la penetración de un antibiótico en la célula no garantiza su acción antibacteriana a ese nivel, y además tampoco garantiza que la disminución de la concentración del antibiótico en el espacio extracelular se acompañe de una reducción a nivel intracelular. Asimismo, el hecho de que la concentración plasmática de un antibiótico se reduzca hasta niveles inferiores a la CMI para una determinada bacteria, aunque la concentración tisular permanezca elevada, puede representar un inconveniente importante en el tratamiento de las bacteriemias.

El paso al líquido cefalorraquídeo (LCR) es escaso, en general, para los macrólidos en condiciones normales. En la meningitis, tras la administración de dosis elevadas por vía intravenosa, se pueden alcanzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones por gérmenes muy sensibles, como *S. pneumoniae*. Pero la concentración que alcanzan algunos macrólidos en el tejido cerebral puede ser mucho mayor que en el LCR, lo que explicaría su utilidad en la toxoplasmosis cerebral, como se ha comprobado experimentalmente en el tratamiento de esta enfermedad con azitromicina.

La eritromicina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas de aproximadamente el 2% en relación con la concentración materna, pero se pueden encontrar concentraciones mayores en los tejidos fetales y en líquido amniótico. El fármaco se elimina por la leche materna, donde alcanza concentraciones aproximadamente del 50% de la plasmática.

Los macrólidos son metabolizados por enzimas del sistema microsómico hepático, especialmente CYP3A4. La eritromicina se concentra en el hígado, donde, además, es parcialmente metabolizada por desmetilación; se elimina fundamentalmente por la bilis, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino, eliminándose por las heces en gran proporción. Alrededor del 4,5% de una dosis oral y el 15% de una dosis parenteral se eliminan por la orina en forma activa. La $t_{1/2}$ de eliminación de este antibiótico es de 1,5 h en condiciones normales. En pacientes anúricos, puede prolongarse hasta 5 h, pero, aunque habitualmente no se recomienda modificar las dosis en la insuficiencia renal, algunos autores aconsejan aumentar el intervalo entre dosis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal disminuyen la concentración plasmática de la eritromicina. Es destacable el incremento en la $t_{1/2}$ de eliminación de algunos compuestos: 3,5-7 h

para la claritromicina, aproximadamente 13 h para la roxitromicina, 40 h para la azitromicina y 30-44 h para la diritromicina.

La eliminación de la claritromicina se produce también por el metabolismo hepático, fundamentalmente (78%), y por excreción renal. Uno de sus metabolitos (14-hidroxi) conserva actividad antibacteriana. En el caso de la azitromicina, la mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de fármaco activo o como metabolitos bacteriológicamente inactivos; solo entre el 6 y el 15% se elimina en forma activa por la orina. Es escasa la importancia que tiene el metabolismo hepático en la eliminación de la azitromicina, ya que la excreción transintestinal es el principal mecanismo de eliminación; su eliminación es, fundamentalmente, por las heces, y una pequeña proporción por la orina.

La diritromicina es rápidamente transformada en el metabolito biológicamente activo, eritromicilamina, por hidrólisis no enzimática. Tras la administración oral de diritromicina, el 62-81% de la dosis se elimina por heces, fundamentalmente en forma de eritromicilamina, y escasamente por la orina.

Existe una formulación de azitromicina de liberación prolongada para vía oral que permite tratamientos con *una sola* dosis. Está formada por microesferas que contienen dihidrato de azitromicina en cantidad equivalente a 2 g de azitromicina. La liberación prolongada se produce por difusión del antibiótico a través de los poros existentes en las microesferas, alcanzando concentraciones intracelulares mayores que las obtenidas con la formulación de liberación rápida, aunque la $C_{máx}$ se alcanza más tarde ($t_{máx}$ = 5 h). La azitromicina de liberación prolongada debe administrarse con el estómago vacío para lograr su completa absorción intestinal y se tolera bien. Su eficacia es comparable a la obtenida con otras alternativas terapéuticas utilizadas habitualmente en el tratamiento de las infecciones señaladas (levofloxacino, claritromicina, etc.), que requieren 7-10 días de tratamiento, lo que mejora considerablemente el cumplimiento terapéutico.

5. Reacciones adversas e interacciones

Tienen escasa toxicidad. Tras la administración de eritromicina puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado de náuseas, vómitos y/o diarrea. Estas alteraciones pueden producirse tanto tras la administración oral como parenteral.

Se han relacionado con un efecto activador de la eritromicina sobre el receptor de la motilina, péptido que inicia al peristaltismo intestinal, uniéndose a un receptor específico localizado en la membrana de neuronas entéricas, situadas en mayor proporción en el antro gástrico y cuyo número es decreciente a lo largo del intestino (v. cap. 43). Probablemente este mecanismo también puede estar relacionado con la estenosis hipertrófica pilórica, descrita en niños durante el tratamiento con eritromicina. El efecto activador del receptor de la motilina se ha visto con otros macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos, pero no con la azitromicina, que posee un anillo de 15 átomos.

Por vía intravenosa, los macrólidos pueden producir tromboflebitis, cuya incidencia es menor si se administran en infusión lenta: al menos de 60 min para la eritromicina, recomendándose una infusión todavía más lenta (2-3 h) en el caso de la azitromicina. Pueden prolongar el intervalo QT en el ECG, por lo que deben evitarse en pacientes que presentan mayor riesgo de presentar arritmias. Esta acción es agravada por inhibidores de CYP3A4. Se han descrito arritmias ventriculares graves *(torsades de pointes)* en pacientes tratados con eritromicina, roxitromicina y claritromicina.

Pueden provocar reacciones alérgicas que cursan con erupción cutánea, fiebre y eosinofilia. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas por *Candida* o bacilos gramnegativos.

La eritromicina puede causar colestasis hepática, efecto que se describió con el estolato y que durante mucho tiempo se consideró exclusivo de él. En la actualidad, sin embargo, se ha encontrado el mismo cuadro en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de otros ésteres: es una reacción de hipersensibilidad.

Comienza a los 10 días aproximadamente de iniciar el tratamiento y cursa con dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguidos por ictericia, fiebre, que puede estar acompañada de leucocitosis, eosinofilia y aumento de las transaminasas. El estudio anatomopatológico revela colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; en algún caso se ha detectado necrosis celular en el parénquima hepático. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. La suspensión del tratamiento hace reversible el cuadro en días o algunas semanas, pero puede aparecer de nuevo rápidamente si se vuelve a administrar el antibiótico. Se han demostrado falsos positivos en los niveles de GOT cuando su determinación se realiza por procedimientos colorimétricos más que por técnicas enzimáticas, debido a la presencia en la sangre de alguna sustancia contenida en el estolato.

La eritromicina, especialmente en dosis altas o cuando se administra a personas de edad avanzada o con insuficiencia renal, tanto por vía oral como parenteral, puede producir sordera, que a veces va precedida de vértigo o acúfenos. El efecto es de rápida instauración y su desaparición igualmente rápida cuando se suspende el tratamiento. La toxicidad acústica también se ha descrito en pacientes tratados con azitromicina, aunque puede tardar varias semanas en aparecer y su duración es más prolongada (de hasta 11 semanas).

Aunque con los demás macrólidos pueden esperarse efectos adversos similares a los de la eritromicina, su tolerancia digestiva es, en general, mucho mejor. Tras la administración de azitromicina, se observa: diarrea (3,6%), náuseas (2,5%) y dolor abdominal (2,5%) entre los efectos adversos más frecuentes; también se han descrito cefalea, vértigo (1,3%) y aumento de las transaminasas (1,5%). La incidencia de efectos adversos es del 4-30% para claritromicina, habiéndose descrito tiempo de protrombina prolongado, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de dosis elevadas, sordera reversible, que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P450 (v. cap. 10, tabla 10-1).

Aunque la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (fig. 64-2), se ha demostrado que estos antibióticos inducen la síntesis enzimática en el sistema citocromo P450 a nivel microsómico y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación, dando lugar a los correspondientes metabolitos que posteriormente forman complejos al unirse al hierro del citocromo P450. Este complejo carece de actividad metabólica, quedando reducida, por lo tanto, la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de la actividad de dicho sistema. Como puede verse en la figura 64-2, algunos macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos de carbono que tienen un aminoazúcar con una amina terciaria (p. ej., troleandomicina, eritromicina y sus profármacos) forman nitrosoalcanos, reducen el metabolismo y pueden originar interacciones (grupo 1). Sin embargo, otros, entre los que se incluyen derivados semisintéticos (midecamicina, miocamicina, josamicina, flurithromicina, roxitromicina y claritromicina) producen interacciones con menor frecuencia (grupo 2). Se considera que la espiramicina, la azitromicina, la roquitamicina y la diritromicina no originan este tipo de interacciones (grupo 3).

Se han descrito interacciones relevantes con repercusión clínica importante cuando se administran macrólidos junto con derivados ergotamínicos, anticonceptivos orales, carbamezepina, teofilina, cafeína, lovastatina, algunas benzodiazepinas, disopiramida, warfarina, fenazona, metilprednisolona, alfentanilo, ciclosporina, digoxina, terfenadina, triazolam, midazolam y bromocriptina.

Entre los macrólidos del grupo 2 hay que señalar el aumento en las concentraciones plasmáticas de terfenadina y el consiguiente aumento en su cardiotoxicidad; también se ha descrito con este macrólido una reducción en el aclaramiento de teofilina y carbamazepina. Asociando midecamicina

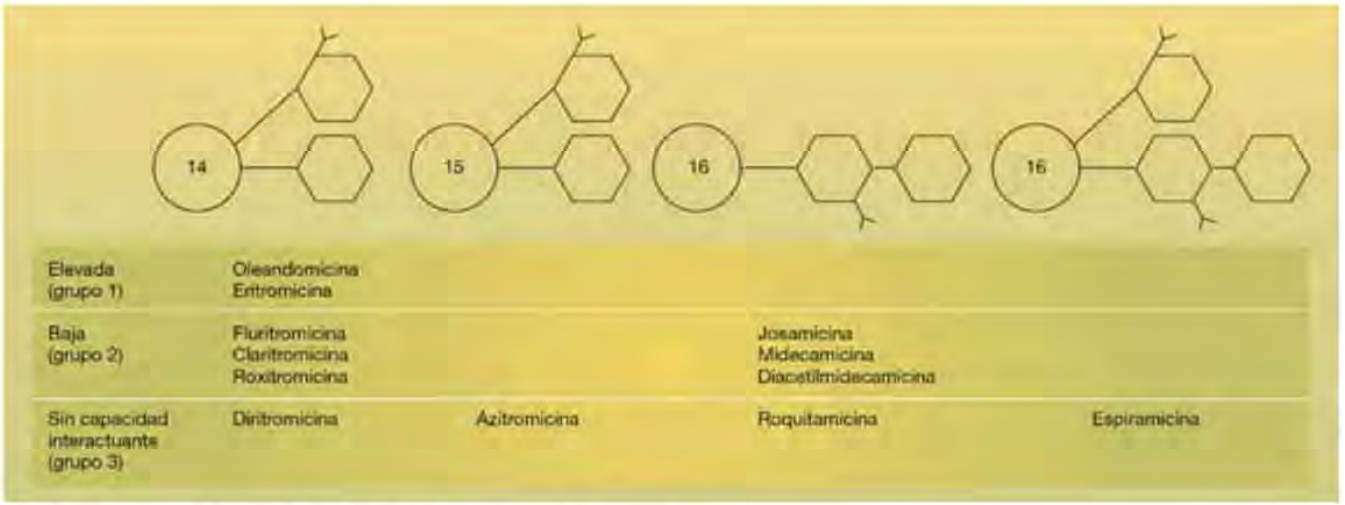


Figura 64-2 Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos.

a ciclosporina, se ha comprobado también la existencia de interacción con el incremento en la toxicidad renal producida por el inmunodepresor cuyas concentraciones plasmáticas aumentan. Como consecuencia de este tipo de interacciones, por lo tanto, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuyo metabolismo resulta inhibido y, por lo tanto, una mayor toxicidad.

En consecuencia, los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450. También deben asociarse con precaución o asociarse, solo si es imprescindible, los macrólidos del grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, es importante señalar que la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

6. Aplicaciones terapéuticas

Los macrólidos son antibióticos de primera elección en un escaso número de infecciones; sin embargo, son numerosas sus indicaciones como alternativa a las penicilinas, especialmente en pacientes alérgicos a ellas.

Son de primera elección en neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae,* tosferina, difteria y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni.* Se utilizan como alternativa a las tetraciclinas en las infecciones por *Chlamydia trachomatis,* especialmente cuando las tetraciclinas están contraindicadas (niños menores de 8 años y embarazadas).

La eritromicina base, asociada a neomicina, administrada por vía oral, se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal, en la que disminuye de forma significativa el número de complicaciones sépticas. También son eficaces los macrólidos en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis, Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes.*

De acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana (v. tabla 64-1), presentan algunas diferencias que es necesario considerar al indicar su utilidad clínica: *a)* la eritromicina es la más eficaz, como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos a esta, en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas y en las infecciones por neumococo sensible a penicilina; *b)* en infecciones respiratorias por *H. influenzae,* la azitromicina es la más eficaz; *c)* la claritromicina es de elección en las infecciones por *Mycobacterium avium complex,* y es más activa sobre *Helicobacter pylori* en asociación con omeprazol en el tratamiento de la úlcera péptica (v. cap. 44); *d)* en la otitis media, donde los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis,* constituyen una buena alternativa, pudiendo utilizarse azitromicina o claritromicina; *e)* estos dos macrólidos son también los más eficaces sobre *B. burgdorferi,* por lo que son válidos en la enfermedad de Lyme, y *f)* la espiramicina puede ser útil en la profilaxis de la meningitis meningocócica, puesto que alcanza concentraciones en saliva suficientes, constituyendo una alternativa a la rifampicina, la ceftriaxona o el ciprofloxacino. Sin embargo, hay que tener en cuenta que solo erradica la bacteria en el 85% de los casos, porcentaje que disminuye hasta el 59% a los 12 días de la administración del antibiótico; además, la espiramicina debe tomarse a intervalos de 6 h durante 5 días, lo que produce una elevada tasa de incumplimiento terapéutico.

En conclusión, los macrólidos son un grupo de antibióticos cuyo uso en clínica ha aumentado notablemente en los últimos años, debido, fundamentalmente, a la aparición de derivados con mejor tolerancia y mayor espectro de actividad antibacteriana que la eritromicina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que: *a)* son el tratamiento de primera elección en muchas infecciones, especialmente por gérmenes grampositivos, en pacientes alérgicos a penicilina, y *b)* muestran actividad sobre un número importante de bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Ambas características aconsejan un uso moderado para evitar la selección de cepas bacterianas resistentes. Las dosis habituales para los macrólidos se indican en la tabla 64-3.

En cuanto a la actividad procinética de algunos macrólidos en el tubo digestivo (v. cap. 43, apartado II, C.)

II. Cetólidos

A pesar de su semejanza estructural con los macrólidos, estos antibióticos se consideran como un nuevo grupo por su actividad sobre bacterias como el neumococo, extraordinariamente frecuentes, cuyo índice de resistencia para los antibióticos de primera elección se ha incrementado en los últimos años. En España está disponible la **telitromicina;** hay otros derivados en estudio (cetromicina).

Derivan de la eritromicina A (fig. 64-3). Conservan en su estructura el anillo lactónico de 14 átomos y el azúcar D-desosamina unido en posición 5. Las diferencias más importantes, que condicionan su actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas, son

Tabla 64-3 Macrólidos. Dosificación

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	>1 semana
Eritromicina	250-500 mg/6 h	500-1.000 mg/6 h	30-50 mg/kg/día	15-50 mg/kg/día	20 mg/kg/día (en 2 dosis)	40 mg/kg/día (en 4 dosis)
Diacetilmidecamicina	600 mg/8 h	—	35-50 mg/kg/día (en 2,3 dosis)	—	—	—
Josamicina	500-1.000 mg/6-12 h	—	50 mg/kg/día (en 2 dosis)	—	—	—
Roxitromicina	150-300 mg/12-24 h	—	2,5-5 mg/kg/12 h	—	—	—
Claritromicina	500 mg/12 h	—	7,5 mg/kg/12 h	—	—	—
Azitromicina	500 mg (día 1) y 250 mg/24 h (días 2-5)	500 mg/24 h i.v.	10-12 mg/kg (día 1) y 1-5 mg/kg/24 h (días 2-5)	—	—	—
Diritromicina	500 mg/24 h	500 mg/24 h	—	—	—	—

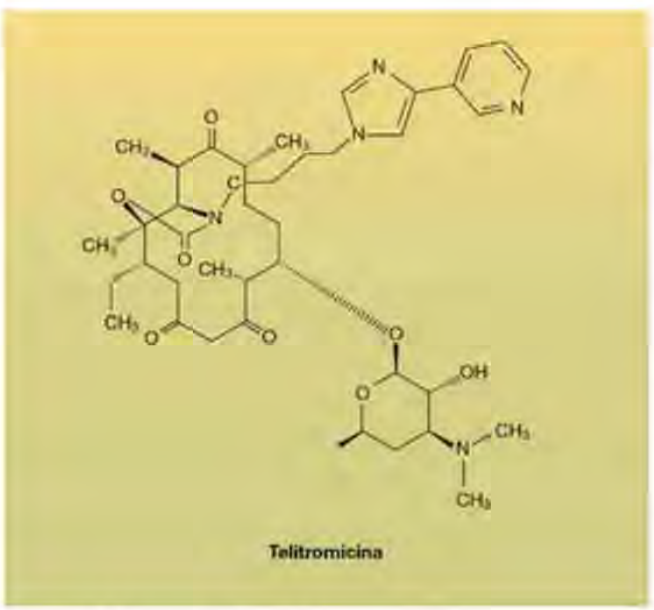


Figura 64-3 Estructura de cetólidos.

la desaparición del azúcar neutro L-cladinosa de la posición 3 y la subsiguiente oxidación del 3-hidroxilo a un grupo cetónico funcional

1. Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

Su mecanismo de acción es similar al de los macrólidos: inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un sitio muy próximo a la peptidiltransferasa, si bien se unen al ribosoma con mayor afinidad. Además, presentan un efecto inhibidor sobre la formación de la subunidad ribosómica 50S; se ve también alterada, a concentraciones elevadas, la formación de la subunidad 30S.

La actividad antibacteriana se mantiene en estreptococos resistentes a los macrólidos. Se ha comprobado que mutantes de *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, con anillo de 14, 15 y 16 átomos, y a penicilina conservan sensibilidad a la telitromicina, lo que la hace muy útil en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana, siendo esta su principal indicación terapéutica. Son también sensibles *S. pyogenes* resistente a eritromicina, *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, C. pneumoniae, U. urealyticum, Bordetella pertussis, Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes.*

El efecto de los cetólidos, a diferencia del de los macrólidos, parece ser dependiente de la concentración, y se ha descrito un efecto postantibiótico variable: 8,9 h para *S. pyogenes,* 9,7 h para *S. pneumoniae* (susceptible a macrólido), más de 1,7 h para *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, y entre 2 y 5 h para las restantes especies bacterianas.

2. Características farmacocinéticas

La telitromicina se absorbe muy bien por vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente un 60%. La absorción es rápida, alcanza la $C_{máx}$ en 60 min y se ve modificada por los alimentos.

Por su carácter lipofílico, se distribuye muy bien en los tejidos y alcanza elevadas concentraciones intracelulares, en especial en macrófagos y polimorfonucleares, de relevancia en infecciones por microorganismos intracelulares. Los macrólidos inhiben la penetración intracelular de los cetólidos, lo que sugiere mecanismos comunes de transporte.

En el plasma, el antibiótico se une a proteínas en un 70%. Aproximadamente el 70% de una dosis de telitromicina es metabolizada en el hígado por CYP3A4 y otras enzimas no-CYP; se han identificado cuatro metabolitos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 7 h. El 12,7% se elimina sin modificar por la orina y un 7%, también en forma activa, se elimina por las heces. En presencia de insuficiencia renal grave, debe reducirse la dosis un 50%, hecho especialmente importante en pacientes con afectación hepática coexistente.

3. Reacciones adversas e interacciones

Como los macrólidos, la telitromicina fue considerada inicialmente de escasa toxicidad. Se han descrito trastornos digestivos: diarrea,

náuseas y vómitos. Con menor frecuencia (0,4%) se han observado reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas, colitis seudomembranosa, eritema multiforme y visión borrosa. Hasta este momento no se han observado los trastornos auditivos ni cardiovasculares descritos para los macrólidos. Sin embargo, las agencias de medicamentos han advertido de que el uso de este antibiótico está asociado a un mayor riesgo de los siguientes efectos adversos graves: empeoramiento de la miastenia *gravis*, pérdida transitoria de conciencia y alteraciones temporales de la visión, lo que obliga a limitar el uso de telitromicina, evitándola en pacientes con miastenia. Además, en 2006 se publicaron los tres primeros casos de hepatotoxicidad grave asociada (hepatitis aguda y fallo hepático que requirió trasplante en un caso y produjo la muerte en otro). Estos graves efectos adversos limitan el uso de telitromicina tras una valoración profunda del balance beneficio-riesgo.

Por su similitud con los macrólidos, se deben considerar las mismas interacciones farmacocinéticas.

4. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación es el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (neumocócica) resistente a penicilina y macrólidos. En toda la Unión Europea se ha restringido su uso en el tratamiento de otras infecciones respiratorias (amigdalitis, bronquitis y sinusitis), en las que solo podrá administrarse cuando sean producidas por bacterias resistentes a macrólidos o β-lactámicos y para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos. La dosis es de 800 mg/24 h. Su uso está contraindicado en la miastenia *gravis*.

III. Tetraciclinas

1. Origen y características químicas

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas. La primera de ellas, la **clortetraciclina,** fue obtenida en 1948 a partir de *Streptomyces aurofaciens* y, por ello, recibió el nombre de aureomicina. La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno (fig. 64-4). Las **glicilciclinas (tigeciclina)** son una nueva subfamilia de este grupo. Las principales diferencias entre tetraciclinas son farmacocinéticas y, por ello, suelen clasificarse atendiendo a la duración de su acción farmacológica (v. apartado III, 4).

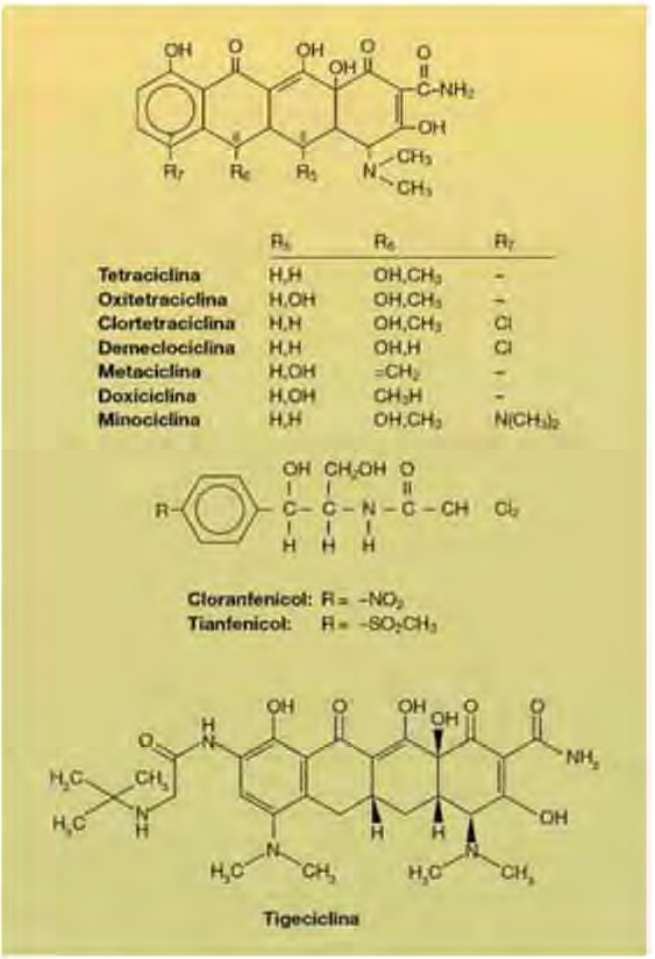


Figura 64-4 Estructura de las tetraciclinas y el cloranfenicol.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Penetran en el citoplasma bacteriano mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y, posteriormente, por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador. Inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad ribosómica 30S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (v. fig. 62-2). Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque, en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración alcanzada es elevada, pueden provocar su destrucción.

La *resistencia* a las tetraciclinas va asociada a una reducción en la capacidad de acumular el antibiótico como consecuencia de las alteraciones producidas en los mecanismos de transporte. En la mayor parte de las bacterias grampositivas y gramnegativas, la resistencia es mediada por plásmidos, aunque algunas cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en clínica son resistentes por mutación. La resistencia mediada por plásmidos es inducible, es decir, el nivel de resistencia aumenta en presencia de concentraciones subinhibidoras del antibiótico.

Este mecanismo de resistencia ha sido bien estudiado en *E. coli*, donde se ha comprobado que la menor acumulación intracelular de tetraciclina es el resultado de una disminución en la penetración del antibiótico, por mutación y/o disminución en las porinas. Además, por efecto de las bombas de salida (proteínas asociadas a la membrana), es expulsado el antibiótico al exterior de la bacteria; este mecanismo provoca las resistencias a las tetraciclinas más antiguas, pero no a la doxiciclina y la minociclina. En el caso de la tigeciclina, la resistencia de *Acinetobacter baumanii* puede deberse a la expresión de bombas de salida que aparecen durante el tratamiento. Mecanismos similares se han descrito también para *E. coli, Klebsiella o Morganella.*

Se han descrito otros sistemas de resistencia, como la síntesis de enzimas inactivadoras. La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de esta familia, si bien la doxiciclina y la minociclina pueden continuar siendo activas, dado que, al ser más lipófilas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin necesidad de sistema de transporte.

No se ha descrito resistencia a tetraciclinas en patógenos intracelulares (*Chlamydia* y *Rickettsia*).

3. Actividad antiinfecciosa

Inicialmente, el espectro antibacteriano se consideró muy amplio; no obstante, la presión prescriptora realizada durante las décadas de los cincuenta y los sesenta del siglo XX redujo notablemente la actividad de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe prácticamente especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

En la tabla 64-4 se exponen las CMI de las tetraciclinas más utilizadas y las especies bacterianas incluibles en el espectro de estos antibióticos. Además, las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas).

4. Características farmacocinéticas

Existen importantes diferencias entre los distintos derivados. De hecho, la duración de la acción farmacológica, expresada por la $t_{1/2}$ de eliminación, permite establecer tres grupos de fármacos (tabla 64-5).

La absorción de las tetraciclinas se realiza en las primeras porciones del intestino delgado (30-70%), con la excepción de las tetraciclinas de acción prolongada, que se absorben en gran cantidad (90%); alcanzan la $C_{máx}$ entre 1 y 3 h después de la administración. La $C_{máx}$ obtenida tras la ingesta de 500 mg de tetraciclina es de 4 mg/L, mientras que con 200 mg de doxiciclina o minociclina se alcanzan 2-3 mg/L.

La absorción de las tetraciclinas puede reducirse si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc o hierro. El efecto quelante de estos cationes altera la estructura química del antibiótico, reduciéndose la absorción hasta niveles mínimos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad a las tetraciclinas de acción prolongada.

Aun cuando algunas tetraciclinas circulan en plasma unidas a proteínas en gran proporción, todas tienen un V_d muy elevado, superior al agua del organismo. La facilidad con que estos antibióticos difunden a la mayoría de los tejidos está relacionada con su liposolubilidad. La minociclina y la doxiciclina son las más lipófilas a pH fisiológico, lo que explica la mayor concentración que alcanzan en saliva, que es suficiente para eliminar el meningococo en personas portadoras.

Tabla 64-4 Actividad antibacteriana *in vitro* de las tetraciclinas

	Tetraciclina	Doxiciclina	Minociclina
Grampositivas			
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	S[a]	S[a]	S
Streptococcus pyogenes	S[a]	S[a]	S
Streptococcus pneumoniae	S	S	S
Streptococcus viridans spp.	S[a]	S[a]	S
Enterococcus faecalis	R	R	R
Listeria monocytogenes	S	S	S
Gramnegativas			
Klebsiella spp.	S	S[a]	S[a]
Neisseria gonorrhoeae	S[a]	S	S[a]
Haemophilus influenzae	S	S	S
Pseudomonas pseudomallei	S	—	—
Shigella	S[a]	S[a]	S[a]
Neisseria meningitidis	S	S	S
Campylobacter jejuni	S	S	S
Legionella sp.	S	S	S
Brucella	S	S	S
Micoplasmas y clamidias			
Mycoplasma pneumoniae	S	S	S
Ureaplasma urealyticum	S	S	S
Chlamydia	S	S	S

R: resistente; S: normalmente sensible.

[a]: sensibilidad variable.

Tabla 64-5 Características farmacocinéticas de las tetraciclinas

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento renal (mL/min/1,73 m²)	Semivida (h)	V_d (L)	Recuperación urinaria (%)
De acción corta						
Clortetraciclina	30	47	32	6	100	18
Oxitetraciclina	58	35	99	9	128	70
Tetraciclina	77	65	74	8	108	60
De acción intermedia						
Demeclociclina	66	91	35	12	121	39
Metaciclina	58	90	31	14	79	60
De acción larga						
Doxiciclina	93	93	20	18	50	42
Minociclina	95	76	9	16	60	6

Las tetraciclinas pasan la placenta, alcanzando concentraciones en líquido amniótico y plasma umbilical del 10-60% de la concentración plasmática. Se concentran en el tejido óseo y dental del feto, por lo que no deben administrarse a embarazadas. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones del 5-25% de la plasmática, incluso sin inflamación meníngea.

Se excretan por la orina, bilis, lágrimas, saliva y leche materna, principalmente en forma activa. La vía de eliminación es la renal, a través de la filtración glomerular, aunque en el caso de las tetraciclinas de larga duración la vía más importante es la excreción biliofecal, tras sufrir circulación enterohepática. La minociclina y la doxiciclina son metabolizadas en el hígado, probablemente por conjugación con ácido glucurónico. La proporción de fármaco metabolizado puede ser del 50%.

La insuficiencia renal afecta de forma diferente a las tetraciclinas; mientras que la doxiciclina y la minociclina no sufren modificación alguna de su aclaramiento, las restantes experimentan una reducción de este que justifica la necesidad de realizar un ajuste posológico. Las tetraciclinas son mal hemodializadas, especialmente las de mayor porcentaje de unión a proteínas, y no pueden ser eliminadas por diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las reacciones adversas pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas puede relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos (huesos, dientes, hígado y riñón). La administración por vía intramuscular resulta muy dolorosa y por vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

Aparato digestivo. Las más frecuentes son náuseas, vómitos y ardor epigástrico, que afecta hasta al 15% de los pacientes tratados. Es relativamente frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea.

Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión en el esófago de la forma farmacéutica oral, por lo que debe recomendarse la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus, Enterococcus,* levaduras e incluso casos aislados de colitis seudomembranosa.

De forma excepcional, las tetraciclinas producen una degeneración grasa del hígado de comienzo y evolución súbitos, que puede ocasionar la muerte del paciente. Es característico que esta entidad se presente en mujeres embarazadas y niños, aunque también se ha descrito en adultos. Sus manifestaciones clínicas son: náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, elevación de la urea y acidosis con evolución hacia la insuficiencia hepática grave. Con gran frecuencia se asocia a pancreatitis aguda. Al parecer, esta reacción adversa puede relacionarse con concentraciones elevadas de los fármacos.

Riñón y medio interno. Las tetraciclinas pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Este hecho puede provocar un incremento del nitrógeno ureico y, por ello, de las concentraciones plasmáticas de urea y de nitrógeno ureico en sangre (BUN).

En pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravarse los existentes. La demeclociclina puede ocasionar un síndrome de diabetes insípida nefrogénica; por ello, se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El tratamiento con tetraciclinas con fecha de caducidad cumplida puede provocar un síndrome de Lignac-De Toni-Fanconi, ocasionado probablemente por algunos productos tóxicos presentes tras la degeneración del fármaco, como epitetraciclina y anhidrotetraciclina. Este síndrome se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia y acidosis.

Huesos y dientes. Las tetraciclinas, por su acción quelante con el calcio, se depositan en dientes y huesos, especialmente en fase de desarrollo. Pueden interferir en la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos en el diente parece que son irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido. Las consecuencias prácticas son relevantes, al producir manchas en los dientes de color amarillo o marrón si se administran durante el embarazo, especialmente a partir del tercer mes y hasta el momento en que se produce la calcificación completa de los dientes en el niño, es decir, 7 u 8 años. La oxitetraciclina puede producir menor efecto.

Piel y mucosas. La fotosensibilidad es un fenómeno muy frecuente y, aunque su intensidad suele ser leve (eritema y edema), en ocasiones cursa con urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, etc.

Todas las tetraciclinas pueden producir este efecto, aunque la implicada con mayor frecuencia es la demeclociclina; con doxiciclina y minociclina son

excepcionales. Dentro de este contexto se han descrito asimismo onicólisis y decoloración ungueal, que suele presentarse algunos días después de la exposición solar y siempre precedida de las lesiones cutáneas. Como efectos adversos cutáneos han de incluirse también los propios de las manifestaciones alérgicas aunque son poco frecuentes,

Otros efectos. La minociclina puede provocar, habitualmente 48 h después del inicio del tratamiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad, ataxia y mareos. Este cuadro, que corresponde al de un vértigo, cede rápidamente al suspender el tratamiento. Además, puede producir un síndrome de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños, también denominado seudotumor cerebral. Las manifestaciones clínicas son cefalea, vómitos, mareos, acúfenos y visión borrosa y/o doble. Pueden objetivarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación. Se han descrito también: empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y síndrome de lupus eritematoso.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los *antibióticos bactericidas,* especialmente β-lactámicos. La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir de forma significativa si se administran con las *comidas.* Forman complejos con cationes di- o trivalentes, por lo que la absorción de las tetraciclinas puede estar reducida claramente si se administran junto con *sales de aluminio, calcio* o *magnesio* en fármacos antiácidos. Los *anti-*H_2 también pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante. Algunos *antiepilépticos* (carbamazepina, fenitoína y barbitúricos) pueden reducir a la mitad la $t_{1/2}$ de eliminación de la doxiciclina por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico, fenómeno que también se produce si la doxiciclina se toma junto con *etanol,* especialmente cuando la ingestión de esta es crónica. El anestésico *metoxifluorano* aumenta el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a tetraciclinas. Las tetraciclinas reducen el efecto de los *anticonceptivos* y potencian el de los *anticoagulantes orales.*

6. Aplicaciones terapéuticas

Las múltiples indicaciones de hace unos años han ido reduciéndose al aparecer otros antibacterianos más eficaces y mejor tolerados. No obstante, en algunas enfermedades infecciosas son consideradas de elección (tabla 64-6). Para infecciones por protozoos, véase el capítulo 70.

No deben utilizarse durante el embarazo ni en niños; asimismo, deben emplearse con gran precaución cuando exista insuficiencia renal, situación en la que debe considerarse la elección de la doxiciclina por ser el único fármaco de esta familia que no requiere modificación de la posología.

Dosificación general. La tetraciclina, la oxitetraciclina y la clortetraciclina se administran por vía oral en adultos en dosis de 1-2 g/día, según la gravedad de la infección, en tomas de 250-500 mg cada 6 h; por vía intravenosa, la dosis es de 250-500 mg cada 12 h. En niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 25-50 mg/kg/día en cuatro tomas; la dosis por vía intravenosa es de 10-20 mg/kg/día en dos dosis. La demeclociclina y la metaciclina se administran por vía oral en adultos en dosis de 600 mg/día, en 2-4 tomas, y en niños 6-12 mg/kg/día en 2-4 tomas. La doxiciclina por vía oral se administra en dosis de 100 mg cada 12 h el primer día, y 100 mg una o dos veces al día en días sucesivos según la gravedad de la infección. En niños mayores de 8 años y peso inferior a 45 kg, la unidad de dosis es de 2,2 mg/kg, con la misma secuencia que en adultos. Por vía intravenosa, 200 mg el primer día en infusión de 0,5 mg/mL, y 100-200 mg en días sucesivos. La minociclina por vía oral en adultos se administra en dosis de 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg cada 12 h o 50 mg cada 6 h en días sucesivos. La unidad en niños es de 2 mg/kg. Por vía intravenosa, la dosis es idéntica a la oral.

Tabla 64-6 Indicaciones terapéuticas de las tetraciclinas

Primera elección	
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*	
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*	
Brucelosis (asociada a gentamicina en pacientes graves)	
Granuloma inguinal *(Calymmatobacterium granulomatis)*	
Infecciones por *Chlamydia*	
Helicobacter pylori (más metronidazol y subsalicilato de bismuto)	
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda (asociada a otros antibióticos)	
Infección por *Rickettsia*	
Uretritis inespecífica	
Síndrome uretral agudo	
Cólera *(Vibrio cholerae)*	
Infección por *Vibrio parahemolyticus* y *V. vulnificus*	
Alternativa terapéutica	
Acné intenso	*Nocardia*
Actinomicosis	*Pasteurella multocida*
Anthrax	*Pseudomonas pseudomallei*
Campylobacter fetus	*Treponema pallidum*
Clostridium tetani	*Ureaplasma urealyticum*
Eikenella corrodens	*Yersina pestis*
Tularemia	*Xanthomonas*
Leptospira	*Mycobacterium marinum*
Profilaxis	
Meningitis meningocócica (minociclina)	
Cirugía intestinal	

7. Glicilciclinas

La **tigeciclina** es el primer antibiótico autorizado del grupo de las glicilciclinas, derivadas de las tetraciclinas, con las que presentan diferencias farmacocinéticas notables, así como en su actividad antibacteriana.

Debido a su escasa biodisponibilidad oral, la tigeciclina tiene que administrarse por vía intravenosa. La distribución es buena, alcanzando concentraciones suficientes en la mayoría de los tejidos. El 60% de la dosis administrada se elimina por las heces, vía excreción biliar, y un 30% aproximadamente por la orina. Tanto en bilis como en orina el fármaco se encuentra fundamentalmente en forma activa, aunque también se han podido demostrar algunos metabolitos, de los cuales uno de los más importantes es la N-acetil-9-aminominociclina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 40 h.

Actúa sobre un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias, entre las que se incluyen *Staphylococcus aureus* resistentes a

meticilina, estafilococos coagulasa-negativos, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecalis* y *faecium*, *Acinetobacter baumanii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Además, son sensibles algunas enterobacterias (incluidas cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β-lactamasas de espectro extendido) y, entre los anaerobios, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

Está autorizado su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en infecciones intraabdominales complicadas. La dosis recomendada (100 mg inicial, seguida de 50 mg/12 h) debe reducirse en la insuficiencia hepática grave. No se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Entre los efectos adversos tienen especial importancia los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y, excepcionalmente, pancreatitis). También puede producir flebitis, aumento de amilasa, transaminasas y bilirrubina, exantema cutáneo y prurito.

Datos recientes señalan un aumento de mortalidad en pacientes tratados con este antibiótico. Aunque no pueden descartarse otros factores aún no determinados, esto podría deberse al efecto bacteriostático del antibiótico, que, en las dosis recomendadas, alcanza concentraciones plasmáticas que pueden ser insuficientes en infecciones graves. Las agencias reguladoras (EMA, AEMPS) insisten en restringir la utilización de tigeciclina a las indicaciones autorizadas y cuando no existan otras alternativas terapéuticas.

Durante el tratamiento con tigeciclina, puede prolongarse el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de protrombina, habiéndose descrito un aumento del 20-40% del efecto anticoagulante de la warfarina, lo que constituye la única interacción con importancia clínica descrita.

IV. Fenicoles

1. Origen y características químicas

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloranfenicol** (actualmente solo comercializado en España para administración tópica) y el **tianfenicol** (no comercializado en España) derivados del ácido dicloroacético. El cloranfenicol posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol (v. fig. 64-4). Se aisló en 1947 de una cepa de *Streptomyces venezuelae*, aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma impide la fijación del aminoacil-ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría, en gran medida, algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (v. fig. 62-2).

El mecanismo de resistencia bacteriana más importante es la elaboración de enzimas inactivantes: acetil transferasas capaces de acetilar el cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos, en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles, en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica por impermeabilidad de la bacteria al antibiótico.

3. Actividad antiinfecciosa

Son antibióticos de amplio espectro, en el que destaca la sensibilidad de *Haemophilus influenzae, Salmonella, Shigella, Brucella, Rickettsias, Streptococcus spp., N. meningitidis* y *gonorrhoeae*, y la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad (tabla 64-7).

4. Características farmacocinéticas

Tienen una excelente absorción oral alcanzándose concentraciones similares a la administración intravenosa. La difusión es muy buena, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (el 60-80% de la concentración plasmática sin relación con la inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, etc.

La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60%) respecto al tianfenicol (5-10%). La mayor diferencia entre ambos fármacos radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación: el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración

Tabla 64-7 Actividad antibacteriana *in vitro* del cloranfenicol

Microorganismo	CMI (μg/mL)
Grampositivas	
Streptococcus pyogenes	S
Streptococcus viridans	S
Streptococcus pneumoniae	S
Enterococcus	R
Staphylococcus aureus	S[a]
Staphylococcus epidermidis	R
Listeria	S
Gramnegativas	
Haemophilus influenzae	S
Escherichia coli	S[a]
Klebsiella pneumoniae	S
Neisseria gonorrhoeae	S
Neisseria meningitidis	S
Salmonella spp.	S
Anaerobias	
Bacteroides fragilis	S
Clostridium perfringens	S
Peptococcus	S
Peptostreptococcus	S

R: resistente; S: normalmente sensible

[a]Sensibilidad variable.

glomerular, mientras que el cloranfenicol solo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (el 10% de la dosis). El cloranfenicol se metaboliza en el hígado, fundamentalmente por conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos, que carecen de actividad antibacteriana, son eliminados en parte por la bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La $t_{1/2}$ de ambos fármacos es de unas 4 h en condiciones normales, sufriendo, en el caso del cloranfenicol, un notable incremento en pacientes con insuficiencia hepática funcional (neonatos) y orgánica (cirrosis). La insuficiencia renal no modifica sustancialmente la $t_{1/2}$ del cloranfenicol, aunque ocasiona la acumulación de sus metabolitos, que pueden resultar tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

Su elevada toxicidad de carácter imprevisible y la aparición de numerosos derivados con actividad sobre las bacterias sensibles a cloranfenicol han conducido a la práctica desaparición de este antibiótico en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

La toxicidad más importante del cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:

a) Depresión de la médula ósea dependiente de la dosis, que se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina. Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dependiente de la dosis y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores de 25 mg/L.

b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dependiente de la dosis. Se han descrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de cloranfenicol. Puesto que la patogenia de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (dos por semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/μL.

También se ha descrito afectación neurológica, que puede producirse tras la administración tópica o sistémica, como la neuropatía óptica con disminución de la agudeza visual, que suele relacionarse directamente con la dosis administrada, y neuritis periférica con cefalea, oftalmoplejía y confusión mental.

El *síndrome gris* del recién nacido supuso una auténtica epidemia en la década de los sesenta del siglo xx, al estar muy extendido el uso de este antibiótico en prematuros. El cuadro clínico se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevadísima tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de cloranfenicol que presentan los neonatos, tratados sin ajustar la posología, y que se deben a la reducción del metabolismo por déficit de glucuronil-transferasa. Esta toxicidad, junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obligó a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (v. cap. 8). Si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

Al igual que otros antibióticos, el cloranfenicol puede causar alteraciones digestivas: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y también son posibles las sobreinfecciones micóticas y bacterianas. Los fenómenos alérgicos son infrecuentes. El cloranfenicol produce efectos inmunosupresores, celulares y humorales, cuya trascendencia práctica no se ha evaluado. El tianfenicol participa del patrón global de toxicidad, aunque la toxicidad sobre la médula ósea es, al parecer, menos frecuente y grave, habiéndose descrito al menos en una ocasión aplasia medular.

Interacciones. El cloranfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsómico hepático (citocromo P450); por ello, puede reducir el aclaramiento de diversos fármacos con riesgo de intoxicación si no se produce la consiguiente reducción posológica de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina A. El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol, mientras que los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden incrementarlo.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol actualmente en la terapia antibacteriana, debido a su gravísima toxicidad hematológica, pero también resulta evidente que este antibiótico dispone de un perfil terapéutico muy interesante y una excelente capacidad de penetración tisular. Por ello, debe tenerse presente, como una alternativa valiosa, en determinadas enfermedades infecciosas.

a) *Meningitis bacteriana.* En las producidas por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, aunque en el momento actual existen otros antibióticos eficaces con menor toxicidad (cefotaxima y ceftriaxona), el cloranfenicol continúa siendo una alternativa válida, especialmente en pacientes alérgicos a β-lactámicos. El mismo razonamiento cabe aplicar a otras meningitis bacterianas (*S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*), o a infecciones de otra localización (epiglotitis, neumonías, etc.) producidas por los mismos gérmenes.

b) *Absceso cerebral.* En terapia empírica constituye una alternativa válida, asociado con una penicilina o no.

c) *Infecciones por anaerobios.* El cloranfenicol es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides fragilis*, por lo que en este tipo de infecciones debe ser considerado junto con los restantes antibióticos eficaces: clindamicina, metronidazol, cefoxitina, cefmetazol, penicilinas anti-*Pseudomonas*, etc., decidiendo su utilización obviamente de acuerdo con su farmacocinética, actividad y toxicidad.

d) *Salmonelosis.* El cloranfenicol, por su actividad, debe considerarse antibiótico de primera línea en la fiebre tifoidea, en particular en las formas más graves, aunque hay que considerar el aumento de resistencias precisamente en los países (p. ej., América Latina) en que podría tener una mayor utilidad. Las gastroenteritis agudas por *Salmonella* suelen ser autolimitadas y normalmente no requieren tratamiento antiinfeccioso

e) *Rickettsiosis.* El cloranfenicol es una buena alternativa de las tetraciclinas en los casos en que estas estén contraindicadas (embarazo, insuficiencia hepática, niños menores de 8 años y alergia a tetraciclinas).

f) *Otras infecciones.* Es alternativa de las tetraciclinas en brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente y tularemia. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo, tanto en administración tópica como sistémica.

g) *Dosificación.* Debe estar dirigida a conseguir unas concentraciones séricas estables, con máximos de entre 10 y 20 mg/L y mínimos de entre 5 y 10 mg/L; máximos superiores a 25 mg/L y mínimos superiores a 10 mg/L pueden ocasionar toxicidad hematológica. Como ya se ha indicado, la variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que pueden originar interacciones; en estos grupos se deben controlar las concentraciones

plasmáticas. La dosis habitual de cloranfenicol en el adulto, oral e intravenosa, es de 50 mg/kg/día, repartida en cuatro dosis; dosis máxima: 4 g/día. En recién nacidos menores de 2 semanas o de peso inferior a 2 kg, excepcionalmente, se puede utilizar una dosis de 25 mg/kg/día cada 12 h; en niños de más de 4 semanas, 50-75 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis por vía oral o intravenosa. El tianfenicol se administra a dosis de 25-50 mg/kg/día en 2-3 dosis. A diferencia del cloranfenicol, debe ajustarse la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal.

V. Lincosamidas

1. Origen y estructura química

Las lincosamidas comprenden dos antibióticos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina.** La lincomicina es producida por *Streptomyces lincolnensis.* Contienen un aminoácido unido a un aminoazúcar (fig. 64-5); la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea con mucha mayor frecuencia que la lincomicina.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Inhiben la peptidil-transferasa, interfiriendo, en principio, la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica 50S (v. fig. 62-2). Las resistencias a la clindamicina ocurren por mecanismos similares a los descritos para la eritromicina. La resistencia es cruzada entre ambas lincosamidas, y la transferencia por plásmidos puede llevar conjuntamente la resistencia a la eritromicina.

3. Actividad antibacteriana

De espectro de acción semejante, incluye bacterias grampositivas y anaerobias grampositivas y gramnegativas; no son sensibles las aerobias gramnegativas (tabla 64-8). La clindamicina es de dos a cuatro veces más potente que la lincomicina. Su actividad se extiende sobre los estreptococos A, B, C y G, *S. pneumoniae* y *S. aureus* meticilin sensible; también es susceptible *C. diphtheriae.*

Destaca su gran actividad sobre anaerobios, incluido *B. fragilis,* siendo también activa en infecciones por *Fusobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Bifidobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus* y varias especies de *Actinomyces.*

4. Características farmacocinéticas

La clindamicina se absorbe bien después de su administración por vía oral (tabla 64-9); la presencia de alimentos en el estómago no modifica la absorción, que es mucho más completa que la de la lincomicina. Después de su administración oral, el $t_{máx}$ es de 1 h, alcanzando una $C_{máx}$ de 2,8 mg/L con una dosis de 150 mg.

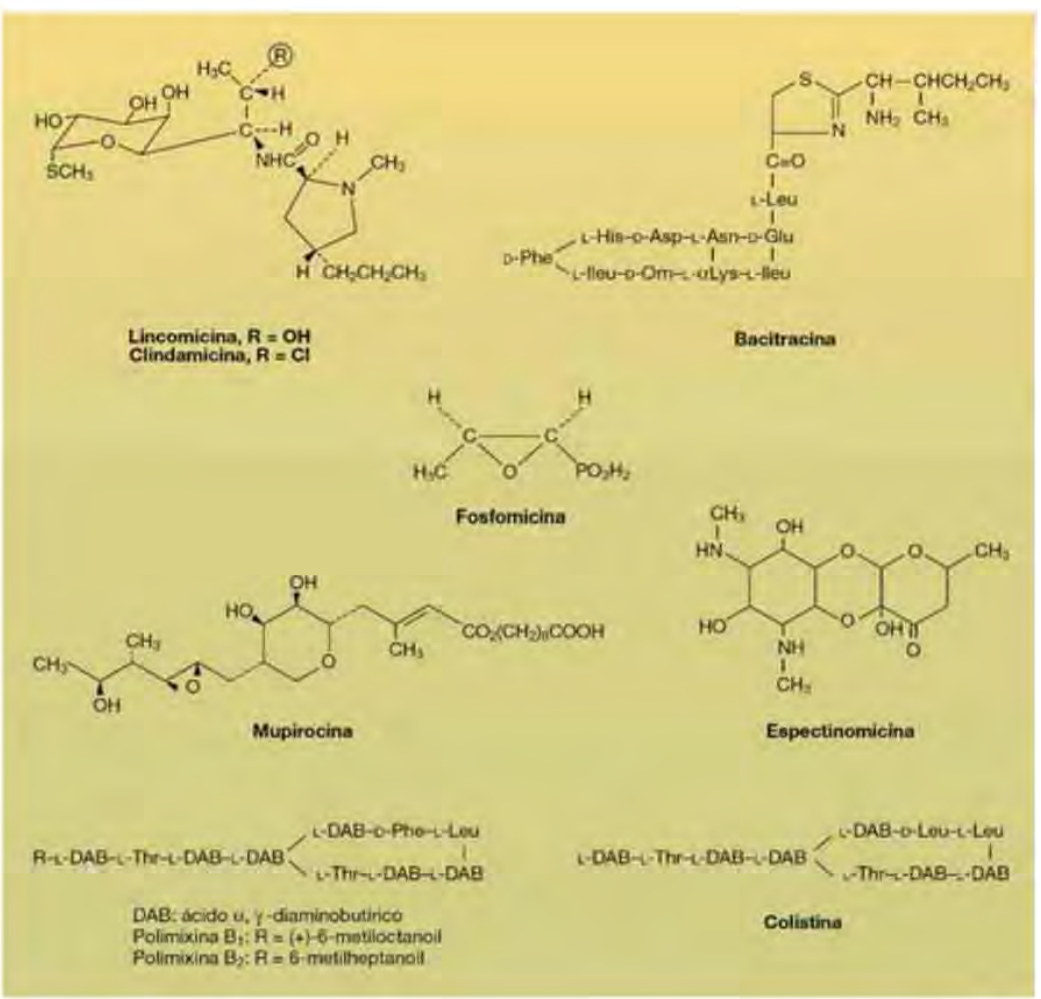


Figura 64-5 Estructuras de las lincosamidas y otros antibióticos.

Tabla 64-8 Actividad antibacteriana de la clindamicina y el ácido fusídico

	Clindamicina	Ácido fusídico
Staphylococcus aureus	S	S
Staphylococcus epidermidis	R	S[a]
Streptococcus, grupos A, B, C y G	S	S[a]
Enterococcus faecalis	S[a]	S
Streptococcus pneumoniae	S	S[a]
Peptococcus	S	—
Peptostreptococcus	S	S
Clostridium perfringens	S	—
Bacteroides fragilis	S	—

R: resistente; S: sensible.

[a]Sensibilidad variable.

Como en el caso de la eritromicina, existen diferentes clases de clindamicina para su administración oral. El palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina, que es la forma biológicamente activa en el suero. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina, que por vía intramuscular alcanza una concentración máxima de 4-5 mg/L a las 2 h, con una dosis de 300 mg.

La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en el hueso y los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al sistema nervioso central, pero atraviesa la barrera placentaria. La unión a proteínas es del 60-95% y se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10%), habiéndose detectado, tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos. La $t_{1/2}$ de la clindamicina es de 2-2,5 h en adultos sanos; en caso de anuria puede prolongarse hasta 6 h, aunque, si la función hepática es normal, no es necesario modificar la dosificación. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas

En general, la clindamicina es poco tóxica. Puede producir dolor en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa. Descrita para lincomicina, la inyección intravenosa rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20-60 min.

Los efectos adversos más importantes se localizan en el tracto gastrointestinal (dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea) y, de ellos, el más importante es la *colitis seudomembranosa*. Este cuadro, producido por *Clostridium difficile*, se asoció tradicionalmente al tratamiento con clindamicina, pero en la actualidad se sabe que puede aparecer, como toda sobreinfección, durante el tratamiento con otros antibióticos. La incidencia, según algunos datos, es del 0,01-10%, y los síntomas pueden comenzar durante la primera semana de tratamiento o 4-6 semanas después de terminado este. El cuadro cede en la mayoría de los casos sin tratamiento específico, pero los casos graves y los ancianos deben tratarse con vancomicina oral (500 mg/6 h) y, como alternativa, metronidazol o bacitracina.

Produce reacciones alérgicas de baja incidencia y escasa gravedad (erupción cutánea, urticaria y, a veces, fiebre), aunque en ocasiones se han observado eritema multiforme y reacciones anafilactoides. En algunos casos puede producir alteraciones hematológicas (discrasias sanguíneas, neutrocitopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). Puede provocar bloqueo neuromuscular, por lo que, asociada a fármacos con el mismo efecto, puede desencadenar apnea. Aunque no se considera un fármaco hepatotóxico, puede aumentar las transaminasas (GOT y GTP) con relativa frecuencia.

6. Aplicaciones terapéuticas

La clindamicina es uno de los antibióticos más eficaces en el tratamiento de las infecciones por *anaerobios*, aunque existen varias alternativas igualmente eficaces (cloranfenicol, cefoxitina, cefmetazol, etc.). Es una alternativa válida a las penicilinas en las infecciones por *S. aureus MetS* (osteomielitis y artritis séptica), sobre todo en los pacientes alérgicos a penicilinas. No puede utilizarse en el absceso cerebral por *S. aureus* debido a su escasa penetración en el sistema nervioso central. Está indicada, asociada a otros antibióticos, en infecciones abdominales graves. Por último, por su espectro antibacteriano puede sustituir a la eritromicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina.

Las dosis en adultos y niños quedan señaladas en la tabla 64-10.

Tabla 64-9 Características farmacocinéticas de las lincosamidas y el ácido fusídico

Fármaco	Dosis (mg)	Concentración máxima en sangre (μg/mL)	Vida media plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Clindamicina	150 mg oral	2,5	2,4	3,4-6
	300 mg i.m.	4,8-6		
	600 mg i.v.	10		
Lincomicina	300 mg i.v.	8-22	4-5	13
Ácido fusídico	500 mg oral	14-38		

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa.

Tabla 64-10 Dosificación de las lincosamidas y el ácido fusídico

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	1-4 semanas
Clindamicina	150-450 mg/6 h	150-900 mg/6 h	2-5 mg/kg/6 h	2,5-10 mg/kg/6 h	No recomendada	
Lincomicina	500 mg/6-8 h	600-1.000 mg/8-12 h	10-15 mg/kg/6-8 h	2,5-5 mg/kg/6 h		
Ácido fusídico	500-1.000 mg/8 h	580 mg/8 h (i.v.)	6,6-16,6 mg/kg/8 h	6,6 mg/kg/8 h		

VI. Otros antibióticos

1. Polimixinas

De interés creciente en la actual terapéutica antiinfecciosa, las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos (v. fig. 64-5), con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa;* solo se utilizan la **polimixina B y E (colistina),** porque su índice terapéutico es algo más favorable. Una unidad de polimixina B sulfato equivale a 0,1 μg de polimixina base. De la colistina (la E) se usa la sal metanosulfonato sódico o colistimetato.

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. El sulfato de polimixina B es ligeramente más activo y tóxico que el sulfato de colistina, y mucho más que el colistimetato. Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, de las que hay que destacar *Pseudomonas aeruginosa;* suelen ser resistentes *Proteus, Providentia* y *Serratia.* Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria,* bacterias grampositivas, anaerobios y hongos.

Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad antibacteriana *in vitro,* porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana.

La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el del prematuro y del recién nacido. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni pasan con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales; atraviesan, en cambio, la barrera placentaria. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parenteral, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía intramuscular por ser muy dolorosa. Se emplea también en aplicación local en forma de aerosol o de soluciones tópicas o, excepcionalmente, por vía oral para infecciones intestinales (v. más adelante).

La polimixina B, en la dosis utilizada por vía intravenosa, proporciona concentraciones de 5 mg/L, que suelen ser activas frente al 95% de los cultivos de *P. aeruginosa;* esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 mg/L de colistina en dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía intramuscular. Puesto que se eliminan completamente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 mg/L que se mantienen hasta 2-3 días después de haber suspendido el antibiótico. Las $t_{1/2}$ son de 2-4,5 h para la colistina y de 6-7 h para la polimixina B, pero en pacientes anúricos aumentan hasta 48-72 h, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 64-11).

Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que limitaron notablemente sus posibilidades de utilización. Pero datos recientes, obtenidos de pacientes que han requerido tratamiento intravenoso especialmente en infecciones respiratorias por *Pseudomonas* o *Acinetobacter* multirresistentes, sugieren una toxicidad considerablemente menor a la recogida en estudios antiguos. A dosis equiactivas, las diferentes polimixinas producen un grado similar de toxicidad. Son infrecuentes las reacciones alérgicas. La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y se debe a una acción directa sobre las células de los túbulos contorneados; este efecto es potenciado por otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Aun a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos en el 20% de los pacientes (sedimento urinario anormal, aumento de creatinina); la necrosis tubular aparece en el 1-2%, especialmente si las dosis son excesivas en sí mismas o en función de la insuficiencia renal. La neurotoxicidad se manifiesta en forma de parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia y confusión. Concentraciones altas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura que puede alcanzar al diafragma y provocar paro respiratorio; este bloqueo es parcialmente reversible con sales de calcio, y no con neostigmina. La importancia de la colistina ha aumentado en la actualidad para el tratamiento de infecciones respiratorias por bacterias multirresistentes.

No son antibióticos de elección en ningún caso, pero constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gramnegativos (*P. aeruginosa* fundamentalmente) resistentes a otros antibióticos, o en pacientes que no los toleran. Si se trata de una meningitis, la polimixina B se debe emplear por vía intratecal.

La dosis de polimixina B en adulto con función renal normal es de 1,5-2,5 mg (15.000-25.000 U)/kg/día en infusión intravenosa. Por vía intramuscular, 2,53 mg/kg/día en 4-6 dosis. Para el colistimetato, 3-5 mg/kg/día (intravenosa o intramuscular) en 2-3 dosis. En las meningitis, 5-10 mg al día intratecal en adultos, y 2 mg/día en niños menores de 2 años; se mantiene la dosificación durante 3-5 días, y después en días alternos durante 3 semanas. Por vía intraventricular, 1,5-20 mg/día. En caso de insuficiencia renal, se deben modificar las dosis según se indica en la tabla 64-11.

Además de por vía intravenosa, se utiliza por vía inhalatoria, en forma de aerosoles, en las infecciones por *Pseudomonas,* en la fibrosis quística, y en las infecciones respiratorias graves por esta misma bacteria o por *Acinetobacter baumanii,* especialmente frecuentes y graves en las unidades de cuidados intensivos. Las dosis utilizadas varían entre 1 y 6 mU/día, dividiendo esta dosis en 3-4 administraciones diarias. Los resultados obtenidos en clínica son muy favorables y la aparición de efectos adversos escasa; aunque se han descrito algunos casos de nefrotoxicidad, son menos frecuentes y de menor gravedad que los que ocurren tras la administración intravenosa.

En forma de cremas, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales, dérmicas, oculares u óticas; con frecuencia se asocian a la bacitracina o a la neomicina. Por vía oral se ha empleado en gastroenteritis por *E. coli,* en niños, en dosis de 15-20 mg/kg/día en 2-3 dosis, aunque la dosis habitual por esta vía es de 3-5 mg/kg/día.

2. Mupirocina

Posee una estructura química totalmente distinta al resto de los antibióticos, por lo que no puede incluirse en ningún grupo (v. fig. 64-5). Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al competir con la isoleucina por su sitio de fijación a la enzima isoleucil-ARN sintetasa; esta enzima cataliza la formación de isoleucil-ARN, que transporta isoleucina al ribosoma para ser incorporada a la cadena de aminoácidos en crecimiento. Produce un efecto bacteriostático o, cuando se alcanzan concentraciones elevadas, bactericida.

Tabla 64-11 Dosificación de polimixinas de acuerdo con la función renal

	Normal o >80%	30-80%	Si el aclaramiento de creatinina es	
			<30%	Anuria
Colistimetato	3-5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg; después, 1,5 mg/kg cada 5-7 días
Polimixina B sulfato	2,5-3 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1 mg/kg cada 5-6 días

Se administra exclusivamente por vía tópica, porque tras la administración sistémica es metabolizado casi por completo y con gran rapidez en el hígado, dando lugar a la formación de un metabolito inactivo. Su absorción por la piel es muy escasa. Su actividad es mayor a pH ácido, siendo especialmente sensibles *S. aureus,* incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis,* así como estreptococos. Son también sensibles algunas bacterias gramnegativas (*E. coli, H. influenzae, N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*), aunque se requieren concentraciones más elevadas. No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos de espectro antibacteriano similar, pero pueden desarrollarse resistencias a mupirocina cuando se utiliza en tratamientos prolongados.

Es muy útil en el tratamiento de infecciones cutáneas por gérmenes sensibles, y su eficacia es comparable a la obtenida tras la administración oral de cloxaciclina o dicloxacilina y superior a la alcanzada con eritromicina. Sin embargo, cuando la infección es muy extensa, existe celulitis o aparecen signos sistémicos de infección, debe considerarse el tratamiento con antibióticos por vía oral o parenteral.

Aunque suele tolerarse muy bien, se han descrito, en aproximadamente el 2% de los pacientes, reacciones adversas locales (dermatitis de contacto, prurito o eritema). Si se utiliza en el tratamiento de quemaduras infectadas, ulceraciones y otras lesiones de la piel muy extensas, existe la posibilidad de nefrotoxicidad por absorción del polietilenglicol contenido en el vehículo (excipiente).

3. Bacitracina

Constituye un grupo de polipéptidos producidos por unas cepas de *Bacillus subtilis;* suelen estar mezclados en los preparados comerciales, si bien predomina la **bacitracina A** (v. fig. 64-5).

Es bactericida; actúa en membrana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglucano al impedir la regeneración del lípido transportador. Su actividad antibacteriana se centra, principalmente, en las bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos, *C. difficile*); son resistentes las gramnegativas, aunque muestra cierta acción frente a *Neisseria* y *H. influenzae.* Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que debe administrarse por vía parenteral si se utilizase en infecciones sistémicas; alcanza las concentraciones máximas en 1-2 h y mantiene niveles bactericidas durante 4-6 h. Se distribuye a los tejidos, pero no atraviesa la BHE. Se elimina lentamente por filtración glomerular.

Es muy nefrotóxica, provocando necrosis glomerular y tubular. Por vía intramuscular es muy dolorosa. En uso tópico puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

En la práctica, su empleo se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares de origen estafilocócico y estreptocócico, debido a su fuerte toxicidad. En pomadas, la bacitracina se aplica en concentraciones de 500 U/g, y en solución en la concentración de 10.000 U/mL.

4. Espectinomicina

Es un antibiótico aminociclitol (v. fig. 64-5) producido por *Streptomyces spectabilis.* Aunque no es un aminoglucósido, ya que no contiene un aminoazúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido; actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma, donde, probablemente, inhibe la etapa de la translocación en la síntesis de proteínas, quizá porque interfiera en el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S del ribosoma.

Su espectro se extiende a varias bacterias grampositivas y gramnegativas, pero en la práctica queda limitado a la *N. gonorrhoeae* (CMI < 15 μg/mL), tanto a las cepas que producen β-lactamasa como a aquellas en las que la resistencia es de origen cromosómico; las demás bacterias sensibles a la espectinomicina suelen adquirir resistencia con facilidad. También los gonococos pueden desarrollar resistencias, pero en la clínica este fenómeno es todavía poco frecuente. Debe tenerse en cuenta que la espectinomicina no es eficaz frente a *Chlamydia* y *Treponema,* gérmenes de transmisión sexual; por eso solo se empleará en las infecciones gonocócicas no complicadas.

Se absorbe mal en el tubo digestivo. En aplicación intramuscular se alcanza el nivel máximo en 1 h, y a las 8 h los niveles medios son aún de 16 mg/L tras una dosis de 2 g. El 80% se elimina sin metabolizar por vía urinaria, alcanzando en orina concentraciones de 1.000 mg/L; la $t_{1/2}$ es de 1-3 h cuando la función renal es normal, o mayor si está alterada. Difunde mal a la saliva, razón por la que no es útil en las gonococias faríngeas.

Es poco tóxica; se han descrito molestias digestivas diversas, prurito, urticaria, escalofríos y algún caso aislado de anafilaxia.

Se emplea, sobre todo, en la gonorrea anogenital no complicada, cuando el germen es sensible a la espectinomicina y no a los β-lactámicos, o el paciente es alérgico a estos. La tetraciclina es otro antibiótico recomendado en estos casos, pero hay que tener presente que no se debe utilizar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 8 años, ni en la gonococia anorrectal frecuente en hombres homosexuales; la espectinomicina, por lo tanto, cubre mejor a estos grupos, siempre que la gonococia no se acompañe de otras infecciones.

En la gonorrea, la dosis en adultos es de 2 g en dosis única, o 4 g en regiones con alto índice de resistencias; en niños con menos de 45 kg, 40 mg/kg en dosis única. En las infecciones gonocócicas diseminadas, 2 g cada 12 h durante 3 días.

5. Fosfomicina

Descubierta inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces,* en la actualidad se obtiene por síntesis. Es una pequeña molécula (ácido *cis*-1,2-epoxipropilfosfónico; v. fig. 64-5), caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral) y la sódica es soluble (vía parenteral).

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana (v. fig. 61-5). Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse a la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y, posteriormente, UDP-N-acetilmurámico. La fosfomicina compite con el PEP e inhibe la transferasa responsable de la asociación del PEP con la N-acetilglucosamina. Para poder actuar, la fosfomicina ha de ser transportada al interior de las bacterias por sistemas que requieren α-glicerofosfato y glucosa-fosfato.

El espectro antibacteriano es moderadamente amplio, si bien dentro de él existen cepas muy resistentes que, además, se desarrollan con facilidad durante el tratamiento. De acuerdo con sus CMI *in vitro,* muestra buena actividad frente a *E. coli, Salmonella, Shigella, Neisseria* y *S. aureus;* su actividad es moderada o inconstante (por la frecuencia de resistencias) frente a *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia marcescens* y *S. pneumoniae.* No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos.

Por vía oral se absorbe el 30-40%; con 2 g, el $t_{máx}$ es de 4 h y la $C_{máx}$ de unos 7 mg/L. Por vía intramuscular, el $t_{máx}$ es de 1 h y la $C_{máx}$ alcanza

valores 3-5 veces mayores que por vía oral. Puede administrarse en infusión intravenosa a razón de 500 mg/h, produciendo niveles constantes de 60 mg/L. Difunde muy bien a los tejidos, atraviesa moderadamente la barrera hematoencefálica y llega al feto y el líquido amniótico. Se elimina casi completa y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración, concentrándose en la orina (300-500 mg/L) después de una dosis oral. La $t_{1/2}$ es de 1,5-2 h.

La toxicidad es escasa: reacciones gastrointestinales y ligero aumento de transaminasas.

La principal aplicación terapéutica es en las infecciones urinarias por gérmenes sensibles; la dosis es de 500 mg cada 6 h. Por vía parenteral puede ser alternativa en infecciones de otros órganos, pero debe tenerse en cuenta la facilidad con que pueden aparecer resistencias en régimen de monoterapia. La dosis por vía intramuscular es de 1 g cada 8 h, y por vía intravenosa, 2-4 g cada 6-8 h.

6. Ácido fusídico

Es producido por el hongo *Fusidium coccineum;* tiene estructura esteroidea relacionada con la cefalosporina P. Su actividad antibacteriana se limita casi exclusivamente a las bacterias grampositivas (v. tabla 64-8), siendo útil, en particular, en las infecciones por *S. aureus,* incluidas las cepas productoras de penicilinasa y las resistentes a la meticilina. A diferencia de las cefalosporinas, actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, por interferir el factor G implicado en los procesos de translocación.

Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en el 97% y se distribuye con facilidad a los tejidos y líquidos orgánicos, incluidas las colecciones purulentas; atraviesa con dificultad la BHE. Es metabolizado parcialmente, pero se elimina, sobre todo, por bilis y heces, y en muy escaso grado por la orina (v. tabla 64-9).

Su toxicidad es escasa; puede producir algunas molestias gástricas o diarrea y, en ocasiones, erupción dérmica.

El ácido fusídico es una alternativa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos, si bien es preferible no emplearlo solo para evitar la aparición de resistencias a él. La dosificación está indicada en la tabla 64-10.

7. Fidaxomicina

Es un antibiótico de estructura macrocíclica activo sobre *Clostridium difficile* y, por tanto, útil en el tratamiento de las diarreas asociadas a antibióticos de amplio espectro. Su efecto es específico sobre esta bacteria, sin afectar al resto de la flora intestinal. Su acción es tópica por no absorberse, en condiciones normales, a nivel gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre telitromicina. 30 de marzo de 2007. Disponible en: www.aemps.es.

Ambrose PJ. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. Clin Pharmacokinet 1984;9:222-38.

Betriu C, Rodríguez-Avial I, Sánchez BA, et al. In vitro activities of tygecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteri in Spain. Antimicrobial Ag Chemother 2002;46:892-5.

Bizjak ED, Haug III MT, Schilz RJ, et al. Intravenous azithromycin-induced ototoxicity. Pharmacother 1999;19:245-8.

Bradford PA, Weaver DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin ans skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. CID 2005;41(Suppl 5):315-32.

Brogden RN, Peters DH, Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994;48:599-616.

Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs 1997;53:349-57.

Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines, a tetracycline efflux pump inhibitors. Drug Resist Update 2002;5:119-25.

De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes. An overview. Drug Safety 2002;25:263-86.

European Medicines Agency. Statement on the safety of telithromycin (Ketek). 30 de marzo de 2007. Disponible en: www.ema.europa.eu.

Falagas ME, Kasiakou SK. Colist: the revival of polimixins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. CID 2005;40:1333-41.

Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polimyxins: a systematic review of the evidence from old ans recent studies. Critical Care 2005;10:R-27. Disponible en: http://ccforum.com/content/10/1/R-27.

Finch RG, Brown EM, Spencer RC, editors. Azithromyc:further clinical experience. J Antimicrob Chemother 1996;37(Suppl C):1-161.

Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. Ann Pharmacother 1999;33:218-28.

Garnier R, Castot A, Louboutin P, Muzard D, Conso F. Intolerance à la minocycline: à propos d'une épidémie de troubles vestibulaires. Thérapie 1981;36:313-7.

Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. Drugs 1996;51:515-36.

Hammerschlag MR, Sharma R. Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. Expert Opin Investig Drugs 2008 Mar;17(3):387-400.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1710-9.

Harrison TS, Keam S. Azithromycin extended release. A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. Drugs 2007;67:773-92.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral P, Mery JP. Oto-toxicité de l'érythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. Therapie 1980;35:365-7.

Kimberly D, Clay KD, Hanson JS, Pope SD, et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Ann Intern Med 2006 Mar 21;144(6):415-20.

Kramer WG. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. J Clin Pharmacol 1984;24:181-6.

Kucers A, Chloramphenicol. erithromycin, vancomycin, tetracyclines. Lancet 1982;2:425-30.

Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs 1997;53:973-1004.

Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in Streptococcus pneumoniae? J Infect 2002;44(Suppl A):11-6.

Louie TJ, Miller MA, Mullane DO, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile infection. NEJM 2011;364:422-31.

Lorenz J. Clinical efficacy of new antibacterial therapies in at-risk populations. J Infect 2002;44(Suppl A):25-30.

Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Tigecycline. CID 2005;41(Suppl 5):333-40.

Murakami K, Tateda K, Matsumoto T, et al. Efficacy of a novel tetracycline derivative, glycylcycline, against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in a mouse model of pneumonia. JAC 2000;46:629-31.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. J Antimicrob Chemother 1987;20(Suppl B):81-8.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2´-phosphotransferase from a strain of Escherichia coli that is highly resistant to erythromycin. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1354-7.

Oleske JM, Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. J Antimicrob Chemother 1983;12(Suppl C):1-124.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992;23:106-31.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug Safety 1993;9:346-64.

Peters DH, Clissold SP, Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992;44:117-64.

Peters DH, Friedel HA, McTavish D, Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1992;44:750-99.

Prasad P, Sun J, Danner RL, et al. Excess deaths associated with tigecycline afeter approval based on noninferiority trials. Clin. Infect. Dis 2012;54:1699-709.

Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J Antimicrob Chemother 1987;20(Suppl B):89-100.

Ristuccia AM. Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. Therap Drug Monitor 1985;7:159-67.

Saivin S, Hovin G. Clinical pharmacokinetics of doxicicline and minocycline. Clin Pharmacokinet 1988;15:355-66.

Shalit I, Marks MI. Chloramphenicol in the 1980s. Drugs 1984;28:281-91.

Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, Clindamycin and Ketolides. In: Mandell, Douglas, Bennett's, editors. Principle and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010. p. 427-48. Disponible en: www.expertconsult.com.

Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, et al. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. Antimicrob Ag Chemother 1985;27:495-8.

Toscano WA, Storm DR. Bacitracin. Pharmacol Ther 1982;16:199-210.

Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. Int J Clin Pract 2006;60:1662-72.

Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. Drugs 1986;31:52-63.

Wallace DC. Assignement of the chloramphenicol resistance gene to mitochondrial deoxyribonucleic acid and analysis of its expression in cultured human cells. Mol Cell Biol 1981;1:697-710.

Watanakunakorn C, Glotzbacker C. Effects of combinations of clindamycin with gentamicin, tobramycin and amikacin against Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1990;6:785-91.

Whitman CB, Czosnowski QA. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infections. Ann. Pharmacother 2012;46:219-28.

Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. Drugs 2007;67:903-14.

Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, et al. The ketolides. A critical review. Drugs 2002;62:1771-804.

Zimmermann T, Laufen H, Riedel K, et al. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteer. Clin Drug Invest 2001;21:527-36.

Véanse también las referencias del capítulo 60.

Capítulo 65

Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos

A. Mediavilla, J. Flórez, J.R. Azanza y B. Sádaba

I. Quinolonas

1. Estructura química y clasificación

La utilización de este grupo comienza en 1962, cuando se obtiene el **ácido nalidíxico** a partir de la cloroquina, pero su interés aumenta con la aparición de la primera quinolona fluorada, **norfloxacino,** y tras ella de numerosos derivados (tabla 65-1). Las quinolonas fluoradas, en general, poseen un amplio espectro antibacteriano, que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias.

Su estructura química común es el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, del que derivan cuatro grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) (fig. 65-1), siendo especialmente importante la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperazínico heterocíclico en la 7, que aumentan su espectro de actividad antibacteriana. En la tabla 65-1 se expone una clasificación que integra criterios estructurales y generacionales.

2. Mecanismo de acción

Producen un efecto bactericida tras la penetración en la bacteria a través de las porinas, sin afectarles la integridad de la pared celular. Dentro de la célula inhiben la ADN-girasa, enzima que prepara al ADN para la transcripción. La enzima está compuesta de cuatro subunidades (dos subunidades A y dos B) y es la responsable del enrollamiento de las bandas de ADN.

Las quinolonas alteran, por tanto, la síntesis del ADN, al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP catalizada por la girasa; esta enzima es también responsable de la unión y separación de las bandas que componen el ADN y la hidrólisis del ATP, que, por tanto, también serán alteradas.

A concentraciones mayores pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa y cuyo papel es también de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN. Se ha comprobado también la acción inhibidora del ácido oxolínico y el norfloxacino sobre la topoisomerasa IV de *E. coli*. La acción inhibidora sobre la topoisomerasa II de las células eucariotas, relacionada sobre todo con nuevos derivados, podría asociarse con una potencial actividad antitumoral (v. cap. 59). Estos fármacos no modifican, sin embargo, la estructura de los cromosomas humanos, ya que la topoisomerasa II de sus células está formada únicamente por dos subunidades en lugar de cuatro.

Se ha relacionado la eficacia de las fluoroquinolonas con la consecución de un cociente área bajo la curva/concentración mínima inhibidora (AUC/CMI) superior a 100. Este hecho ha tenido como consecuencia que se haya propuesto un incremento de las dosis y/o acortamiento del intervalo de administración, cuando se administra en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias cuya concentración mínima inhibidora (CMI) se sitúa próxima al punto de corte de 1 mg/L.

3. Actividad antibacteriana

Aunque el espectro de los primeros derivados se centró en bacterias gramnegativas, los actuales tienen un espectro ampliado a grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias (tabla 65-2). Es de destacar la actividad moderada de los primeros compuestos sobre *Streptococcus pneumoniae,* frente a las quinolonas de tercera o cuarta generación levofloxacino, trovafloxacino, moxifloxacino, etc., cuya actividad es mayor.

Las fluoroquinolonas son también activas sobre micobacterias, siendo su efecto significativamente menor sobre *Mycobacterium avium intracellulare* (v. cap. 66). La duración del efecto postantibiótico para las quinolonas varía entre 1 y 2 h, aumentando con el incremento de la concentración plasmática y el tiempo de exposición a ellas.

4. Resistencia bacteriana

Se produce por mutación espontánea de origen cromosómico, por la que se modifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV, dianas sobre las que las quinolonas actúan para producir su acción antibacteriana; además, alteran la permeabilidad de la membrana a través de la cual tienen que pasar para ejercer su efecto. Las resistencias por alteraciones de la permeabilidad son más frecuentes en el caso de *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas.*

Recientemente se han identificado en enterobacterias nuevos mecanismos de resistencia, mediados por plásmidos. Aunque este tipo de resistencia, adquirida por transmisión horizontal, no explica por sí sola la pérdida de actividad de las quinolonas, favorece la selección de mutantes cromosómicas. Por otra parte, se ha demostrado la modificación de las bombas de eflujo de origen genético y transmisión por plásmidos como otro mecanismo de resistencia. En bacterias grampositivas, que carecen de membrana externa, se ha asociado la sobreexpresión de las bombas de eflujo a un nivel bajo de resistencia.

La resistencia puede ser cruzada para algunas quinolonas, pero no necesariamente afectan de la misma manera a los derivados de todo el grupo, ni siquiera dentro de la misma generación; no obstante, el abuso en su utilización, como ocurre con los restantes antibióticos, favorece el aumento de cepas bacterianas no sensibles a estos antibióticos.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 65-1 Clasificación de las quinolonas

I. Primera generación
1. Derivados de la naftiridina
No fluoradas:
Ácido nalidíxico
Fluoradas:
Enoxacino
Tosufloxacino
2. Derivados de la cinolina
Cinoxacino
3. Derivados de la piridopirimidina
Ácido pipemídico o piperámico
4. Derivados de la quinoleína
No fluoradas:
Ácido oxolínico
Fluoroquinolonas:
Flumequina
II. Segunda generación (derivados de la quinoleína)
Monofluoroquinolonas:
Amifloxacino
Ciprofloxacino
Levofloxacino
Norfloxacino
Ofloxacino
Pefloxacino
Difluoroquinolonas:
Difloxacino
Lomefloxacino
Trifluoroquinolonas:
Fleroxacino
Temafloxacino
III. Tercera generación (derivados de la quinoleína)
Monofluoroquinolonas:
Gatifloxacino
Grepafloxacino
Difluoroquinolonas:
Esparfloxacino
Trifluoroquinolonas:
Tosufloxacino
IV. Cuarta generación (derivados de la quinoleína)
Monofluoroquinolonas:
Clinafloxacino
Moxifloxacino
Gemifloxacino

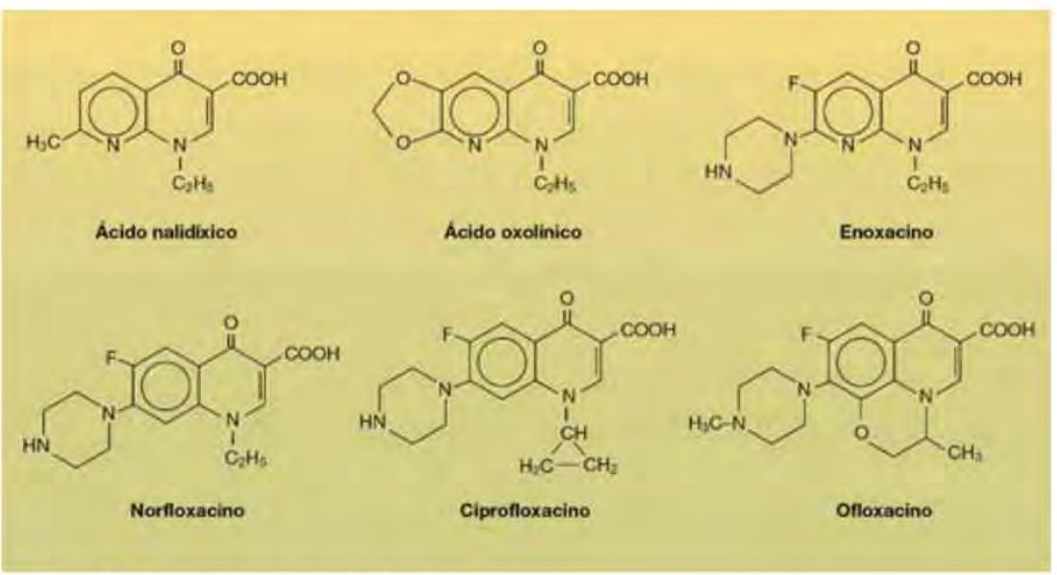


Figura 65-1 Estructura química de las quinolonas.

Tabla 65-2 Sensibilidad comparada de los microorganismos más comunes a las diferentes quinolonas

Bacterias	Nalidíxico	Norfloxacino	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Gatifloxacino	Moxifloxacino
Cocos grampositivos						
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	0	±	±	++	++	++
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	+	+	+
Bacilos gramnegativos						
Escherichia coli	±	+	++	++	++	++
Haemophilus influenzae	±	+	++	++	++	++
Klebsiella pneumoniae	±	+	++	++	++	++
Proteus spp.	±	++	++	++	++	++
Pseudomonas aeruginosa	0	±	++	±	±	±
Serratia spp.	0	+	+	±	—	—
Cocos gramnegativos						
Neisseria gonorrhoeae	±	+	+	+	+	+
Otros microorganismos						
Brucella spp.	0	0	+	++	—	—
Chlamydia spp.	0	0	±	+	+	+
Legionella pneumophila	±	±	+	++	++	++
Mycobacterium tuberculosis	0	±	++	++	—	—
Mycoplasma spp.	0	0	±	+	+	+

0: sin actividad; ±: actividad moderada; +: activo; ++: muy activo; —: sin información.

5. Características farmacocinéticas

Las quinolonas, incluidos los derivados fluorados, se caracterizan por su buena absorción oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 80- > 90% (tabla 65-3), alcanzando su $t_{máx}$ entre 1-3 h. La presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral de las quinolonas, pero puede retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. La absorción oral de levofloxacino es prácticamente completa, por lo que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración oral son similares a las logradas tras la administración intravenosa.

Por su baja concentración alcanzada en plasma y tejidos, las antiguas quinolonas no son eficaces infecciones sistémicas; solo en el riñón y la orina alcanzan niveles útiles, por lo que su utilización se limita a infecciones urinarias.

El escaso porcentaje de unión a proteínas de la mayoría de las fluoroquinolonas, el bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen su transporte al territorio extravascular, alcanzando concentraciones incluso superiores a las plasmáticas en muchos tejidos (mucosa bronquial y gástrica, riñón, pulmón y líquido sinovial); la concentración que logran en el esputo, piel, músculo, útero o saliva es superior al 50% de la plasmática, y solo son inferiores las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), grasa y ojo. Las fluoroquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se eliminan por la leche, por lo que deben evitarse durante la lactancia.

Existen diferencias notables en los mecanismos de eliminación de las fluoroquinolonas: el ofloxacino, el levofloxacino y el gatifloxacino son prácticamente eliminados sin modificar por la orina. Sin embargo, el metabolismo hepático del pefloxacino y el esparfloxacino originan metabolitos con actividad antibacteriana conservada. La excreción de ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, lomefloxacino y norfloxacino es mixta (renal y hepática). En el riñón ocurre por procesos de filtración glomerular y secreción tubular activa, y en el hígado, por reacciones de oxidación por enzimas del sistema CYP450 o mediante reacciones de conjugación. Tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar pueden encontrarse en la orina y en la bilis; algunos sufren circulación enterohepática, y en las heces se detectan concentraciones elevadas.

La $t_{1/2}$ de eliminación es muy variable, como se indica en la tabla 65-3, pero, en la mayoría de los casos, suficiente para permitir un

Tabla 65-3 Datos farmacocinéticos de las quinolonas

	Fracción de absorción (%)	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	Eliminación	
					Orina (%)	Heces (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80	5
Ciprofloxacino	60-85	3,5-4,5	19-43	2-3	40-60	15-20
Clinafloxacino	90	4-7	50		40-75	
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-72	18
Esparfloxacino	90	15-20	40	3,6	40	50-55
Fleroxacino	>90	10	32	>1	85	3
Gatifloxacino	96	7	20	1,5-2	63-84	5
Gemifloxacino	71	7	55-70		36	
Levofloxacino	100	6-8	24-38	1,1	80	—
Moxifloxacino	90	12-14	50	1,7-2,7	20	61
Norfloxacino	35-45	4	14	1,7-2	30-50	30
Ofloxacino	85-95	7	8-30	1,3-1,8	70-90	4
Pefloxacino	95	12	25	1,2-1,9	50-70	8-20

intervalo de administración de 24 h. Las fluoroquinolonas son poco dializables. La insuficiencia renal prolonga la $t_{1/2}$ de eliminación y, en ocasiones, es necesario reducir la dosis o ampliar el intervalo de administración (tabla 65-4).

6. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia de efectos adversos es baja (8-10%) y en su mayoría son leves. Todas las quinolonas pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucocitopenia, eosinofilia o trombocitopenia. Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de depresión medular. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) pueden producir hemólisis y anemia. Las quinolonas pueden producir alteraciones hepáticas, fundamentalmente en forma de incremento asintomático de las transaminasas. De forma excepcional se han descrito alteraciones más graves; la mayor incidencia se ha observado con el grepafloxacino.

Se han asociado las fluoroquinolonas con prolongación del espacio QT en el ECG que pueden desencadenar arritmias ventriculares y *torsades de pointes;* parece ser más frecuente con el esparfloxacino y el grepafloxacino, pero puede también asociarse a otros derivados, por lo que se recomienda no asociar fluoroquinolonas a bloqueantes de canales de potasio (p. ej., amiodarona), a otros fármacos con efectos similares (p. ej., eritromicina) y antiarrítmicos (p. ej., procainamida). Además, deben evitarse en pacientes con miocardiopatías, bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Pueden producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina, y aumento de la creatinina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestesias (principalmente en personas predispuestas). Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de hipertensión intracraneal en niños pequeños. También pueden provocar reacciones alérgicas, como prurito y urticaria. Se han asociado a reacciones de fotosensibilidad, al parecer más frecuente con el lomefloxacino y el esparfloxacino. Se han observado alteraciones visuales, más frecuentes con el ácido nalidíxico, que en ocasiones puede producir visión borrosa, diplopía, fotofobia y anomalías en la percepción del color o de la acomodación.

La acumulación en el cartílago articular, descrita inicialmente en los animales de investigación, se ha relacionado con casos de artropatía observados durante el tratamiento con fluoroquinolonas. También se han descrito cuadros de tendinitis, con mayor frecuencia en el tendón de Aquiles, que pueden originar incluso su ruptura espontánea, especialmente durante el ejercicio intenso (deportistas)

Por todo lo descrito, su uso debe evitarse: en niños y adolescentes hasta completar el crecimiento; en el embarazo (aunque algunos estudios indican que el riesgo es bajo); en la insuficiencia hepática y renal graves; en ancianos y pacientes con lesiones en el sistema nervioso central (SNC) (por estar más predispuestos a presentar alteraciones neurológicas), y, por último, en pacientes con antecedentes de sensibilización.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones entre quinolonas y otros fármacos (tabla 65-5), y existen diferencias significativas entre los diferentes derivados: *a)* el enoxacino, el ciprofloxacino y el pefloxacino reducen el aclaramiento de teofilina entre el 20 y el 50%, aumentando, en consecuencia, sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad; sin embargo, el norfloxacino, el ofloxacino, el levofloxacino, el moxifloxacino y otras descritas en la tabla no producen este efecto; *b)* el enoxacino reduce también el aclaramiento de cafeína, warfarina y antipirina; *c)* la administración conjunta con sales de aluminio, magnesio o calcio que contienen algunos antiácidos puede reducir la adsorción oral por formación de complejos quinolona-cationes. Lo mismo ocurre si

Tabla 65-4 Dosificación y principales indicaciones de las quinolonas

Quinolonas	Dosis	Insuficiencia renal		
		Leve	Moderada	Grave
Ácido nalidíxico	1 g/6 h oral	—	—	No usar
Ácido pipemídico	400 mg/12 h			
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral	—	—	250-750 mg/24 h
	200-300 mg/12 h i.v.			
Esparfloxacino[c]	200-400 mg/24 h	—	—	200 mg/48 h
Fleroxacino[c]	200-400 mg/24 h	—	—	—
Gatifloxacino[c]	200-400 mg/24 h oral	—	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Gemifloxacino	320 mg /24 h, oral	50% de la dosis/24 h	50% de la dosis/24 h	50% de la dosis/24 h
Levofloxacino	500 mg/24 h oral, i.v.	250 mg/24 h	125 mg/24 h	125 mg/48 h
Lomefloxacino	400 mg/12-24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/48 h	1/2 DN[a]/72 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h oral	—	—	—
Norfloxacino	400 mg/12 h	—	—	400 mg/24 h
Ofloxacino	100-300 mg/12 h o	DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/4 DN[a]/24 h
	400 mg/día oral			
	400 mg/12 h oral			
Pefloxacino[b]	400 mg/8-12 h oral, i.v.	—	—	—

i.v.: vía intravenosa.
[a]DN: dosis normal.
[b]Es preciso ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática.
[c]No comercializado en España.

Tabla 65-5 Interacciones más importantes de las quinolonas

Fármaco asociado	Fluoroquinolonas	Efecto producido
Teofilina	Ciprofloxacino	Aumento de niveles de teofilina
Antiarrítmicos: procainamida, amiodarona	Levo-, moxi-, gatifloxacino	↑ QT: arritmias
Insulina, hipoglucemiantes orales	Oflo-, cipro-, evo-, Moxi-, gatifloxacino	↓ glucosa en sangre: hipoglucemia
Ciclosporina	Oflo-, ciprofloxacino	↑ concentración de ciclosporina: nefrotoxicidad
Antiácidos y cationes (Al^{3+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{++})	Oflo-, cipro-, levo-, moxi-, gati-, gemifloxacino	↓ absorción oral de las quinolonas
AINES	Oflo-, cipro-, levofloxacino	↑ riesgo de estimulación del SNC: convulsiones
Fenitoína	Ciprofloxacino	Alteración de los niveles plasmáticos (+/–)
Rifampicina	Moxifloxacino	↑ metabolismo de moxifloxacino
Warfarina	Oflo-, cipro-, levo-, moxifloxacino	↑ tiempo protrombina: riesgo de hemorragias.

se asocia sucralfato; *d)* la asociación con warfarina puede producir aumento en el tiempo de protrombina, por inhibir su metabolismo hepático y, en consecuencia, favorecer fenómenos hemorrágicos; *e)* la inhibición del metabolismo hepático (CYP3A4), demostrado con ofloxacino y ciprofloxacino, aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina y, por tanto, su toxicidad renal. Este efecto, común con muchos otros antimicrobianos (macrólidos, derivados imidazólicos, rifampicina e inhibidores de la proteasa) debe considerarse siempre, monitorizando las concentraciones de inmunosupresores cuando la asociación de algunos de estos fármacos sea imprescindible; *f)* se ha descrito también hipoglucemia con gatifloxacino y ciprofloxacino incluso en pacientes no tratados simultáneamente con insulina o hipoglucemiantes orales, y *g)* se han observado alteraciones del SNC, sobre todo convulsiones, al asociar alguna quinolona con foscarnet o con algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE), sobre todo con fembufeno.

7. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación de las quinolonas y su modificación por insuficiencia renal se resumen en la tabla 65-4.

7.1. Quinolonas de primera generación

Dadas sus características farmacocinéticas, están indicadas únicamente en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas producidas por gérmenes sensibles. Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden ser también útiles en el tratamiento de infecciones intestinales (disentería bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *E. coli*) o para erradicar portadores, como ocurre con el acrosoxacino, que podría usarse en el tratamiento de infecciones por gonococo y *H. ducreyi*. Otras alternativas terapéuticas hacen que su uso sea muy limitado, no estando comercializadas ninguna de estas quinolonas en nuestro país.

7.2. Fluoroquinolonas

El norfloxacino se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias, pero sus aplicaciones pueden ampliarse a infecciones intestinales (disentería bacilar y salmonelosis), profilaxis de la diarrea de los viajeros y descontaminación intestinal.

El resto de las fluoroquinolonas, de amplio espectro antibacteriano, gran difusión tisular (concentraciones elevadas en tejidos pulmonares, bronquial, óseo, etc.), semivida prolongada, buena absorción oral y resistencia no cruzada con otros antibióticos, pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio número de enfermedades infecciosas. Sus indicaciones más importantes se indican a continuación.

a) *Infecciones genitourinarias.* Constituyen una de las principales indicaciones de este grupo de antibióticos, pero es necesario considerar diferentes tipos: *α) cistitis aguda no complicada:* pueden usarse, aunque existen otras alternativas terapéuticas, incluida la nitrofurantoína, que pueden ser útiles y evitarían el desarrollo de resistencias; *β) pielonefritis aguda no complicada:* aunque también en este caso existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser válidas (muchos β-lactámicos, excepcionalmente aminoglucósidos), las fluoroquinolonas pueden utilizarse, sobre todo si el paciente tolera la vía oral y no existe ninguna contraindicación; *γ) infecciones urinarias complicadas:* constituyen una indicación para la administración de fluoroquinolonas siempre que el microorganismo responsable sea sensible o se produzca una buena evolución clínica después de haber iniciado el tratamiento; en algún caso pueden ser necesarias las asociaciones a otros antibióticos; *∂) uretritis:* a pesar de la creciente disminución en la sensibilidad del gonococo a las fluoroquinolonas, en la uretritis gonocócica pueden ser de utilidad las quinolonas en dosis única, pero, si la infección es producida por *Chlamydias,* el tratamiento debe prolongarse al menos 1 semana, siendo más eficaces el ofloxacino y el levofloxacino, aunque no deben considerarse tratamiento de primera elección, y *ε) prostatitis:* la dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de antibiótico en próstata y la mayor facilidad con que las fluoroquinolonas difunden, obligan a considerar este grupo de antibióticos en el tratamiento de la prostatitis, aunque el tratamiento debe prolongarse entre 4 y 6 semanas.
b) Infecciones respiratorias. La actividad de algunos derivados sobre *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae* e incluso *Legionella pneumophila* ha conducido al uso, muchas veces injustificado, de fluoroquinolonas en el tratamiento de este tipo de infecciones. Su uso debe restringirse al tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (no en UCI) como tratamiento empírico, siendo las más activas levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacino. Son también de utilidad en presencia de atelectasias y en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística en que deben cubrirse enterobacterias y Pseudomonas spp.
c) *Infecciones gastrointestinales,* incluyendo las causadas por *Salmonella, Shigella, E. coli,* muchas veces autolimitadas. En las infecciones por *Campylobacter* pueden valorarse, aunque las resistencias de este germen a las fluoroquinolonas van en aumento progresivo.
d) *Infecciones osteoarticulares.* Por su excelente penetración en el hueso se han utilizado con éxito en el tratamiento de osteomielitis, tanto por bacterias gramnegativas como por grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus MetS.*
e) *Otras infecciones.* Piel y tejidos blandos, biliares, septicemias, otorrinolaringológicas, etc.
f) *Profilaxis.* En la *meningitis meningocócica,* en pacientes mayores de 14 años, en la que ha demostrado una eficacia similar a rifampicina, tras la administración de una sola dosis de 750 mg.
g) Algunas fluoroquinolonas son útiles en el tratamiento de la *tuberculosis* (v. cap. 66); está en estudio su potencial actividad sobre el *VIH* y la *hepatitis C.*

El amplio espectro de muchos derivados y la comodidad de administración favorecen un uso no justificado, especialmente de las fluoroquinolonas de las nuevas generaciones. Como norma general, estos fármacos deberían restringirse a aquellas situaciones en las que: *a)* la bacteria presente multirresistencia; *b)* la infección se localice en tejidos poco asequibles a otros fármacos, o *c)* existan contraindicaciones para utilizar otros antibacterianos. Solo mediante el seguimiento de estos criterios será posible prevenir la aparición de resistencias, al menos parcialmente.

Actualmente se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico otros derivados del grupo. El **nemonoxacino** es una quinolona no fluorada con actividad sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y vancomicina, por lo que su uso se está orientando al tratamiento de infecciones de tejidos blandos (p. ej., pie diabético). El **finafloxacino** tiene actividad similar antiestafilocócica y otras bacterias resistentes aerobias y anaerobias; los datos obtenidos hasta la actualidad parecen indicar que no produce aumento del QT, alcanzándose niveles altos y activos en medios ácidos como pus y exudados. También están en estudio el **delafloxacino**, el **pluliﬂoxacino** y el **zabofloxacino**.

II. Sulfamidas

Son sustancias sintéticas, derivadas de la para-aminobenceno-sulfonamida (sulfanilamida), caracterizadas por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2) (fig. 65-2). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática, sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. Del gran número de sulfamidas existente, solo unas pocas son utilizadas hoy en la práctica médica. Es frecuente clasificarlas según sus características farmacocinéticas, las cuales condicionan en gran medida su uso (tabla 65-6).

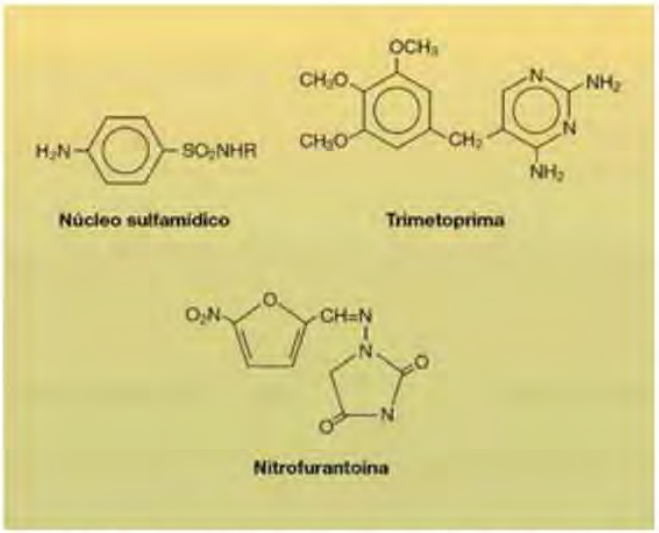


Figura 65-2 Estructura química del radical sulfamídico, la trimetoprima y la nitrofurantoína.

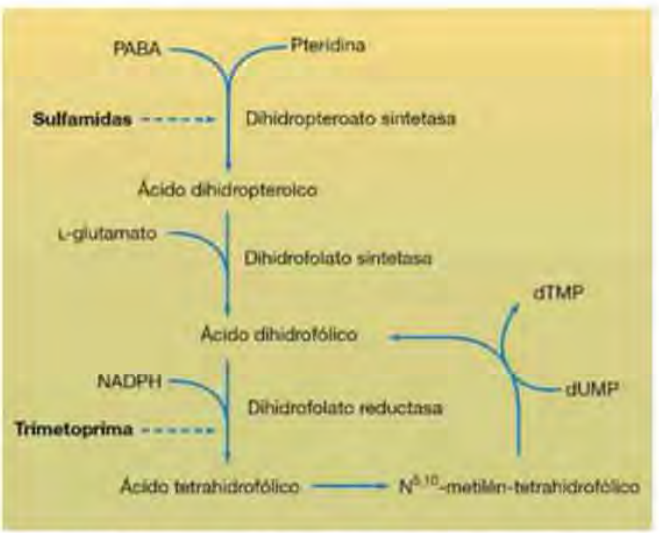


Figura 65-3 Mecanismo de la acción antibacteriana de las sulfamidas y la trimetoprima. PABA: ácido para-aminobenzoico.

1. Mecanismo de acción y espectro antibacteriano

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la dihidropteroato sintetasa, enzima necesaria para que la pteridina se transforme en ácido dihidropteroico (fig. 65-3). Interrumpen, por tanto, la síntesis de ácido fólico, alterando, en consecuencia, la formación de nucleótidos e inhibiendo el crecimiento bacteriano.

Son activas sobre un amplio espectro de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como frente a *Chlamydia, Plasmodium, Toxoplasma, Mycobacterium leprae, Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Existe una gran variedad en la sensibilidad según las cepas y el grado de resistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se manifiesta en forma de intervalos de CMI muy amplios. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* y *Nocardia*. Las CMI se expresan en la tabla 65-7.

Tabla 65-6 Clasificación de las sulfamidas y su dosificación

1. De eliminación rápida (semivida: <4-7 h)	
Sulfametazina (sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): inicial, 3-4 g; después, 1 g cada 6 h
Sulfisoxazol	Inicial, 2-4 g; después, 4-8 g/día en 4-6 dosis
	Niños > 2 años: inicial, 25 mg/kg; después, 150 mg/kg/día en 6 dosis
2. De eliminación media (semivida: 11-24 h)	
Sulfadiazina	Véase sulfametazina
Sulfamerazina	Véase sulfametazina
Sulfametoxazol	Inicial, 2 g; después, 1 g cada 8-12 h
	Niños: inicial, 50-60 mg/kg; después, 25-30 mg/kg cada 12 h
3. De eliminación lenta (semivida: >60 h)	
Sulfadoxina	Véase su dosificación en el tratamiento de la malaria
4. De acción intestinal, poco absorbibles	
Ftalilsulfatiazol	Véase el capítulo 45
Sulfasalazina (salazopirina) sulfapiridina + 5-aminosalicílico	
5. De uso tópico	
Sulfacetamida	
Sulfadiazina argéntica	
Sulfamilón (acetato de mafénido, en quemaduras)	

2. Resistencia bacteriana

Se produce con facilidad, siendo importante en la actualidad especialmente en *Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae, Shigella* y *Streptococcus;* es, con frecuencia, cruzada entre los diferentes derivados. Se desarrollan por diferentes mecanismos: *a)* mutaciones cromosómicas espontáneas que originan una sobreproducción de PABA, descrita en *Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae;* o un cambio estructural de la tetrahidropteroico sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas *(E. coli), y b)* transferencia de plásmidos (factor R). Las resistencias por factores R son más frecuentes que las anteriores, sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad celular a las sulfamidas y a la producción de enzimas resistentes a la acción de estos fármacos. Muchas veces ocurren simultáneamente varios de estos mecanismos. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos, aunque sí entre las diferentes sulfamidas.

3. Características farmacocinéticas

La mayoría de las sulfamidas se absorben rápidamente en el tubo digestivo (estómago e intestino, sobre todo delgado) con una fracción de absorción del 70-90% y $C_{máx}$ en sangre al cabo de 24 h con valores de 50-150 mg/L (tabla 65-8). Por otras vías (rectal, piel o mucosas), la absorción es reducida,

Tabla 65-7 Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol *in vitro*: intervalos de concentración mínima inhibidora (CMI) (μg/mL)

Microorganismo	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Trimetoprima/sulfametoxazol (μg/mL: 1/20)
Grampositivos			
Staphylococcus aureus	8-64	0,15-2	0,04-1,6
Streptococcus pneumoniae	4-128	0,004-5	0,05-1,5
Streptococcus pyogenes	0,5-16	0,02-1	0,015-0,4
Enterococcus faecalis	25-250	0,15-0,5	0,015-0,4
Corynebacterium diphtheriae	25-75	0,15-0,5	0,015-0,4
Listeria monocytogenes	3-75	0,05-1,5	0,015-0,15
Bacillus anthracis	12-100		
Clostridium perfringens		2-50	
Propionibacterium acnes		0,07	
Gramnegativos			
Escherichia coli	4-64	0,01 a >5	0,005 a >5
Klebsiella spp.	8-128	0,15-0,5	0,05-3,1
Proteus mirabilis	8-128	0,15-1,5	0,05-0,15
Serratia marcescens	25 a >1.000	0,8-50	0,4-50
Salmonella sp.	16-128	0,01-0,4	0,05-0,15
Shigella sp.	2-32	0,04-0,8	0,02-0,5
Haemophilus influenzae	1-16	0,1-12,5	0,04-50
Neisseria gonorrhoeae	4-32	0,2-128	0,15-3,1
Neisseria meningitidis	0,25 a >100	3,1-50	0,01-1,6
Pseudomonas aeruginosa	>100-200	50-1.000	3,1-100
Citrobacter freundii		0,2	
Vibrio cholerae		0,2	
Otros			
Nocardia asteroides	2-16	3-100	1,5
Chlamydia trachomatis	0,1	20	—
Burkholderia cepacia		1-2	—
Stenotrophomonas maltophilia		>32	>32
Bacteroides fragilis		>4	—

aunque se detectan niveles en sangre tras administración tópica cutánea. Se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos, incluido el LCR, especialmente con inflamación meníngea, sinovial, pleural y peritoneal. Atraviesan la barrera placentaria; se detectan pequeñas cantidades en la bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche. Al LCR llegan mejor las sulfamidas de $t_{1/2}$ corta, sobre todo la sulfadiazina. Las sulfamidas retardadas se concentran selectivamente en el hígado y son excretadas por la bilis, sufriendo circulación enterohepática. La salazopirina posee un importante tropismo por el tejido conjuntivo de la submucosa intestinal.

La unión a proteínas es muy variable, desde el 22% para el sulfatiazol hasta el 98% para la sulfadoxina, siendo generalmente menor en las sulfamidas de $t_{1/2}$ corta. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por la orina. La acetilación transforma la sulfamida en un compuesto

Tabla 65-8 Características farmacocinéticas de las sulfamidas y la trimetoprima

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{máx}$ (μg/L)	Cl_T (L/h)	Cl no renal/Cl_T	Cl_R (%)	Cl_R (mL/min)
Sulfadiazina	95	60	0,35	10	30-60	1,5	0,45	62	(14,1 ± 0,8)
Sulfadimidina (sulfametazina)	—	80	0,2	6	—	2	0,2	—	
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	96	85	0,35	7,7	40-50	1,8	0,5	50	
Sulfametoxazol	80-90	68	0,2	10-12	80-100	1,57	0,8	15-30	(2,41 ± 0,23)
Sulfapiridina	—	—	—	5/15[a]	—	—	0,95	–	
Sulfasalazina	10-15	>95	<1	10	—	—	0,9	–	
Sulfatiazol (sulfamoxol)		22	—	3-6	—	—	—	–	
Trimetoprima	85-90	45	1,3	9-11	1-4	4,5	0,45	80-90	(69,2 ± 6,1)

[a]Acetiladores rápidos/lentos.

más tóxico e inactivo; la glucuronidación también la inactiva, pero reduce su toxicidad por su mayor solubilidad.

En algunos casos, la eliminación renal del fármaco original se realiza mediante secreción tubular activa (sulfatiazol y sulfametizol), en otros por filtración glomerular seguida de reabsorción tubular (sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfamerazina) y en otros por secreción tubular y reabsorción (sulfisomidina y sulfafurazol). El metabolito acetilado se elimina, sobre todo, por secreción tubular. La reabsorción tubular está influida por el pH de la orina, el pKa del fármaco y el flujo urinario. Al alcalinizar la orina, se bloquea la reabsorción, favoreciendo así la eliminación de las sulfamidas cuyo aclaramiento depende de este mecanismo. La solubilidad en orina de las diferentes sulfamidas y sus metabolitos varía mucho de un producto a otro, determinando el riesgo de precipitación y aparición de cristaluria.

La $t_{1/2}$ de eliminación depende directamente de la liposolubilidad y del pKa, y es independiente del grado de unión a proteínas. En la insuficiencia renal se reduce el aclaramiento, por lo que debe ajustarse la posología. El metabolito acetilado se acumula y puede llegar a alcanzar niveles tóxicos (tablas 65-9, 65-10; v. también tabla 65-8).

4. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad de las sulfamidas aparece en el 5% de los casos, siendo la más grave la relacionada con mecanismos de hipersensibilidad.

Las reacciones más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes (1-3%) son las erupciones cutáneas maculopapulares pruriginosas con fiebre, que pueden aparecer mucho tiempo después de iniciado el tratamiento. Con menor frecuencia se observan dermatitis exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nudoso y eritema multiforme, incluso en su forma más grave: síndrome de Stevens-Johnson; es más frecuente en niños, en los que causa una mortalidad del 25% de los casos. Se pueden producir también estomatitis, vaginitis, conjuntivitis o fotosensibilidad. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, lupus eritematoso sistémico o poliarteritis nodosa. La hipersensibilidad no es siempre cruzada entre sulfamidas, pero puede haber alergia cruzada con sustancias que presentan un grupo amino en posición *para* en el anillo bencénico (p. ej., sulfonilureas).

Las alteraciones hematológicas incluyen cuadros de anemia hemolítica, a veces en relación con déficit de G-6-PD, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Los componentes menos solubles (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina) provocan con frecuencia cristaluria, que puede originar obstrucción tubular aguda y se minimiza mediante hidratación del paciente y alcalinización de la orina. Con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Aunque excepcionalmente, se puede observar alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.).

En el embarazo deben evitarse especialmente en los últimos meses, porque compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de ictericia nuclear. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida.

Interacciones. Pueden desplazar a la warfarina, el metotrexato y los antidiabéticos orales de su unión a proteínas, aumentando así su fracción libre. Potencian la acción de los diuréticos tiazídicos, la fenitoína y los agentes uricosúricos. Las sulfamidas pueden ser desplazadas por la indometacina, la fenilbutazona, salicilatos y la probenecida. La actividad de las sulfamidas puede disminuir al competir por el sitio de acción con procaína y otros anestésicos locales derivados del PABA. No deben asociarse a la metenamina, porque precipitan en vías urinarias. Aunque son bacteriostáticas, no interfieren con la penicilina. Presentan sinergia con la polimixina y la trimetoprima (v. más adelante).

5. Aplicaciones terapéuticas

Su uso ha decaído al aparecer los antibióticos. Se mantiene, sobre todo, en asociación fija con la trimetoprima (cotrimoxazol).

Como monoterapia se pueden utilizar en infecciones urinarias, aunque el aumento de resistencias en *E. coli* es importante. Son muy efectivas en el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/día durante 4-6 meses o más). Se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia, H. influenzae,* dermatitis herpetiforme y en asociación con otros fármacos en infecciones por protozoos *Plasmodium, Toxoplasma* y *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 44). El mafénido y la sulfadiazina argéntica se usan tópicamente en quemaduras.

III. Trimetoprima

Es una 2,4-diaminopirimidina (v. fig. 65-2), antimetabolito de la síntesis de ácido fólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero después se observó que, asociada a una sulfamida, producía efectos sinérgicos. Desde entonces se emplea preferentemente en combinación fija con sulfametoxazol **(co-trimoxazol)** y, en algunos países, con sulfadiazina **(cotrimazina)** y sulfamoxol **(cotrifanol)**.

1. Mecanismo de acción, espectro antibacteriano y resistencias

Inhibe la dihidrofolato reductasa de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50.000-100.000 veces mayor que la enzima de células humanas, por lo que altera la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato (v. fig. 65-3) y, secundariamente, la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

De amplio espectro antibacteriano, es activa sobre cocos grampositivos (*Staphylococcus, S. pyogenes, Streptococcus viridans, S. pneumoniae* y *Corynebacterium diphtheriae*) y bacilos gramnegativos (incluyendo *B. cepacia* y *S. maltophilia*), excepto *P. aeruginosa* y *Bacteroides* sp. La mayoría de los anaerobios, *Treponema pallidum, M. tuberculosis* y *Mycoplasma* sp. son resistentes (v. tabla 65-7).

Las resistencias bacterianas a trimetoprima se deben a cambios en la permeabilidad celular, a una disminución de la capacidad de fijación fármaco-bacteria o a una superproducción o alteración de la enzima dihidrofolato reductasa. La alteración enzimática está codificada por un plásmido (factor R), mientras que los restantes mecanismos se deben a mutaciones cromosómicas.

2. Características farmacocinéticas

Quedan señaladas en la tabla 65-8. La $C_{máx}$ se alcanza 1-4 h después de su administración; es aproximadamente de 1 µg/mL en dosis de 100 mg y entre 2-4 µg/mL con 160 mg. En infusión intravenosa se alcanza la $C_{máx}$ 1 h después con una concentración de 3,4 µg/mL en dosis de 160 mg.

La distribución tisular es amplia, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos en riñón, orina, pulmón, esputo, saliva, leche, hígado, bilis, próstata, secreción prostática y vaginal. Atraviesa la barrera placentaria. En el LCR alcanza el 40-50% de las concentraciones sanguíneas. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-11 h y aumenta en caso de insuficiencia renal. Un 20% aproximadamente se metaboliza en el hígado, originando metabolitos que, excepto el derivado hidroxi, mantienen actividad antibacteriana. Se excretan por la orina y la bilis. El 60-80% de la dosis de trimetoprima se elimina en la orina de 24 h mediante filtración glomerular y secreción tubular. El componente de reabsorción depende del pH urinario, que se bloquea en condiciones de acidez. La concentración alcanzada en la orina es 100 veces superior a la sérica; la mayor parte es trimetoprima original, el 8% en forma conjugada. Una pequeña proporción se excreta por la bilis, en cantidad suficiente para reducir o eliminar la flora fecal susceptible.

3. Reacciones adversas e interacciones

En general es de escasa toxicidad, pero se han descrito reacciones de hipersensibilidad (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y anafilaxia) e interferencia en la hemopoyesis (trombocitopenia, leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia megaloblástica y metahemoglobinemia). Se han observado también otras alteraciones dermatológicas, como prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginoso, que aparecen generalmente entre los días 7 y 14 de tratamiento y cuya frecuencia es del 3-7%. En cuanto al tracto gastrointestinal, pueden observarse molestias gástricas, náuseas, vómitos y glositis. Puede producir aumento de transaminasas y bilirrubina; con poca frecuencia, ictericia colestásica.

La trimetoprima puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína, aumentando su $t_{1/2}$ en el 51%. Se ha observado sinergia con polimixina, rifampicina y metronidazol.

4. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 h o 200 mg una vez al día durante 10 días. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad al fármaco y en caso de anemia megaloblástica debida a déficit de folato. Es recomendable evitarla durante el embarazo y en los primeros meses de vida.

Su administración debe ser controlada en caso de insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 mL/min, la dosis debe reducirse a 50 mg cada 12 h.

IV. Cotrimoxazol

Es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1. El efecto de la asociación es superior al producido por cada uno de los componentes por separado, lo que puede entenderse al analizar su mecanismo de acción. La combinación sulfamoxol con trimetoprima no existe en España.

1. Mecanismo de acción, espectro antibacteriano y resistencias

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes (v. fig. 65-3), según se ha explicado. Este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente, hecho demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. En la tabla 65-7 se indica la reducción conseguida sobre la CMI *in vitro* por la combinación de sulfametoxazol y trimetoprima.

En la práctica mantienen el espectro propio de cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas. La sinergia es máxima cuando un germen es susceptible a ambos productos, pero también se observa cuando es resistente al sulfametoxazol. Es esencial la sensibilidad a la trimetoprima. Son sensibles al cotrimoxazol el 95% de los gérmenes susceptibles a ambos componentes, el 60% de los resistentes a sulfametoxazol y el 45% de los resistentes a trimetoprima (v. tabla 65-7).

La resistencia al cotrimoxazol es menos frecuente y se desarrolla más lentamente que a cualquiera de sus componentes. Se debe, fundamentalmente, a un cambio en la permeabilidad de la membrana bacteriana.

2. Características farmacocinéticas

El cotrimoxazol puede administrarse por vía intravenosa u oral. Las características farmacocinéticas de ambos componentes son similares y no se alteran sustancialmente por su asociación. En la tabla 65-9 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los componentes del cotrimoxazol, y en la tabla 65-10 el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.

Tabla 65-9 Parámetros farmacocinéticos del cotrimoxazol y el cotrifanol

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo hepático	Eliminación renal (%)		Semivida (h)
				Total	Libre	
Sulfametoxazol	80-90	70	Acetilación	60	7-13	10-12
			Glucuronidación			
Sulfamoxol	—	22	Acetilación	—	—	3-6
Trimetoprima	85-90	45	Oxidación	80	17-42	9-11
			Hidroxilación			

3. Reacciones adversas e interacciones

Incluye todas las expuestas para cada uno de sus componentes. Las más frecuentes son las gastrointestinales y las reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel y las mucosas. En pacientes con sida infectados con *P. carinii*, el cotrimoxazol parece ocasionar con mayor frecuencia que en el resto de la población (50-60%) erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de las transaminasas y creatinina, sobre todo al cabo de 7-14 días de iniciado el tratamiento (v. cap. 69).

En ancianos en tratamiento con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de trombocitopenia con púrpura. Puede desplazar a los anticoagulantes orales y al metotrexato de su unión a proteínas. El cotrimoxazol inhibe el metabolismo de la fenitoína, aumenta el de la ciclosporina A y puede potenciar su nefrotoxicidad.

4. Aplicaciones terapéuticas

El cotrimoxazol se utiliza en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto urinario, respiratorio, sinusitis, gastroenteritis e infecciones de cualquier otra localización producidas por bacterias sensibles.

Es tratamiento de primera elección en las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, habitualmente de sensibilidad reducida a otros antimicrobianos.

Entre las de mayor relevancia cabe destacar la neumonía por *Pneumocystis carinii*. El cotrimoxazol es el tratamiento de elección en estos pacientes; se utiliza a dosis de 20 mg/kg/día de trimetoprima y 100 mg/kg/día de sulfametoxazol en cuatro dosis al día durante 14-21 días, por vía oral o intravenosa. Como profilaxis se administran 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfametoxazol al día. En el 70-80% de los pacientes se produce curación de la enfermedad. En el sida resulta menos tóxica la pentamidina. En el resto de los pacientes o cuando el diagnóstico no está del todo claro, se prefiere el cotrimoxazol, dada su mejor tolerancia y su mayor espectro de acción.

Se utiliza también en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas y en la profilaxis de infecciones recurrentes (40/200 mg, tres veces por semana). En cistitis agudas de mujeres no embarazadas puede ser útil una dosis única de 80/400 mg. Con frecuencia se usa en el tratamiento de prostatitis, debido a su buena difusión. En las crónicas se pautan 160/800 mg cada 12 h durante 12 semanas.

Son susceptibles de ser tratadas con cotrimoxazol tanto las otitis medias agudas como la exacerbación de bronquitis crónica debidas a *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Entre las infecciones intestinales, la enteritis causada por *Shigella* o la «diarrea del viajero» por *E. coli* se tratan con cotrimoxazol, 160/800 mg cada 12 h durante 5 días. Se puede usar como profilaxis en enterocolitis en casos bien seleccionados. En la salmonelosis sistémica es una alternativa a otros tratamientos.

Puede estar indicado en infecciones gonocócicas orofaríngeas producidas por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasas, a dosis de 560/2.800 mg, en dosis única diaria durante 5 días. Puede considerarse como tratamiento alternativo en infecciones por *Brucella, Nocardia, Legionella* y *Listeria*.

V. Nitrofurantoína

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos (v. fig. 65-2). Otros compuestos de la familia son la **furazolidona** (tratamiento de infecciones intestinales) y la **nitrofurazona** (aplicación tópica).

Actúa inhibiendo diversos sistemas enzimáticos bacterianos. En el interior de la bacteria, la nitrofurantoína se transforma en metabolitos inestables con capacidad de romper el ADN bacteriano. En las células humanas puede alterar diversas enzimas. La nitrofurantoína es bacteriostática a bajas concentraciones (5-10 μg/mL) y bactericida a concentraciones más altas y pH ácido.

Tabla 65-10 Ajuste posológico del cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y el cotrifanol (trimetoprima/sulfamoxol) en la insuficiencia renal (IR)

	Semivida en IR	Vía de eliminación	Intervalo de administración en IR según Cl_{Cr} (mL/min)			Método	Suplemento tras diálisis
			>30	10-30	<10		
Sulfametoxazol	20-50	H-R	12	18	24	↑ intervalo	HD
Sulfamoxol	6-12	R	6	8-12	12-24	↑ intervalo	HD-P
Trimetoprima	20-49	H-R	12	18	24	↑ intervalo	HD

H: hepática; HD: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; R: renal.

Se consideran sensibles las bacterias que responden a concentraciones de 32 µg/mL o inferiores de nitrofurantoína. Activas sobre *E. coli* (96%) y otras bacterias coliformes; menos sensibles *Klebsiella* sp. y *Enterobacter* (92%), y moderadamente resistentes *Proteus* y *Serratia*. *Proteus*, al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoína. *Pseudomonas* son resistentes. Este fármaco es activo también frente a cocos grampositivos *(Enterococcus faecalis, S. aureus* y *Staphylococcus saprophyticus)*. La sensibilidad de otras especies bacterianas carece de interés en la práctica.

La nitrofurantoína provoca resistencias con dificultad. En cepas de *E. coli* con resistencia de origen cromosómico o transmitida por plásmidos, presentan inhibición de la enzima reductasa necesaria para la producción del producto activo. No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90%; más rápidamente cuando se administra en forma de microcristales. Esta forma farmacéutica se introdujo para retardar la absorción y disminuir así el pico de concentración sérica máxima asociada a un aumento en la incidencia e intensidad de náuseas y vómitos. Se une a proteínas plasmáticas en el 60%. Atraviesa la BHE y la placentaria. Dos tercios del fármaco son rápidamente metabolizados en tejidos, sobre todo en el hígado. El resto (30%) es eliminado por orina mediante filtración glomerular y secreción tubular. La reabsorción es importante cuando la orina es ácida, circunstancia que favorece la efectividad del fármaco. Se alcanzan concentraciones en orina entre 50 y 250 µg/mL, dependiendo del aclaramiento de creatinina; por debajo de los 40 mL/min, las concentraciones urinarias no alcanzan valores terapéuticos. La $t_{1/2}$ plasmática es de 20 min si la función renal es normal.

Los efectos adversos son relativamente frecuentes (el 10% o más), especialmente de origen digestivo, que pueden mejorar si se administra con alimentos, se reduce la dosis o se usa la presentación en macrocristales. En ocasiones provoca hepatitis o ictericia colestásica. Puede originar reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito síndrome de tipo lupus, angioedema, urticaria, exantema cutáneo, prurito, erupciones maculopapulares, eritematosas o eccematosas, anafilaxia, artralgias, mialgias, pancreatitis, fiebre y escalofríos. Más raramente provoca dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), así como alopecia transitoria. Ocasionalmente origina episodios de crisis asmáticas o neumonitis agudas reversibles, con eosinofilia y fiebre que responden a corticoides. En otras ocasiones produce neumonitis subagudas de aparición insidiosa y resolución lenta, o neumonitis crónicas, más raras, por lo general en tratamientos prolongados. Excepcionalmente puede producir una alteración permanente de la función pulmonar (fibrosis pulmonar), aun después de cesar el tratamiento, que puede ser mortal. Las reacciones hematológicas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD. Puede producir alteraciones neurológicas, como cefalea, mareos, somnolencia, nistagmo o polineuropatía periférica. La administración de nitrofurantoína debe suspenderse ante los primeros signos de neuritis, como parestesias, para evitar lesiones potencialmente irreversibles. A dosis altas reduce la espermatogénesis. En niños se ha observado coloración amarillenta de los dientes. Su uso clínico se limita al tratamiento y profilaxis de infecciones urinarias no complicadas. La dosis es de 50-100 mg cada 6-8 h por vía oral en adultos y de 5-7 mg/kg/día en cuatro tomas para niños, durante 7-10 días. Como profilaxis se administran 50-100 mg al acostarse.

VI. Antisépticos generales y locales

Se denominan *antisépticos locales* los productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos con el fin de destruir los microorganismos o de inhibir su reproducción. La aplicación más frecuente es sobre la piel y mucosas. Los *desinfectantes* son sustancias que se emplean sobre objetos inanimados para destruir los microorganismos e impedir la infección. Aunque el objetivo es el mismo, las condiciones de empleo de unos y otros varían extraordinariamente, ya que se pueden utilizar como desinfectantes sustancias a concentraciones que, como antisépticos, podrían lesionar los tejidos. La *esterilización* implica la destrucción completa y total de todo microorganismo, sean bacterias, esporas, parásitos, virus u hongos.

El creciente uso de técnicas invasivas como método de diagnóstico, la existencia de intervenciones quirúrgicas particularmente críticas y la cada vez mayor presencia de pacientes inmunodeprimidos obligan al seguimiento de correctos protocolos de desinfección y esterilización que pueden marcar la diferencia en el índice de infecciones de un centro concreto.

La piel y sus anejos, en los que existen gran cantidad y variedad de gérmenes, constituyen, mientras se mantienen intactos, el mejor mecanismo de defensa contra las infecciones. Cuando su integridad se altera (incisiones, punciones, traumatismos, etc.), penetran en el organismo originando infecciones de diversos tipos y gravedad. Las medidas de higiene personal y ambiental constituyen en la actualidad un arma insustituible para prevenir las infecciones.

Es evidente que un buen antiséptico y desinfectante debe ser germicida, poseer un amplio espectro, difundir con facilidad a través de detritos y pus, actuar de manera rápida y mantenida, no lesionar los tejidos ni alterar los objetos. Probablemente, estos son demasiado objetivos para ser alcanzados por un único producto. No todos los antisépticos y desinfectantes eliminan todos los gérmenes, si bien los de una misma familia suelen mostrar una actividad parecida. Aunque con numerosas excepciones, el orden de resistencia, de menor a mayor, es: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, micobacterias, hongos, virus y esporas. En la tabla 65-11 se expone una clasificación que atiende a la estructura química.

1. Alcoholes

Se emplean el **alcohol etílico** y el **alcohol isopropílico**, siendo el 70% la concentración óptima para alterar y precipitar las proteínas y para reducir la tensión superficial de las bacterias.

Son bactericidas frente a todo tipo de bacterias, aunque hay especies que pueden sobrevivir. Sobre la piel, el alcohol al 70% mata en 2 min el 90% de las bacterias cutáneas siempre y cuando la piel esté húmeda. Su actividad germicida aumenta cuando previamente se limpia la piel con agua y detergente, y se frota con suavidad; también aumenta en combinación con otros antisépticos.

El alcohol tiene, asimismo, propiedades viricidas, aunque más inconstantes; es, en cambio, pobre fungicida y no ataca las esporas secas. No sirve, pues, para esterilizar instrumentos.

No se deben aplicar en heridas, porque producen una fuerte irritación, alteran los tejidos y, al precipitar proteínas, forman coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

Se utilizan con fines profilácticos antes de aplicar una inyección o de realizar una maniobra quirúrgica pequeña, pero, en general, el escaso tiempo de aplicación apenas si consigue una escasa reducción de la flora bacteriana. Los alcoholes se emplean también como agentes que, mediante frotamiento, limpian, lubrican y estimulan (rubefacientes) la piel de personas encamadas, con lo que evitan o retrasan la formación de úlcera de decúbito.

2. Aldehídos

Se utilizan el **formaldehído** y el **glutaraldehído** principalmente como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos y endoscópicos, aparatos que contengan goma o plástico, hemodializadores, etc.

Ambos poseen un amplio espectro antiinfeccioso, que incluye virus y esporas, si bien el glutaraldehído es más activo que el formaldehído, pero su acción es lenta y requiere concentraciones altas, que son irritantes para los tejidos corporales. El grupo aldehído se combina con grupos amino para formar azometinas y otros enlaces, que, a la larga, incapacitan la vida celular; a altas concentraciones llegan a precipitar las proteínas.

El formaldehído se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 8% según los casos. En concentración del 20-30% tiene propiedades astringentes y se utiliza en las hiperhidrosis, aplicado sobre palmas y plantas.

Tabla 65-11 Clasificación de antisépticos y desinfectantes

Alcoholes
Alcohol etílico
Alcohol isopropílico
Aldehídos
Formaldehído
Glutaraldehído
Oxidantes
Óxido de etileno
Peróxido de hidrógeno
Permanganato potásico
Biguanidas
Clorhexidina
Compuestos clorados
Cloraminas
Cloro y cloróforos
Hipoclorito sódico
Oxicloroseno
Compuestos yodados
Tintura de yodo
Yodóforos: povidona yodada
Fenoles
Fenol
Hexaclorofeno
Hexilresorcinol
Parabenos
Triclosán
Tensioactivos catiónicos
Benzalconio
Metilbencetonio
Compuestos de mercurio
Mercurocromo
Timerosal
Compuestos de plata
Nitrato de plata
Sulfadiazina argéntica

El glutaraldehído es un rápido esporicida. En solución acuosa al 2%, tamponada con bicarbonato sódico al 0,3% para dar un pH de 7,5-8,5, desinfecta y esteriliza material muy diverso, quirúrgico o endoscópico, pero su actividad se pierde a las 2 semanas de haberla preparado, porque tiende a polimerizarse en solución alcalina. La solución estabilizada en ácido se polimeriza más lentamente y llega a matar esporas en 20 min. A esta concentración (2%) se considera una sustancia nociva por inhalación y por ingestión, irritante de las vías respiratorias y piel y con posibilidad de sensibilización por inhalación y en contacto con la piel.

Existen combinaciones de soluciones de glutaraldehído a diversa concentración con otros productos que las estabilizan e incrementan su actividad germicida y esporicida, por ejemplo, las combinaciones con los estabilizadores polietilenglicol y con poloxámeros, o la combinación con fenato.

3. Oxidantes

El **óxido de etileno** es un agente alquilante volátil que difunde con rapidez, no corrosivo, antimicrobiano frente a todos los organismos a la temperatura ambiental. Se utiliza como alternativa a la esterilización por calor de medicamentos e instrumental. Reacciona con cloruros y agua para formar dos germicidas activos: el 2-cloroetanol y el etilenglicol. Se utiliza en cámaras especiales de esterilización para que el gas permanezca en contacto con el material durante horas.

Irrita las vías respiratorias y el pulmón. No se puede emplear tópicamente en la piel, porque es demasiado tóxico. El óxido de etileno y el 2-cloroetanol son mutágenos.

El **peróxido de hidrógeno** tiene escasa acción antiséptica y se debe, principalmente, al radical hidroxilo libre; además, produce oxígeno cuando entra en contacto con la catalasa de la sangre o de los tejidos. Aunque el oxígeno tiene escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a liberar los detritos fijos a las heridas. Suele emplearse en solución al 3%; no es corrosivo. Al 1,5% en solución salina isotónica sirve para disolver el cerumen.

4. Biguanidas

La **clorhexidina** es una clorofenilbiguanida (fig. 65-4) que presenta un espectro antimicrobiano amplio. A pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente a bacterias grampositivas (10 µg/mL) y gramnegativas (50 µg/mL), aunque la mayor parte de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital suele ser resistente a concentraciones de 50 µg/mL. Impide la germinación de las esporas, aunque no las mata; tampoco es viricida. Su actividad disminuye algo si existen proteínas, sangre y materia orgánica.

Su acción es rápida y presenta un elevado índice de adhesividad residual o permanencia en la piel, lo que favorece el mantenimiento y la duración de su actividad.

Se absorbe con gran dificultad a través de la piel, incluso después de muchos lavados diarios. Su toxicidad es mínima, pero se han descrito casos de sensibilidad por contacto y fotosensibilidad después del uso diario; puede teñir los dientes cuando se usa de manera constante para enjuagar la boca. Si penetra en el organismo en cantidad suficiente, provoca excitación del SNC, seguida de depresión.

El digluconato de clorhexidina se prepara al 4% para lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria de la piel, preparación del campo quirúrgico, etc. En solución acuosa al 5% y asociado a un agente tensioactivo se emplea para desinfección de piel, tratamiento de heridas y quemaduras, y desinfección de instrumental, tubos, equipo anestésico, etc.; pero no es recomendable mantener el material en soluciones en recipientes abiertos que pueden contaminarse, ni usar el producto para «mantener desinfectados» termómetros, sondas u otro instrumental. En diluciones convenientes se emplea también en antisepsia de cavidades corporales (vejiga, uretra y

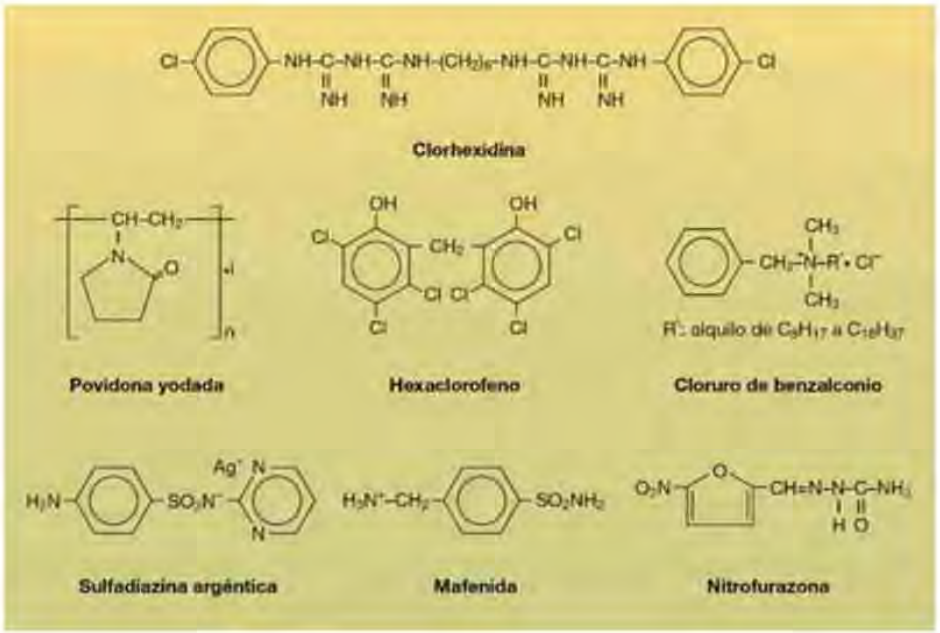


Figura 65-4 Estructura de fármacos antisépticos.

peritoneo) y de material endoscópico. Debe evitarse todo contacto, directo o indirecto, con el SNC, las meninges y el oído medio. Existen formas orales para antisepsia bucal y tratamiento de infecciones de la mucosa orofaríngea.

5. Compuestos clorados

El cloro es un germicida poderoso, que ejerce su actividad antibacteriana tanto si se encuentra en forma elemental como en forma de ácido hipocloroso no disociado, resultante de la hidrólisis del cloro.

El **cloro elemental** se usa exclusivamente para purificar el agua de consumo ordinario. El cloro mata bacterias, hongos, virus y protozoos, pero su actividad depende del pH, siendo 10 veces mayor a pH 6 que a 9; a pH 7, la concentración de cloro necesaria para matar la mayoría de los microorganismos en 15-30 s oscila entre 0,1 y 0,25 ppm. Esta actividad disminuye en presencia de materia orgánica, lo que se conoce con el nombre de demanda orgánica cuando se trata de desinfectar el agua, de ahí que la cantidad de cloro a echar al agua para su desinfección varía según las condiciones en que se encuentre; en aguas puras basta con añadir 0,5 ppm, mientras que en aguas fuertemente contaminadas apenas bastarán 20 ppm.

El **hipoclorito sódico** se usa a la concentración de alrededor del 5% para desinfectar material, pero diluido al 0,5% y ajustado a pH neutro con bicarbonato, se puede utilizar para limpiar las heridas de sus restos necróticos. Es también activo frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos, disminuyendo su actividad en presencia de materia orgánica.

El **oxicloroseno** es un germicida cloróforo formado por la mezcla de ácido hipocloroso y sulfonato alquilbenceno, que parece aumentar la actividad germicida del ácido mediante liberación lenta. Se emplea la sal sódica a la concentración del 0,2-0,4% como antiséptico tópico para preparación preoperatoria de la piel y para irrigación de heridas. Al 0,1-0,2% puede usarse en irrigaciones o aplicaciones urológicas y oftalmológicas.

Las **cloraminas** son aminas, amidas o imidas inestables en solución acuosa, que liberan así el cloro. Entre ellas se encuentra la tosilcloramida sódica, que sirve para desinfección de material quirúrgico, irrigaciones y desinfección de agua potable.

6. Compuestos yodados

Yodo en solución. Existen tres formas que contienen yodo disuelto, yodo libre y un yoduro. La **solución de yodo** está formada por el 2% de yodo y el 2,4% de yoduro sódico en agua; la solución fuerte de yodo denominada **solución de Lugol** contiene el 5% de yodo y el 10% de yoduro potásico; la **tintura de yodo** es una solución del 2% de yodo y del 2,4% de yoduro sódico en alcohol al 44-50%. La actividad antiséptica depende del yodo en forma libre; el yoduro proporciona I^-, que se combina con I_2 para formar I_3^-, el cual se comporta como yodóforo donante de I_2 según se va disociando.

La actividad germicida del yodo es poderosa. Ataca bacterias grampositivas y negativas, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. En ausencia de materia orgánica, mata la mayoría de las bacterias a la concentración del 0,0002% en 10 min, y en solución del 1% en 1 min, y los quistes amebianos, los virus intestinales y las esporas (no secas) a la concentración de 0,15%.

La presencia del alcohol es discutible: para unos autores aumenta la actividad germicida y la penetrabilidad; para otros apenas contribuye a la acción germicida y, en cambio, incrementa la acción irritante, por lo que no se puede utilizar en heridas.

A las concentraciones indicadas, tanto la solución acuosa de yodo como la tintura de yodo son poco tóxicas e irritantes en aplicación tópica, excepto en casos de hipersensibilidad al yodo.

Se emplean para la desinfección de la piel e infecciones cutáneas, prefiriéndose la tintura de yodo, mientras que para la desinfección de laceraciones de la piel y heridas se usa la solución de yodo.

En caso de emergencia, cinco gotas de tintura de yodo por litro de agua sirven para potabilizarla en 15 min, eliminando bacterias y amebas; las giardias requieren 12 gotas durante 1 h.

La **povidona yodada** es un yodóforo en el que el yodo forma complejo con el nitrógeno-pirrolidona de la povidona (polivinilpirrolidona) (v. fig. 65-4). En solución, el yodo se libera del complejo; en la solución acuosa al 10%, el yodo libre está a una concentración de 8 μM, mientras que al 0,1% lo está a 80 μM, ya que se favorece la disociación, por lo que su acción bactericida aumenta, pero debe tenerse en cuenta que a esa dilución la concentración de yodo libre es solo del 7% de la que se alcanza cuando el portador de yodo es el yoduro sódico, como ocurre en las soluciones de yodo. Las soluciones diluidas son poco estables y se deterioran con rapidez; la actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel o en las ropas.

La povidona yodada se emplea en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillado prequirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras, para el tratamiento de heridas antes de que se formen escaras, porque estas limitan la penetración, para la desinfección de catéteres y equipo de diálisis, y para lavados vaginales en el tratamiento de tricomoniasis. Su eficacia protectora, comparada con otros productos, como las soluciones de yodo o la clorhexidina, varía en función de los objetivos que se pretenden, de los gérmenes que se desea eliminar y de la forma de utilización: la clorhexidina es más eficaz que la povidona yodada frente a bacterias grampositivas, pero menos frente a gramnegativas.

Puede producir dermatitis por contacto con el uso repetido y reacciones alérgicas.

7. Fenoles

El **fenol** es bacteriostático a concentraciones de entre 1:500 y 1:800, y bactericida y fungicida a concentraciones de entre 1:50 y 1:100; no es esporicida. Posee actividad anestésica local y, de hecho, su acción antipruríticа es el motivo principal de su presencia al 0,5-1,5% en múltiples fórmulas de aplicación tópica. En función de la concentración puede producir irritación dérmica y necrosis; si la absorción es grande, llega a provocar excitación del sistema nervioso, seguida de depresión. No se debe usar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 6 meses.

El **cresol** es una mezcla de tres isómeros metílicos del fenol, tres veces más potente que este como bactericida. Por su acción irritante solo se emplea como desinfectante, pero debe cuidarse de no utilizar fenol ni cresol para desinfectar gomas, plásticos o aparatos que puedan absorberlos y que después se apliquen a la piel y las mucosas, porque pueden provocar quemaduras.

El **hexilresorcinol** es un bactericida más eficaz y menos tóxico que el fenol. Se emplea para enjuagar la boca y la orofaringe, y para limpieza de heridas, aunque puede ser irritante.

Los llamados **parabenos** son ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico: butil-, propil-, etil- y metilparabeno. Combinan la acción del fenol con la acción antimetabólica del ácido *p*-hidroxibenzoico. En la práctica solo se emplean como conservantes de diversos preparados farmacéuticos, tanto para uso tópico como parenteral. Son bactericidas y antifúngicos a concentraciones de entre el 0,1 y el 0,3%. Por su frecuente presencia en preparaciones dérmicas, son responsables de algunas dermatitis por contacto, aunque su incidencia es baja.

El **paraclorometaxilenol** o **cloroxilenol** al 0,5-2% es bactericida, con mayor eficacia que el fenol. Es un componente de preparados para lavado de manos y de preparados que se utilizan en el tratamiento de acné, seborrea e infecciones óticas. Puede irritar la piel y es alergénico.

El **triclosán** es un bactericida de amplio espectro, con excepción de *P. aeruginosa*. Se utiliza como antiséptico en jabones (al 1%) y en el tratamiento de pequeñas lesiones al 0,1-0,2% (quemaduras y picaduras) y del acné. Puede producir dermatitis por contacto.

El **hexaclorofeno** es un bifenol policlorado (v. fig. 65-4) de gran eficacia frente a bacterias grampositivas, pero escasa o nula frente a gramnegativas y esporas; de hecho, *E. coli* y *P. aeruginosa* pueden contaminar recipientes con hexaclorofeno y ocasionar infecciones hospitalarias, razón por la que suele añadirse cloroxilenol. La presencia de pus o suero reduce la actividad. Por la cantidad de inconvenientes de este producto, ya no se prescribe en España.

Se acumula en la piel, de manera que el lavado diario origina una especie de depósito del que se libera lentamente, favoreciendo una protección bacteriostática de varias horas.

Es tóxico cuando penetra en el interior; esto se produce por ingestión oral o por aplicación tópica repetida en la piel de niños prematuros que presenta pequeñas excoriaciones o tras varios lavados diarios de piel o de vagina. La intoxicación es de carácter neurológico: confusión, letargia, diplopía, sacudidas, convulsiones, paro respiratorio y muerte. Puede ser teratógeno.

8. Detergentes catiónicos

Algunos detergentes de amonio cuaternario muestran intensa actividad bactericida *in vitro*, pero solo moderada *in vivo*. Esta actividad es mayor frente a bacterias grampositivas que frente a gramnegativas, y se ejerce también frente a algunos hongos y protozoos (p. ej., *Trichomonas vaginalis*). Su eficacia es claramente mayor en solución alcohólica que en solución acuosa. Los principales compuestos son: **benzalconio** (v. fig. 65-4), **bencetonio, cetilpiridinio, cetrimonio** y **decalinio**. Se encuentran en forma de múltiples preparados, con fines antisépticos y desinfectantes.

Como antisépticos presentan varios inconvenientes que han motivado la restricción de su empleo en favor de otros compuestos. Son menos activos que la clorhexidina o los compuestos yodados, y son antagonizados por jabones, pus y otro material orgánico. Forman una película en la piel por debajo de la cual pueden germinar bacterias. Su acción es lenta y son absorbidos por gasas, goma, plásticos y apósitos, perdiendo actividad. Aunque poco irritantes, pueden ocasionar reacciones alérgicas.

El benzalconio se usa en concentración de 1:750 en piel intacta, pequeñas heridas y rozaduras; para mucosas o heridas más grandes, la concentración es de 1:2.000 a 1:5.000. Para desinfección de material, debe añadirse alguna sustancia antioxidante y comprobarse que la solución no se contamine con esporas o bacterias resistentes.

Se emplean también como espermicidas, incorporados a productos de aplicación vaginal, con fines anticonceptivos (v. cap. 51).

9. Compuestos metálicos

Derivados de mercurio. Los mercuriales **merbromina** y **tiomerosal** son compuestos orgánicos con muy débil actividad bacteriostática, ampliamente superada por otros antisépticos. La absorción masiva de estos compuestos produce intoxicación mercúrica. Su uso prácticamente ha desaparecido.

Derivados de plata. Los iones argénticos reaccionan con grupos SH y otros grupos de las proteínas, a las que desnaturalizan; esta puede ser la base de su poderosa actividad germicida. El **nitrato de plata**, aplicado localmente, tiene intensa actividad bactericida en concentración 1:1.000 y actividad astringente; a concentraciones mayores es cáustico, empleándose para eliminar verrugas cutáneas. El ión argéntico precipita con el cloruro de los líquidos tisulares, por lo que penetra escasamente. Los depósitos de plata se ennegrecen con la luz, tiñendo el tejido orgánico y la ropa. En solución al 1%, se aplica en el saco conjuntival de los recién nacidos para protegerlos de la oftalmía del recién nacido. Al 0,5% se aplica tópicamente en heridas de segundo y tercer grado para evitar las infecciones con *P. aeruginosa*, sobre todo si no se puede emplear sulfadiazina argéntica; pero, dado que penetra mal, debe emplearse antes de que se formen escaras. Su precipitación con cloruro y formación de sales insolubles puede llegar a provocar hipocloremia e hiponatremia, si se emplea de manera extensa y prolongada. La sulfadiazina argéntica se explica más adelante.

Derivados de cinc. Tienen muy ligera acción antiséptica; se emplean principalmente por otras propiedades: astringente, antiperspirante y corrosiva. Las sales muy ionizables, como el cloruro de cinc, son muy irritantes. El **sulfato de cinc** se emplea en solución oftálmica al 0,25% para la conjuntivitis angular y al 4% en preparaciones dérmicas para tratar el acné, el impétigo y ciertas formas de lupus; también forma parte de preparados antiperspirantes y desodorantes. El **óxido de cinc** se utiliza como suave astringente y antiséptico en pomadas, polvos y pastas para el tratamiento de eccema, impétigo, úlceras varicosas, intertrigo y psoriasis; la calamina es una asociación de óxido de cinc (98%) y óxido férrico. El piritionato de cinc se utiliza para el tratamiento de la seborrea y caspa en concentración al 1-2%.

10. Fármacos quimioterapéuticos tópicos en quemaduras

Las quemaduras infectadas constituyen un problema terapéutico por la isquemia que producen; de ahí la necesidad de aplicar tópicamente agentes quimioterapéuticos, sin olvidar la profunda limpieza de la zona afectada con eliminación del tejido necrótico existente. Los más utilizados son: **sulfadiazina argéntica, mafenida, nitrofurazona y povidona yodada** (v. fig. 65-4).

Las bacterias grampositivas aisladas con mayor frecuencia en las quemaduras infectadas son los estafilococos y los estreptococos β-hemolíticos. Las gramnegativas son *P. aeruginosa* y *E. coli*; menos frecuentes son *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia* y *Serratia*. Pueden aparecer también hongos, sobre todo *Candida albicans*.

La sulfadiazina argéntica se emplea abundantemente cuando las quemaduras son extensas y graves; no penetra tanto como la mafenida, pero tampoco produce tanto dolor ni las alteraciones electrolíticas de esta.

La nitrofurazona no suele ser activa en infecciones por *Pseudomonas*, en cuyo caso suele preferirse la gentamicina. La povidona yodada penetra mal, pero es activa frente a *C. albicans*.

En la **sulfadiazina argéntica** se suman la acción de la sulfamida (v. anteriormente) y la de la plata (v. apartado VI, 9). Es eficaz frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y negativas, incluida *Pseudomonas*, y frente a *Candida*. Es el fármaco de elección para tratar quemaduras e injertos infectados, y para impedir su infección en pacientes con alto riesgo.

No produce las alteraciones electrolíticas que provoca el nitrato de plata, aunque se use en zonas extensas y de forma prolongada, ni suele causar dolor como la mafenida. A veces puede originar alguna erupción, picor o quemazón.

Si el tratamiento es prolongado y en superficies amplias, puede absorberse suficiente sulfadiazina para provocar reacciones sistémicas. No parece que tenga capacidad sensibilizante.

En forma de crema (10 mg/g) se aplica sobre toda la superficie quemada con un grosor de 1-3 mm, previo lavado y desbridamiento de la herida. Por su escasa solubilidad permanece varias horas, de ahí que baste aplicarlo 1-2 veces al día.

La **mafenida-acetato** tiene estructura similar a las sulfamidas, su espectro es parecido al de la sulfadiazina argéntica, y es particularmente eficaz frente a las cepas sensibles de *P. aeruginosa*. Su acción no es inhibida por el pus y otros productos orgánicos. Por ser soluble, difunde con facilidad y penetra a través de las escaras, por lo que mantiene su eficacia en presencia de estas (p. ej., quemaduras eléctricas). Dentro del organismo es metabolizada y tanto ella como su metabolito son capaces de inhibir la anhidrasa carbónica.

Provoca dolor local, a veces intenso, lo que en ocasiones hace difícil su aplicación. Puede producir fenómenos de sensibilización, en forma de reacciones alérgicas, y alteraciones electrolíticas como consecuencia de la evaporación de líquidos y de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

Se emplea principalmente para prevenir infecciones, como alternativa a la sulfadiazina argéntica, en pacientes con alto riesgo. En forma de crema se aplica 2-3 veces al día, con un grosor de 1 o 2 mm.

La **nitrofurazona** es un nitrofurano con acción bactericida sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, y algunos protozoos, pero desarrolla fácilmente resistencia a *P. aeruginosa*. No se absorbe a través de la piel, ni siquiera cuando existen quemaduras; no produce dolor. Puede ser responsable de fenómenos de sensibilización. Se utiliza en las quemaduras en forma de pomada y crema al 0,2%.

La **povidona yodada** sirve para prevenir o para tratar la sepsis originada por quemaduras infectadas, si bien se prefieren la sulfadiazina argéntica y la mafenida. En las condiciones habituales de empleo, con menos del 20% de superficie afectada, no se absorbe en grado suficiente. No penetra a través de las escaras.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmed A, Daneshtalabs M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. J Phar Pharmaceut Sci 2012;15:52-72. Disponible en: www.cspsCanara.org.

Balfour JA, Todd PA, Peters DH. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. Drugs 1995;49:794-850.

Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000;45:557.

Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. Clin Pharmacokinet 1988;15:326-54.

Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. Clin Pharmacokinet 1986;11:372-86.

Block SS. Disinfection, sterilization, and preservation. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones. Clin Ther 1999;21:3-40.

Carroll DN, Carroll DG. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluorquinolones. Ann. Pharmacother 2008;42:680-5.

Davey PG. Overview of drug interactions with quinolones. J Antimicrob Chemother 1988;22(Suppl C):97-107.

Davis R, Bryson HM. Levofloxacin A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:677-700.

Demling RH. Burns. N Engl J Med 1985;313:1389-98.

Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. Clin Pharmacokinet 1988;15:194-204.

Facchinetti V, Gomes CR, De Souza MV, Vasconcelos TR. Perspectives on the development of novel potentially active quinolones against tuberculosis and cancer. Mini Rev Med Chem 2012;12:866-74.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet 1997;32:101-19.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-81.

Goa KL, Bryson HM, Martzham A. Spofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. Drugs 1997;53:700-25.

Green Md, Van Eijk, Van ter Kuile FQ, et al. Pharmacokinetcs of sulfadoxine-pyrimetamine in HIV infected and uninfected pregnat women in Western Kenya. J Infect Dis 2007;196:1403-8.

Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? South Med J 1999;92:622-5.

Henwood JM, Monk JP, Enoxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1988;36:32-66.

Hooper DC, Strahilevitz J. Quinolones. In: Mandell, Douglas, Bennett's, editors. Principles and Pactice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p487-510. cap. 35

Kärpänoja P, Nyberg ST, Bergman M, et al. (and the finnish study group for antimicrobial resistance. FIRE Network). Connection between trimethoprim-sulfametgoxazole use and resistance in Streptococcus pneumonia, Haemophilus Influenzae and Moraxella catarrhalis. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2480-5.

Kim M, Nightingale C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Andriole, editor. The quinolones. 3rd ed. San Diego (CA): Academic Press; 2000. p. 169-202.

Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J, Tan C, De Ramon A. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. Ann Hepatol 2007;6:119-21.

Lode H, Hoffken G, Prinzing C, Glatzel P, Wiley R, Olschewski P, et al. Comparative pharmacokinetics of new quinolones. Drugs 1987;34(Suppl. 1):21-5.

Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2600-3.

Naber KG. Fluorquinolones in urinary tract infections. Proper and improper use. Drugs 1996;52(Suppl. 2):27-33.

Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther 2003;73:292-303.

Paknikar SS, Narayana S. Newer antibacterials in therapy and clincal trials. N Am J Med Sci 2012;4:537-47.

Patel SS, Spencer C, Enoxacin. A reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. Drugs 1996;51:137-60.

Percival A. The appropriate use of quinolones. Drugs 1996;52 (Supl 2):34-6.

Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 2002;49:593-6.

Rutala WA, Cole EC. Antiseptics and disinfectants: safe and effective? Infect Control 1984;5:215-8.

Sebben JE. Sterilization and care of surgical instruments and supplies. J Am Acad Dermatol 1984;11:381-94.

Sebben JE. Surgical antiseptics. J Am Acad Dermatol 1983;9:759-65.

Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1996;23(Suppl. 1):S19-24.

Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. Drugs 1990;40:176-202.

Von Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. Drugs 1994;46:872-901.

Witkowski JA, Parish LC. Bacterial skin infections: management of common streptococcal and staphylococcal lesions. Postgrad Med 1982;72:166-85.

Yamane K, Wachino JI, Suzuki S, et al. New plasmid-mediated fluorquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother 2007;51:3354-60.

Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (part I) Clin Pharmacokinet 1990; 19: 319-32. (part II) Clin Pharmacokinet 1990; 19: 400-15.

Zellner PR, Bugyi S. Povidone-iodine in treatment of burn patients. J Hosp Infect 1985;(Supl A):139-46.

Capítulo 66

Farmacología de las infecciones por micobacterias

A. Mediavilla, J.M. García-Lobo y J. Flórez

I. Quimioterapia antituberculosa

A. Principios generales

1. Objetivos y problemas del tratamiento

Las infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis* o *M. atípicas: avium*, etc.) se consideran hoy incluidas en un grupo de enfermedades infecciosas reemergentes. En los últimos años se estima que la tuberculosis es prevalente en un tercio de la población mundial y que, a partir de este reservorio, se producen 10.000.000 de nuevos casos en el mundo cada año, siendo los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el grupo más afectado.

Los objetivos de la quimioterapia antituberculosa son dos: la eliminación rápida de los bacilos y la prevención de las recaídas. Con la quimioterapia preventiva se pretende impedir la infección de individuos en contacto íntimo con casos activos. Para conseguir estos objetivos, y teniendo en cuenta las características de los fármacos antituberculosos actualmente disponibles, se deben considerar dos principios fundamentales: el tratamiento requiere dos o más fármacos a los que los bacilos sean sensibles y debe mantenerse 3-6 meses una vez que el esputo se ha negativizado.

El tratamiento de la tuberculosis presenta tres problemas importantes: el elevado incumplimiento terapéutico ante la necesidad de mantener un tratamiento muy prolongado, que favorece la aparición de recaídas, el progresivo aumento de micobacterias multirresistentes, y el coste elevado de los tratamientos muy prolongados que resulta insoportable en países en vías de desarrollo, en los que el índice de infecciones es mayor. Esto ha impulsado el diseño de regímenes terapéuticos de duración más corta de la que clásicamente se consideraba óptima, con resultados no óptimos, pero sí esperanzadores (v. más adelante).

El desarrollo de resistencias es cada vez más frecuente y no solo está apareciendo frente a los dos fármacos de primera línea, isoniazida y rifampicina, con las llamadas cepas multirresistentes (MDR-TB), sino que surgen cepas de *M. tuberculosis* con multirresistencias (cepas XDR) que se definen como resistentes a isoniazida y rifampicina, más alguna fluorquinolona y, al menos, uno de los fármacos de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina). Casi un millón de nuevos casos anuales son causados por MDR-TB. Por último, en el caso de las micobacterias atípicas, especialmente *Mycobacterium scrofulaceum* y *Mycobacterium avium-intracellulare*, son menos sensibles a los diferentes fármacos, es más difícil su diagnóstico, progresan más rápidamente y asientan en localizaciones poco comunes, incluidas las meninges. La frecuente asociación entre sida y tuberculosis es causa de un incremento significativo de morbimortalidad y su tratamiento no está todavía perfectamente definido, puesto que, aunque existen fármacos activos para el tratamiento de ambas infecciones, las alteraciones en la actividad del sistema enzimático hepático CYP puede producir concentraciones subterapéuticas de antirretrovirales (v. interacciones).

2. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Los fármacos antituberculosos guardan entre sí muy poca relación, al menos aparente, en su estructura o en su mecanismo íntimo de acción, a lo que puede atribuirse la eficacia de la administración combinada. Se dividen, atendiendo a su valor terapéutico, en dos grandes grupos:

a) De primera línea; con un alto índice beneficio/riesgo, que deben ser empleados en primer lugar: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomicina.

b) De segunda línea; su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces en casos de toxicidad a los anteriores o resistencias: aminoglucósidos (kanamicina y amikacina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino), capreomicina, clofazimina, etionamida, ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, rifabutina y rifapentina.

El efecto farmacológico es bactericida sobre *M. tuberculosis* en fase de división. La frecuencia con que el bacilo se multiplica y la intensidad de su actividad metabólica varían en función de la concentración de oxígeno (el bacilo es aerobio) y del pH del medio en que se encuentra. En las cavidades pulmonares, donde la tensión de oxígeno es alta y el medio es neutro o alcalino, las condiciones son óptimas para la división del bacilo; en cambio, en el ambiente intracelular del macrófago, pobre en oxígeno y de pH ácido, la multiplicación es escasa; finalmente, en las lesiones caseosas cerradas, las condiciones son intermedias. También se conoce la elevada capacidad de persistencia de los bacilos en localizaciones no bien determinadas. De estos hechos se deduce que en un organismo existen poblaciones diferentes de bacilo que pueden presentar una sensibilidad diversa a los distintos fármacos antituberculosos.

La isoniazida y la rifampicina se comportan como buenos tuberculicidas en espacios extracelulares cavitarios, en los intracelulares de los macrófagos y en las lesiones caseosas. Sin embargo, la rifampicina y la pirazinamida son más activas que la isoniazida frente a los bacilos que se replican lenta o intermitentemente dentro de los macrófagos o en las lesiones caseosas cerradas; estos son, precisamente, los que provocan recaídas. La estreptomicina es bactericida exclusivamente con los bacilos de división rápida y localización extracelular. Por último, el etambutol no es bactericida,

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

sino bacteriostático; su principal utilidad se basa en la capacidad de retrasar la aparición de resistencias a los demás fármacos.

3. Resistencias a los fármacos

Las micobacterias desarrollan resistencias con facilidad, lo que se explica por la aparición de mutantes espontáneos. Hasta ahora no se han aislado plásmidos asociados a la resistencia. No es cierto, sin embargo, que las micobacterias muten a frecuencias más altas que otras bacterias; hay que buscar las causas de esta tendencia en las peculiaridades de la enfermedad y lo tedioso de los tratamientos que se extienden con frecuencia 1 año completo, con la consiguiente dificultad de seguimiento por los pacientes. El abandono prematuro del tratamiento puede originar la desaparición de los síntomas, pero sin alcanzar una esterilización completa, lo que favorece episodios de reactivación producidos por bacilos que han resistido al tratamiento inicial y entre los cuales puede haber un número importante de mutantes resistentes.

Cuando se habla de resistencia a antibióticos en tuberculosis se distingue entre *resistencia primaria*, la que se desarrolla en estirpes inicialmente sensibles a lo largo del tratamiento, y *resistencia adquirida*, aquella en que la infección está causada por un bacilo que ya era resistente al antibiótico. La resistencia primaria se debe a monoterapia, tratamientos inadecuados o incompletos, mientras que la adquirida resulta de la diseminación de bacilos resistentes. La incidencia de resistencias depende del área geográfica y se acepta que todavía no es muy alta. La resistencia a la isoniazida, que es la más frecuente, se estima en un 10%.

Las *cepas multirresistentes (MDR)* estudiadas resultan de la acumulación de varias mutaciones, que producen resistencia a un antibiótico individual cada una. Cuando una cepa MDR acumula, además, resistencia a dos o más fármacos secundarios, se habla de cepas extremadamente multirresistentes o XDR.

Para evitar la resistencia primaria se recomiendan los tratamientos combinados con varios fármacos que, además, deben seguirse estrictamente con la duración prescrita.

La resistencia adquirida se debe combatir también con medidas que eviten la diseminación de bacilos resistentes a partir de pacientes sin tratar o en el curso del tratamiento. Se trata de medidas de aislamiento de pacientes en fases activas de la enfermedad y medidas higiénicas. También es importante la pronta identificación de estirpes resistentes. Las *pruebas de susceptibilidad* con *M. tuberculosis* son muy lentas, debido a su velocidad de crecimiento, y se realizan después de haber aislado los bacilos del paciente. En algunas ocasiones, las cepas multirresistentes se han diseminado a partir de un solo paciente y pueden llegar a crear auténticas epidemias con graves implicaciones sanitarias, como ocurrió con el clon W originario de Nueva York y que se diseminó posteriormente a varios países. Estas cepas pueden identificarse con relativa facilidad gracias a técnicas de *epidemiología molecular*, que pueden hacerse más rápidamente que las pruebas de susceptibilidad y alertar sobre la existencia de un determinado clon de bacilos multirresistentes.

Las resistencias a los diferentes tuberculostáticos se producen por los mecanismos que se comentan a continuación.

a) *Isoniazida y etionamida.* La isoniazida no tiene actividad antibacteriana; los propios bacilos tuberculosos la transforman en el compuesto biológicamente activo. Esta transformación la lleva a cabo la catalasa-peroxidasa micobacteriana, producto del gen *katG*. La forma activa de la isoniazida actúa inhibiendo una enoilrreductasa (producto del gen *inhA*) que actúa sobre restos acilos de ácidos grasos largos (>20 C) unidos a la proteína transportadora de acilo. Este paso es esencial para la síntesis de los ácidos grasos que se hallan en los ácidos micólicos de las cubiertas de las micobacterias. El análisis de los mutantes resistentes a la isoniazida revela que existen tres tipos (los dos primeros representan más del 90% de los casos): mutantes en el gen *katG*, son mutantes con defecto en la catalasa-peroxidasa necesaria para la activación de la isoniazida a su forma activa; mutantes en el gen *inhA* que producen una enoil reductasa activada que no es inhibida por la forma activada de la isoniazida, y mutantes que producen una cantidad muy alta de enoil reductasa; aunque la enzima es normal y, por lo tanto, inhibida por la isoniazida, al haber una cantidad alta se permite una síntesis normal de lípidos, incluso si hay isoniazida. La etionamida es un análogo de la isoniazida, por lo que actúa de de forma similar. Los mutantes *katG* no producen resistencia a la etionamida, lo que indica que los mecanismos de activación de los dos fármacos son diferentes. Sin embargo, los mutantes *inhA* son simultáneamente resistentes a la isoniazida y la etionamida. La activación de la etionamida en *M. tuberculosis* tiene lugar por la acción de una monooxigenasa producto de un gen denominado *etaA*. Mutaciones en este gen producen resistencia a la etionamida.

b) *Rifampicina.* La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina se localizan en el gen *rpoB*, que codifica para la subunidad β de la ARN-polimerasa. Como sucede con otros antibióticos, todas las mutaciones identificadas se localizan en una región muy pequeña del gen, lo que posibilita la identificación directa de la mutación por secuenciación directa del ADN, como alternativa a otras pruebas microbiológicas de susceptibilidad. Los derivados de la rifampicina, como la rifabutina y la rifapentina, comparten el modo de acción, por lo que los mutantes en *rpoB* confieren resistencia a todos los antibióticos del grupo.

c) *Estreptomicina.* El mecanismo más frecuente de resistencia a la estreptomicina en otras bacterias es la producción de enzimas inactivantes de aminoglucósidos (v. cap. 62). Aunque enzimas de este grupo se encuentran en los genomas de muchas micobacterias, no se ha descrito que produzcan resistencia, aunque estas se relacionen con el gen *rpsL* que codifica para la proteína S12 de la subunidad pequeña del ribosoma, y el gen *rrs*, que codifica el ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 16S. Aunque no se ha determinado el efecto estructural de estas mutaciones en *M. tuberculosis*, se supone que su efecto es paralelo al que producen en *E. coli*. En esta bacteria, la proteína S12 y el ARNr 16S interaccionan en la subunidad pequeña del ribosoma y constituyen el sitio de unión de la estreptomicina. El efecto de las mutaciones es una alteración de la estructura ribosómica que impide la unión efectiva de la estreptomicina. Estas mutaciones descritas limitan la resistencia a estreptomicina, que no es cruzada a otros aminoglucósidos, por lo que la kanamicina o amikacina podrían usarse en estos casos.

d) *Etambutol* [EMB; (S, S)-2,2'-(etilendiimino)di-1-butanol] es un inhibidor de la biosíntesis del arabinogalactano, presente en las paredes de las micobacterias, que posiblemente actúa inhibiendo las arabinosil transferasas que lo sintetizan. La resistencia a etambutol suele estar asociada con mutaciones bien localizadas en los genes *embABC* que codifican arabinosil transferasas, y *embB* es el más frecuentemente afectado. Una cuarta parte de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a etambutol estudiadas presentan los genes *embABC* normales, lo que indica que existen otros mecanismos para adquirir la resistencia.

e) *Pirazinamida.* Debe ser convertida a ácido pirazinoico (POA). La reacción es catalizada por una enzima de la micobacteria denominada pirazinamidasa, producto del gen *pncA*. Como ocurre en otros casos, muchos de los mutantes resistentes a la pirazinamida llevan mutaciones en el gen *pncA*. En otros casos, la resistencia se consigue por bloqueo del transporte del profármaco al interior bacteriano o por una expulsión activa del POA. *M. tuberculosis* es especialmente sensible a la pirazinamida, mientras que otras especies de micobacterias no tuberculosas suelen ser resistentes. En esos casos, la resistencia se debe a un sistema muy activo de expulsión del ácido pirazinoico. En *M. tuberculosis*, el sistema de expulsión o salida no funciona. Por otra parte, un pH ácido contribuye a la acumulación de POA en el interior de la micobacteria y a la actividad de la pirazinamida.

Resistencia intrínseca. Algunos grupos de antibióticos eficaces contra bacterias (p. ej., β-lactámicos, tetraciclinas) no son eficaces contra las micobacterias, lo que se ha atribuido a que la impermeabilidad de la pared de micobacterias para estos compuestos impide alcanzar concentraciones intrabacterianas eficaces. La localización intracelular de las micobacterias

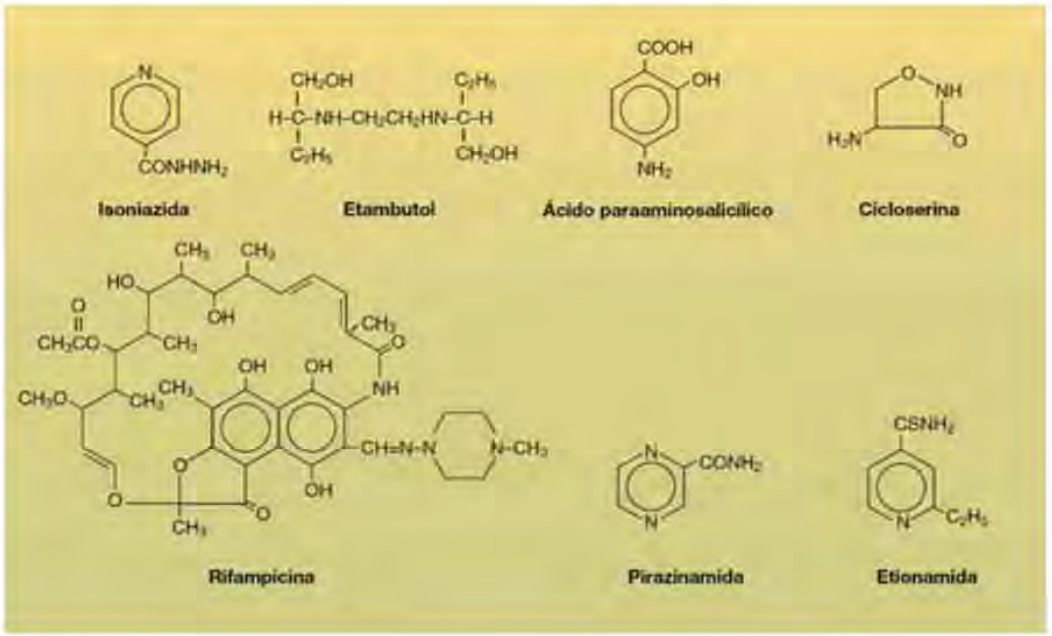


Figura 66-1 Estructura de los fármacos antituberculosos.

en los macrófagos alveolares contribuye también a este efecto. Se van conociendo otras razones que contribuyen a crear cierto nivel de resistencia intrínseca a antibióticos en micobacterias. El análisis del genoma de *M. tuberculosis* ha mostrado la presencia de al menos 20 sistemas de transporte con características de bombas de salida, conocida causa de resistencia múltiple a antibióticos en otras bacterias. Las especificidades combinadas de estos sistemas cubren un amplio abanico de compuestos antituberculosos. En general, parece que los niveles de expresión fisiológicos de estos sistemas no son suficientes como para producir resistencia. Sin embargo, la presencia de estos sistemas es preocupante en términos de resistencia por: *a)* la posibilidad de tener mutantes naturales que sobreexpresen las bombas de salida en grado suficiente como para producir resistencia; *b)* la baja especificidad de estas bombas pudiera conducir a una situación de multirresistencia a través de un *locus* genético único; y *c)* las bombas de salida podrían proporcionar una resistencia de bajo nivel, que, si bien no es suficiente para crear resistencia clínica, crea el terreno apropiado para la aparición de mutantes con mecanismos específicos de resistencia.

B. Fármacos de primera línea

1. Isoniazida

Es la hidrazida del ácido isonicotínico (fig. 66-1), descubierta tras la observación de que la nicotinamida poseía actividad tuberculostática.

Tiene actividad específica frente a las micobacterias tuberculosas: es altamente eficaz frente a *M. tuberculosis* (concentración mínima inhibidora [CMI]: 0,025-0,5 μg/mL) y *M. bovis;* de las micobacterias atípicas, la más sensible es *M. kansasii.* Se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo. Continúa siendo el mejor compuesto antimicobacteriano, analizado de manera individual, por su índice eficacia/riesgo, bajo coste, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes; por ello constituye la base de los diversos regímenes de administración.

Sin embargo, y por la frecuencia con que pueden aparecer *resistencias* a la isoniazida, nunca se administra sola, salvo en las pautas profilácticas que se mencionan más adelante (v. apartado I, D). La base de la resistencia se ha explicado en el apartado I, A, 3.

La isoniazida afecta a numerosas funciones biológicas del bacilo, pero su acción primaria es inhibir la síntesis de los *ácidos micólicos,* componentes lipídicos específicos de las membranas de las micobacterias. La primera acción que se observa es su capacidad para interferir en el bacilo el alargamiento de un ácido graso de 26 carbonos, con lo que inhibe la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, que son los precursores de los ácidos micólicos de la membrana. La desestructuración de la membrana implica la incapacidad del bacilo para crecer y dividirse, y la pérdida de viabilidad. El tiempo de contacto de la isoniazida con el bacilo es importante: a mayor tiempo, mayor inhibición, que puede hacerse irreversible.

1.1. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral (biodisponibilidad hasta del 90%), pero puede haber un fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de 1-2 h. De forma excepcional y en casos críticos, se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquidos ascítico y pleural; en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración es el 20% de la plasmática, pero en caso de afectación meníngea, la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.

La isoniazida es metabolizada casi totalmente en el hígado, mediante acetilación e hidroxilación. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la $t_{1/2}$ del fármaco (v. cap. 8); en los acetiladores rápidos, la $t_{1/2}$ es de 80 min, mientras que en los lentos es de unas 3 h. En la práctica esto no repercute en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, porque la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el intervalo terapéutico (4 mg/kg alcanza niveles de 0,8 mg/L en los acetiladores lentos, y 0,2-0,4 mg/L en los rápidos). Solo en los inactivadores lentos, con insuficiencia renal asociada, puede haber acumulación con mayor incidencia de reacciones tóxicas. Pasa a la leche en el 20%.

1.2. Reacciones adversas e interacciones

Considerado un fármaco poco tóxico, esto ha contribuido a su posición en la terapéutica antituberculosa, aunque deben vigilarse con especial cuidado los signos de alteración hepática y neurológica.

Entre las 4 y las 8 semanas de tratamiento puede aparecer hepatitis y necrosis. La incidencia de la hepatitis aumenta con la edad: en menores de 25 años es del 1%, y puede llegar al 2,5% después de los 50 años. La incidencia también aumenta en pacientes alcohólicos o en los que toman asociadamente otros fármacos hepatotóxicos, como la rifampicina y la pirazinamida. El hecho de que aumenten las transaminasas (al comienzo del tratamiento en más de un 10% de pacientes) no significa que se vaya a desarrollar una hepatitis; suelen descender espontáneamente sin suspender el tratamiento; solo hay que plantearse si aumentan más de cinco veces sobre el valor normal. Lógicamente, el riesgo aumenta en pacientes con insuficiencia hepática.

Las alteraciones neurológicas pueden ser periféricas o centrales; guardan relación con la depleción de piridoxina, por lo que se aconseja asociar esta vitamina de manera sistemática. La isoniazida se combina con el piridoxal y su fosfato, e inhibe su capacidad de actuar como coenzima. Produce neuritis periférica, neuritis óptica con atrofia, espasmos musculares, convulsiones, ataxia, mareo, parestesias, encefalopatía tóxica y alteraciones mentales de diverso tipo, incluidas las de carácter psicótico. A pesar de ello, no está contraindicada en pacientes epilépticos y psiquiátricos, pero la isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, por lo que aumenta sus concentraciones plasmáticas. Otras reacciones son: erupciones, fiebre, trastornos hematológicos (agranulocitosis, eosinofilia y anemia), vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas. Se han descrito síndromes tipo lupus de carácter reversible.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en el tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis, en todas sus formas. Su aplicación y dosis se exponen en el apartado I, D.

2. Rifampicina

Es un derivado semisintético de un antibiótico complejo macrocíclico, la rifampicina B, obtenida de *Streptomyces mediterranei* (v. fig. 66-1).

De amplio espectro, inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es bactericida contra formas intracelulares y extracelulares de *M. tuberculosis, M. bovis* y casi todas las cepas de *M. kansasii*, y sobre cepas de micobacterias atípicas (tipo II o escotocromógenas: *M. scrofulaceum*; tipo III o no fotocromógenas: *M. avium-intracellulare*). Es activa también sobre diversas cepas de *Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Legionella, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus* y *Klebsiella* (tabla 66-1).

La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de bacilos y bacterias, inhibe su actividad y suprime la iniciación de las cadenas de ARN. Esta acción no se lleva a cabo en la ARN-polimerasa del núcleo de células eucariotas y solo a grandes concentraciones en la polimerasa mitocondrial. Desaparecen los ribosomas de los bacilos.

Aparece resistencia con rapidez *in vitro* e *in vivo* tanto en micobacterias como en otras bacterias *(Neisseria meningitidis)*, en particular si se administra sola, pero se demora considerablemente cuando se administra asociada a isoniazida, etambutol, estreptomicina u otros antimicobacterianos. La resistencia se debe a modificaciones en la ARN-polimerasa que impiden la fijación del antibiótico (v. apartado I, A, 3).

2.1. Características farmacocinéticas

Biodisponibilidad oral superior al 90%; dosis de 600 mg proporcionan un nivel máximo de 7-8 mg/L, pero la administración repetida induce la enzima desacetilante hepática e incrementa el aclaramiento biliar. El alimento interfiere en la velocidad y la intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales, atraviesa la placenta y la BHE; aunque la concentración en el LCR es mínima, si existe inflamación llega a ser el 50% de la plasmática. Sufre desacetilación en el hígado y se transforma en 2,5-O-desacetilrifampicina, también activa, eliminándose en gran parte por la bilis; hasta el 50% de la forma original lo hace por el riñón y la bilis, alcanzándose concentraciones terapéuticas en estos líquidos. En el intestino presenta circulación enterohepática.

Tabla 66-1 Actividad antibacteriana de la rifampicina

Especie bacteriana	CMI *in vitro* (μg/mL)
M. tuberculosis	0,005-02
M. kansasii	0,25-1
M. marinum	0,25-1
M. scrofulaceum	4-16
M. avium-intracellulare	4-16
M. leprae	0,3[a]
Staphylococcus aureus	0,0003-0,012
Neisseria meningitidis	0,1-0,8
Haemophilus influenzae	0,1-0,8

CMI: concentración mínima inhibidora.
[a] Obtenida en ratón *in vivo*.

Debido al proceso de autoinducción enzimática que produce vía CYP450, durante el tratamiento aumenta su aclaramiento descendiendo su $t_{1/2}$ de eliminación de 2-5 h a menos de 2 h a las 2 semanas. La probenecida reduce su excreción al bloquear la captación hepática. La isoniazida incrementa la semivida de la rifampicina en los acetiladores lentos al interferir en su metabolismo. A su vez, la rifampicina, por su efecto inductor enzimático, acelera el metabolismo de muchos otros fármacos.

2.2. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de los pacientes toleran bien la rifampicina, que puede producir inicialmente algunas molestias digestivas, erupción cutánea, algias musculares y articulares, y calambres en las extremidades, pero la reacción más frecuente e importante es de carácter hepático. En las primeras semanas puede aparecer ictericia asintomática de tipo colestásico, que, al parecer, se debe a fenómenos de competencia entre la captación de bilirrubina y el fármaco en la célula hepática; se resuelve en pocos días. Independientemente, pueden aparecer signos de disfunción hepática, con aumento de la SGPT, más tempranos que con la isoniazida; esta disfunción es más frecuente en alcohólicos, en pacientes hepáticos, en quienes reciben isoniazida simultáneamente y en niños. La lesión celular es más difusa que en el caso de la hepatitis por isoniazida y con menos grado de inflamación periportal.

Los síntomas de tipo neurológico son: fatiga, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, desorientación, falta de concentración y parestesias.

Ocasionalmente aparece una reacción de tipo inmunológico, más frecuente si la administración es intermitente. Consiste en un síndrome de carácter gripal con disnea, a veces púrpura con

Tabla 66-2 Dosificación habitual de los principales fármacos antituberculosos

Régimen	Dosis en mg/kg (máxima cada 24 h)					
	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol	Estreptomicina	Rifabutina
a) Cada 24 h						
Adultos	5 (300)	10 (600)	15-30 (2.000)	15-25	15 (1.000)	5 (300)
Niños	10-20 (300)	10-20 (600)	15-30 (2.000)	15-25	20-40 (1.000)	10-20 (300)
b) Dos veces por semana						
Adultos	15 (900)	10 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	5 (300)
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	10-20 (300)
c) Tres veces por semana						
Adultos	15 (900)	19 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—

trombocitopenia y leucocitopenia; rara vez pueden aparecer hemólisis con hematuria y hemoglobinuria e insuficiencia renal. En estos casos se debe reducir la dosis y/o suspender la rifampicina.

Debe indicarse a los pacientes que la orina, las heces, la saliva, el sudor, el semen y las lágrimas pueden teñirse de rojo o naranja.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones de interés clínico: *a)* por aumentar el metabolismo, disminuye los niveles de corticoesteroides, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metadona, digoxina, quinidina, bloqueantes β (propranolol, metoprolol), antifúngicos imidazólicos, teofilina, antirretrovirales (nevirapina, inhibidores de la proteasa), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus); y *b)* algunos fármacos pueden aumentar los niveles de la rifampicina: fluconazol, cotrimoxazol, atovacuona, claritromicina, delavirdina, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o los inhibidores de la proteasa; aunque puede ocurrir, como en el caso de los antirretrovirales, y especialmente los inhibidores de la proteasa, el efecto contrario (disminución de los niveles de estos), por lo que es necesario vigilar tanto la respuesta clínica como la posible aparición de efectos adversos dependientes de la concentración (v. caps. 10 y 69).

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en la tuberculosis, en infecciones por ciertas micobacterias atípicas y en la lepra (v. apartados I, D; II, 2, y III, 5; y tabla 66-2). Asociada a vancomicina, se utiliza en infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina y en infecciones por *Legionella*, asociada a macrólidos.

2.4. Otros derivados

Rifabutina. Derivado de la rifampicina S con actividad similar sobre *M. tuberculosis*, pero mayor sobre *M. avium complex* y *M. fortuitum*. Se caracteriza por poseer gran afinidad por los tejidos, donde alcanza concentraciones 5-10 veces superiores que en el plasma, donde las concentraciones son inferiores que las obtenidas tras la misma dosis de rifampicina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es más prolongada (32-67 h) y es metabolizada en el hígado por enzimas CYP3A con una capacidad inductora menor (50%) que la de la rifampicina. Esto puede originar interacciones bidireccionales con macrólidos e inhibidores de la proteasa. Habitualmente se recomienda reducir la dosis de rifabutina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, porque este fármaco es de elección en el tratamiento de infecciones por micobacterias en el sida. La dosis para adultos es de 300 mg/24 h por vía oral. Su administración se ha asociado con uveítis, depósitos corneales, neutrocitopenia, artralgias y decoloración cutánea, efectos adversos que aparecen más frecuentemente con dosis altas del antibiótico. Su uso se recomienda en caso de falta de respuesta al tratamiento con rifampicina, aunque no se pueden descartar las resistencias cruzadas.

Rifapentina. Es un derivado de este grupo cuya absorción es mucho más lenta (t_{max} de 5-6 h frente a 1,5-2 h de rifampicina y 2,5-4 h de rifabutina), pero en presencia de alimentos aumenta el área bajo la curva (AUC) un 40-50%, lo que la diferencia claramente de la rifampicina. La potencia inductora de la rifapentina sobre enzimas hepáticas es mayor que la de la rifabutina, pero menor que la de rifampicina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 14-18 h, 5 veces mayor que la rifampicina. Posee mayor potencia sobre *M. tuberculosis* que la rifampicina (CMI 1-2 veces menor) con efecto dependiente de la concentración. La FDA ha aprobado su uso (600 mg, dos veces/semana) en la tuberculosis pulmonar. Es un fármaco bien tolerado, pero deben ampliarse los datos clínicos.

Rifaximina. Por pertenecer al grupo de las rifamicinas, se incluye en este capítulo, pero carece de actividad sobre micobacterias. Su actividad es mayor sobre bacterias grampositivas, con cierta actividad sobre enterobacterias, *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori*, así como *bacteroides*, *peptococcus* y *peptoestreptococcus*. Este espectro y su prácticamente nula absorción oral hacen que pueda ser útil en el tratamiento de infecciones intestinales, en sobreinfecciones bacterianas postantibioterapia, en profilaxis de cirugía digestiva y en la erradicación de micobacterias de localización intestinal. En ensayos clínicos, el antibiótico ha resultado eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática y de la diverticulitis.

3. Etambutol

Es un fármaco sintético (v. fig. 66-1) que actúa exclusivamente sobre las micobacterias en fase de crecimiento: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, la mayoría de las cepas de *M. kansasii* y algunas atípicas

del grupo III (no fotocromógenas). Su acción es bacteriostática, incluso sobre cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina. De mecanismo no bien definido, a la concentración de 1 µg/mL inhibe la síntesis de ARN u otro material intracelular. La resistencia al etambutol se produce lentamente y su incorporación al tratamiento tiene el gran valor de demorar la aparición de resistencias a otros tuberculicidas.

3.1. Características farmacocinéticas

Biodisponibilidad oral de un 80% y $t_{máx}$ de 2-4 h; tras 25 mg/kg, su concentración plasmática es de 5 mg/L. Se fija a proteínas en el 40% con buena distribución tisular, que incluye el LCR. La eliminación es principalmente renal, en su mayor parte sin metabolizar; la $t_{1/2}$ es de 3 a 4 h.

3.2. Reacciones adversas

A las dosis recomendadas es poco tóxico, aunque provoca algunas reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, artralgia, erupciones cutáneas y prurito, molestias gastrointestinales, cefalea, mareo, desorientación y alucinaciones. Dosis >15 mg/kg pueden provocar neuritis retrobulbar con reducción de la agudeza y del campo visual, alteración de la percepción de colores y escotomas; se recomienda una exploración visual antes de iniciar el tratamiento y prevenir a los pacientes para que informen de cualquier alteración de la visión, ya que la alteración (dependiente de la dosis) suele ser reversible. Puede producir hiperuricemia por competir con la secreción tubular de ácido úrico.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

Tratamiento de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, de forma asociada. Su eficacia es grande en casos de recaídas y si existe resistencia a la isoniazida y la rifampicina (v. apartado I, D, y tabla 66-2).

4. Estreptomicina

Es un aminoglucósido cuya estructura, espectro y propiedades se exponen en el capítulo 62. Fue el primer tuberculostático que redujo la mortalidad de la tuberculosis. *In vitro* es bactericida frente a *M. tuberculosis* a concentraciones entre 0,4 y 10 mg/L, pero *in vivo* su acción es solo bacteriostática y actúa exclusivamente sobre los bacilos de localización intracelular. Desarrolla resistencia con gran rapidez cuando se administra como fármaco único, porque la proporción de bacilos primariamente resistentes es alta (1 de cada 10^6), localizados en las lesiones pulmonares cavitarias. Es frecuente que un paciente que muestra resistencia primaria a la isoniazida también la presente a la estreptomicina.

Su eficacia en los primeros meses de tratamiento está ampliamente confirmada, en asociación con otros fármacos antituberculosos. Sus formas de aplicación en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias se detallan en los apartados I, D, y II.

5. Pirazinamida

Análogo de la nicotinamida (v. fig. 66-1), muestra actividad tuberculicida solo en medios ácidos, de ahí que su eficacia sea máxima frente a los bacilos de localización intracelular (macrófagos), a concentración de 12,5 mg/L. Actualmente se considerada de primera línea en los tratamientos de duración corta, asociado a la isoniazida y la rifampicina. Utilizada como fármaco único, se desarrollan resistencias con rapidez relacionadas con mutaciones en el gen que codifica la pirazinamidasa (v. apartado I, 3).

5.1. Características farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 2 h (45 mg/L con dosis de 1 g). Tiene buena distribución tisular y alcanza concentraciones suficientes en el LCR. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos, fundamentalmente el ácido pirazinoico, son excretados por la orina. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 12 h.

5.2. Reacciones adversas

La más frecuente es digestiva (náuseas, vómitos); la hepatotoxicidad, dependiente de la dosis, aparece en un 15%; asociada a isoniazida, la incidencia puede ser mayor, pero en dosis habituales (20-35 mg/kg/día), la incidencia se reduce, sobre todo si la administración no supera los 2 meses. En cualquier caso, es necesario vigilar la función hepática.

Puede producir hiperuricemia, por inhibir la secreción de ácido úrico, nefritis intersticial, rabdomiólisis, erupción cutánea y fotosensibilidad.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

Véanse pautas de tratamiento en los apartados I, D, y II, y en la tabla 66-2.

C. Fármacos de segunda línea

1. Quinolonas

El creciente aumento de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos de primera línea promovió el mayor uso de estos derivados en el tratamiento de la tuberculosis por bacterias multirresistentes. Actúan, como en otras especies bacterianas, inhibiendo la ADN girasa. Han mostrado mayor utilidad el ciprofloxacino, el ofloxacino, moxifloxacino y el levofloxacino, administrados en asociación con otros antituberculosos (tabla 66-3; v. cap. 65).

2. Etionamida

Tioamida del ácido isonicotínico (v. fig. 66-1), presenta actividad bacteriostática en concentración de 0,6-2,5 mg/L frente a *M. tuberculosis*, y en concentración de 10 mg/L frente a micobacterias fotocromógenas. Su utilidad en la clínica humana está limitada por sus frecuentes reacciones adversas.

Tiene buena absorción oral, se distribuye ampliamente por todo el organismo y atraviesa la BHE alcanzando concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y su $t_{1/2}$ plasmática permite administrarla cada 12 h.

Produce con gran frecuencia molestias digestivas, con irritación gastrointestinal, náuseas, pirosis, vómitos y anorexia. Ello obliga a reducir la dosis a la mitad en el 50% de los pacientes, con la consiguiente reducción en la eficacia. Causa también alteraciones neurológicas (desde neuropatías periféricas hasta alteraciones psiquiátricas). Provoca hepatotoxicidad en el 5% de los pacientes y en ocasiones puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

Aplicación clínica: véanse el apartado I, D, y la tabla 66-3.

3. Cicloserina

Antibiótico análogo a la D-serina. *In vitro* tiene actividad bacteriostática frente a *M. tuberculosis* a concentraciones de 5-20 mg/L. Su acción se debe a la capacidad de competir con la D-serina en la síntesis de la pared bacteriana.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 3-4 h, alcanzando concentraciones de 50 mg/L. Se distribuye por todos los tejidos y atraviesa bien la BHE. Un 30% es metabolizado y el resto es

Tabla 66-3 Dosificación de fármacos antituberculosos de segunda línea

Fármaco	Dosis/24 h	Vía	Dosis/semana
Cicloserina	500-700 mg	Oral	5
Ciprofloxacino	750 mg	Oral	5
Etionamida	500-750 mg	Oral	5
Kanamicina/ capreomicina	15 mg/kg	i.m./i.v.	3-5
Levofloxacino	750 mg	Oral	5
Ofloxacino	600-800 mg	Oral	5

i.m.: vía intramuscular; i.v. vía intravenosa.

excretado por la orina, donde alcanza concentraciones elevadas; su uso debe controlarse en insuficiencia renal. Las reacciones adversas principales son neurológicas, con temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas y ausencias; las psiquiátricas comprenden somnolencia, aturdimiento, confusión, nerviosismo, irritabilidad, reacciones psicóticas, depresivas y paranoides; los episodios psicóticos ocurren en el 10% de los pacientes. Está contraindicada en epilépticos. La mayor parte de estas reacciones se pueden evitar si se controlan las concentraciones plasmáticas.

Su utilización se señala en los apartados I, D, y II. La dosis inicial es de 250 mg/12 h, pudiendo aumentarse a 500-1.000 mg/día repartidos en dos dosis;

4. Capreomicina

Es un antibiótico polipeptídico producido por *Streptomyces capreolus*. Las cepas de *M. tuberculosis* son susceptibles a concentraciones de 1-50 mg/L (en general, 10 mg/L). Las concentraciones máximas plasmáticas son de unos 30 mg/L. Su uso queda reservado para cepas resistentes. Se administra por vía parenteral (v. tabla 66-3). Puede producir acúfenos, pérdida de audición, proteinuria, cilindruria y retención de nitrógeno y eosinofilia. No se debe administrar junto con viomicina o estreptomicina, porque sus toxicidades se suman.

5. Ácido paraaminosalicílico (PAS)

Derivado del ácido salicílico y análogo del ácido paraaminobenzoico (v. fig. 66-1) que se emplea como sal sódica o cálcica. Su efecto es bacteriostático débil, exclusivamente frente a *M. tuberculosis*, en concentraciones de 1 mg/L. Administrado solo es de escasa utilidad, pero, en asociación con la isoniazida y la estreptomicina, retrasa la aparición de resistencias. La necesidad de que las dosis sean altas y la frecuencia de molestias que origina, contribuyeron a su sustitución por el etambutol; sin embargo, por su bajo coste continúa utilizándose en países en desarrollo.

El mecanismo de acción es similar al de las sulfamidas (v. cap. 65, apartado I). Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1,5-2 h, y se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos orgánicos, aunque apenas atraviesa la BHE. Se metaboliza en el 50% por acetilación, siendo excretados rápidamente por la orina tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar; la semivida es de alrededor de 1 h, aumentando algo en caso de insuficiencia renal. La probenecida retrasa la excreción del compuesto.

Son frecuentes las reacciones adversas, en general leves. Aparecen molestias gastrointestinales muy diversas y cuadros de hipersensibilidad con manifestaciones variadas (fiebre, malestar, dermatitis, agranulocitosis, etc.).

Véase la aplicación clínica, en el apartado I, D, y la tabla 66-2. Su uso queda relegado a situaciones de recaídas que exigen nuevos tratamientos y a las resistencias primarias.

6. Aminoglucósidos

La **amikacina** es el antibiótico aminoglucósido más activo frente al *M. tuberculosis* y otras micobacterias (v. apartado II). Su farmacocinética y propiedades se analizan en el capítulo 62.

La **kanamicina** es menos activa, pero más barata que la amikacina. Es útil en casos de recaídas.

7. Fármacos de reciente introducción y en desarrollo

La alta incidencia de tuberculosis y el hecho de haber sido declarada de emergencia global por la OMS han aumentado el interés por desarrollar nuevos antituberculosos y valorar la posible actividad antituberculosa de antibióticos existentes y autorizados para otros usos. Este grupo comienza a denominarse de tercera línea.

Bedaquilina (diarilquinolina). Es el primer fármaco aprobado por la FDA en los últimos 40 años (aunque por procedimiento acelerado) para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en mayores de 18 años. Inhibe la 5'trifosfato (ATP) sintetasa, enzima esencial en la generación de energía en *M. tuberculosis*. A pesar de sus ventajas farmacocinéticas y eficacia terapéutica, demostrada en la rápida conversión del esputo, sus graves efectos adversos cardiovasculares (prolongación del QT) podrían haber sido causa de muerte en pacientes en un ensayo clínico en fase II (el 12,7% del grupo tratado frente al 2,5% del grupo placebo), aunque no puede descartarse el grado de influencia de la propia enfermedad tuberculosa. La FDA ha obligado a insertar una advertencia sobre estos hechos en la información del producto. Su aprobación definitiva está pendiente de datos más concluyentes.

Linezolid. Tiene actividad demostrada sobre *M. tuberculosis* a concentraciones <1g/mL *in vitro* (v. cap. 63). Es necesaria experiencia clínica suficiente para que esta indicación sea aprobada.

Clofazimina. Posee actividad *in vitro* sobre micobacterias atípicas (*M. chelonae, abscessus y avium-intracellulare*), pero son necesarios datos clínicos suficientes. Se describe en el apartado II de este capítulo.

Otros fármacos. Están en diversas fases de estudio derivados nitroimidazoles (PA824-Sutezolid; OPC-67683 o Delamanid), pirroles, etilendiaminas, otras oxazolidinonas, benzotiazinonas y oxadiazoles. Van especialmente orientados a acortar el tratamiento y con actividad en infecciones MDR o XDR-TB.

D. Pautas de la quimioterapia antituberculosa

1. Tratamiento curativo

La pauta actual más extendida para el tratamiento de la tuberculosis, conocida como DOTS *(Directly Observed Treatment Short)*, consiste en: *a) fase inicial* de 2 meses en la que se administran diariamente isoniazida (I) (5 mg/kg, máx. 300 mg/día), rifampicina (R) (10 mg/kg, máx. 600 mg/día) y pirazinamida (P) (25 mg/kg, máx. 2 g/día). En pacientes VIH+ o emigrantes procedentes de áreas con elevada incidencia de resistencia a la isoniazida, se incluye en esta primera fase etambutol (E) (25 mg/kg). Algunas pautas incluyen el etambutol para todos los pacientes, y *b) fase de continuación* de 4 meses, normalmente con I y R o de 7 meses en pacientes VIH+ (6-9 meses duración total del tratamiento). La OMS recomienda el seguimiento estricto del tratamiento, así como la evaluación microbiológica

de los pacientes cuando sea posible. Las tuberculosis MDR o XDR, definidas anteriormente, exigen tratamientos diferentes que incluyan antituberculosos de segunda y tercera línea.

2. Tratamiento de recaídas

Si inicialmente el paciente recibió I + E, o I + E + ES (estreptomicina), y se ha vuelto resistente a la I, esta se sustituirá por R. Cuando se sospechen resistencias, se debe añadir a los previamente usados una combinación de 2-3 fármacos, que incluya al menos uno no usado de acción débil (etambutol, etionamida, PAS o cicloserina), en espera de datos sobre susceptibilidad. La asociación P + ES suele ser excelente, y puede ser sustituida la ES por capreomicina. En infecciones resistentes a los cuatro grandes se utilizarán tres o cuatro de segunda línea junto con dosis altas de I (15 mg/kg).

3. Terapia preventiva

Se deben considerar dos casos: *a)* prevención de la infección en un individuo con Mantoux negativo en contacto íntimo con el caso activo, y *b)* prevención de la infección en un individuo ya infectado, pero que no muestra actividad (Mantoux claramente positivo, sin que se aprecien signos radiológicos de actividad; la infección es subclínica). En el primer caso, se habla de quimioprofilaxis verdadera, mientras que en el segundo se trata de quimioprofilaxis en una infección subclínica.

La profilaxis se realiza con un solo fármaco: I o R; normalmente I en dosis en adultos de 4-5 mg/kg/día o 300 mg/día más piridoxina (15-50 mg/día); en niños, 10 mg/kg/día. Se repite el Mantoux a los 3 meses; si es negativo y ya no hay contacto con el paciente, se suspende la medicación; si es positivo o se mantiene el contacto, se continúa el tratamiento durante 12 meses. Si la isoniazida no se tolera o está contraindicada, se sustituye por rifampicina, 600 mg/día.

4. Tuberculosis extrapulmonares

En la *meningitis tuberculosa,* la isoniazida alcanza concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas en dosis de 15 mg/kg/día y algo mayores en niños. Tras valorar la evolución, si es favorable se reduce a las dosis habituales. La rifampicina debe asociarse a las dosis habituales. Si hay sospecha de resistencias, tanto etambutol como pirazinamida y etionamida alcanzan buenas concentraciones en el LCR, no así los aminoglucósidos. Se recomienda la asociación de corticoesteroides (dexametasona).

En la *pericarditis tuberculosa,* el tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar; puede ser necesario añadir corticoides y debe valorarse la necesidad de la pericardiectomía.

En la *tuberculosis ósea* se utilizan los regímenes asociados que contengan isoniazida como base o rifampicina.

En la *tuberculosis renal* se emplean las asociaciones de fármacos múltiples, con el régimen isoniazida-rifampicina como base; la duración puede ser de 9 meses, aunque otros autores prefieren prolongarla a 2 años.

II. Infecciones por micobacterias no tuberculosas

1. Fármacos utilizables

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) constituyen un grupo heterogéneo de especies de crecimiento lento y otras de crecimiento rápido, lo que determina el tipo y duración del tratamiento. En la tabla 66-4 se expone la clasificación más aceptada de las MNT y su sensibilidad a los fármacos que, *in vitro,* mostraron sensibilidad a las concentraciones terapéuticas alcanzables en clínica. Algunas especies son susceptibles a los fármacos que se emplean en la tuberculosis: rifampicina, isoniazida, aminoglucósidos, etambutol y otros tuberculostáticos menores. En cambio, otras responden a antibióticos propios de infecciones piógenas, como eritromicina o algunas cefalosporinas. Las infecciones por MNT han cobrado actualidad por su implicación en la patología infecciosa de los pacientes inmunodeprimidos, especialmente *M. avium-intracellulare* y *M. scrofulaceum.*

La **rifampicina** (v. tabla 66-1) presenta buena actividad sobre *M. kansasii* y *M. marinum,* algo menor frente a *M. scrofulaceum, M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans,* y es en general ineficaz frente a *M. fortuitum.* No debe emplearse sola. porque se desarrollan resistencias con facilidad.

La **isoniazida** inhibe el 40% de las cepas de *M. kansasii* a la concentración de 1-5 μg/mL y solo el 10-30% de *M. intracellulare.* Debido a su limitada susceptibilidad, se emplean dosis altas de 10-15 mg/kg/día, lo que incrementa el riesgo de toxicidad.

Tabla 66-4 Susceptibilidad *in vitro* de micobacterias atípicas a diversos fármacos antiinfecciosos

Fotocromógenos I	*M. kansasii*	Claritromicina (4), rifampicina (4), estreptomicina (4), etionamida (4), amikacina (3), cicloserina (3), etambutol (3) e isoniazida (2)
	M. marinum	Rifampicina (4), amikacina (4), etambutol (4), claritromicina (4), kanamicina (4), minociclina (3) y doxiciclina (3)
Escotocromógenos II	*M. scrofulaceum*	Amikacina (4), eritromicina (4), estreptomicina (4), rifampicina (3), etionamida (2) e isoniazida (1)
No cromógenos III	*M. avium-intracellulare*	Claritromicina (4), rifabutina (4), clofazimina (3), etionamida (2), rifampicina (2), estreptomicina (2), amikacina (2), cicloserina (2) y etambutol (1)
Crecimiento rápido IV	*M. fortuitum*	Cefoxitina (4), cefmetazol (4), imipenem-cilastatina (4), amikacina (4), ciprofloxacino u ofloxacino (4), minociclina (4), o doxiciclina (2), cotrimoxazol (4) y claritromicina (3)
	M. chelonae	Claritromicina (4), azitromicina (4), amikacina (3), kanamicina (3), imipenem (2) y doxiciclina (1)
	M. chelonae (abscessus)	Claritromicina (4), amikacina (3), cefoxitina (3) e imipenem (3)
Otras	*M. ulcerans*	Rifampicina (4), estreptomicina (4) y clofazimina (2)

Porcentaje de cepas que mostraron sensibilidad a los fármacos, a concentraciones alcanzables en terapéutica: 4: 81-100%; 3: 61-80%; 2: 41-60%; 1: 21-40%. Tomado de Alford, 1995.

Los aminoglucósidos son bastante útiles. La **estreptomicina** es muy eficaz en infecciones por *M. kansasii, M. scrofulaceum,* algo menos en las producidas por *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans,* e ineficaz frente a *M. fortuitum.* La **amikacina** actúa frente a *M. marinum,* pero es mucho menos activa frente a *M. fortuitum;* susceptibilidad intermedia muestra *M. avium-intracellulare.*

El **etambutol,** la **etionamida** y la **cicloserina** son de acción intermedia en infecciones por *M. avium-intracellulare.* La **capreomicina** es el único tuberculostático activo en infecciones por *M. fortuitum.*

La **rifabutina** inhibe el 90% de las cepas de *M. avium-intracellulare* en concentraciones de 2 mg/mL, habiéndose comprobado que reduce al 50% aproximadamente la incidencia de la infección y la diseminación bacteriana, tras la administración de dosis de 300 mg/día, en pacientes de sida con menos de 200 CD4/μL.

La **eritromicina** es activa prácticamente sobre todas las cepas de *M. kansasii, M. scrofulaceum,* algunas cepas de *M. avium-intracellulare, M. chelonae* y *M. abscessus.* Sin embargo, la **claritromicina** y la **azitromicina** poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *M. avium-intracellulare,* como se señaló en el capítulo 63; estos fármacos no deben utilizarse en monoterapia por la facilidad con que se seleccionan cepas resistentes.

El **ciprofloxacino** es activo *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare,* considerándose en la actualidad una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana.

Algunos β-lactámicos (**cefoxitina, cefmetazol** e **imipenem**) son eficaces en el tratamiento de infecciones por *M. fortuitum* y *M. abscessus,* especies que también son sensibles a **doxiciclina** y **minociclina.** El **sulfametoxazol** es también activo sobre estas dos últimas especies de micobacterias, presentando también actividad, solo o asociado a **trimetoprima,** sobre *M. marinum* y *M. kansasii.*

La **clofazimina,** fármaco muy activo sobre *M. leprae* (v. apartado III, 3) es también activa *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare* en concentraciones de 1,6-2 mg/mL.

2. Utilización terapéutica

En las infecciones por *M. kansasii* se recomienda la asociación de isoniazida, rifampicina y etambutol, manteniéndose el tratamiento durante 2 años. Otra asociación válida es isoniazida, rifampicina y estreptomicina durante 1 año. En casos con mala respuesta o por aparición de resistencias, se pueden asociar cinco o seis fármacos, incluidos productos de mayor toxicidad.

En infecciones por *M. scrofulaceum,* si es posible, se recomienda la limpieza quirúrgica de la zona afectada; en el tratamiento farmacológico se utilizan isoniazida, rifampicina, estreptomicina y cicloserina asociadas, siendo útil, probablemente, la claritromicina.

En el caso de *M. fortuitum* son útiles amikacina, cefoxitina, cefmetazol, doxiciclina, sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacino y ofloxacino; en general, se utiliza la amikacina asociada a alguno de los otros fármacos señalados. Habitualmente, en la enfermedad pulmonar se recomienda comenzar el tratamiento con amikacina y cefoxitina o cefmetazol por vía intravenosa durante 4-8 semanas, continuando por vía oral con sulfametoxazol y doxiciclina más ciprofloxacino u ofloxacino al menos durante 6 meses.

Sin embargo, las infecciones por *M. avium-intracellulare* (MAC) todavía en este momento presentan mayores dificultades terapéuticas. En la actualidad se consideran fármacos de primera línea la claritromicina y la azitromicina. Una pauta establecida asocia claritromicina (500 mg/ 12 h) + etambutol (25 mg/día) + clofazimina (200 mg/día) o estreptomicina (10-12 mg/kg/día por vía intramuscular) o ciprofloxacino (750 mg/12 h); este tratamiento se mantiene durante 1-2 meses, continuando luego con claritromicina (750 mg/24 h) + etambutol (15 mg/día), con o sin clofazimina (50-100 mg/día), durante 3-24 meses en pacientes sin sida. En el sida, si la infección es diseminada, el tratamiento, en general, debe mantenerse durante toda la vida. Teniendo esto en cuenta, es importante diseñar regímenes que sean eficaces y bien tolerados.

Se ha comprobado que la absorción oral de los fármacos está reducida en los pacientes con sida, alcanzándose en consecuencia concentraciones plasmáticas significativamente más bajas, lo que añade una dificultad más al tratamiento, sobre todo en infecciones, como las que se acaban de describir, en las que la sensibilidad de los microorganismos responsables es muy baja. La rifampicina y el etambutol son los fármacos de peor absorción, siendo la absorción oral de rifabutina menos alterada. Además, estos pacientes requieren tratamiento simultáneo con otros fármacos (antibacterianos, antifúngicos, antirretrovirales, etc.), por lo que en ellos son extraordinariamente frecuentes los efectos adversos y las interacciones farmacológicas: rifampicina-ketoconazol o fluconazol-macrólidos (v. caps. 60, 63, 69), entre las más importantes.

III. Quimioterapia antileprosa

3. Objetivos terapéuticos

La lepra está causada por *Mycobacterium leprae.* Su tratamiento es quimioterapéutico, siendo sus objetivos suprimir la infección en el paciente, impedir la transmisión y extensión a otras personas y evitar o tratar las reacciones lepromatosas.

El primer fármaco activo fue la diaminodifenilsulfona o **dapsona,** que durante años constituyó el tratamiento único y básico de la enfermedad. Como era de esperar, la monoterapia con dapsona originó la aparición de resistencias, cada vez más numerosas y más extendidas por todo el mundo; estas resistencias fueron inicialmente secundarias, pero cada vez son más frecuentes los casos de resistencias primarias.

Simultáneamente surgió la presencia de micobacterias «persistentes», capaces de sobrevivir en el paciente durante muchos años, a pesar de la existencia de concentraciones terapéuticas de dapsona. Por estos motivos, es recomendable el tratamiento con politerapia, asociando otros fármacos activos: **rifampicina, clofazimina, otras sulfonas, etionamida** y **protionamida.**

2. Dapsona

Pertenece al grupo de las sulfonas, de estructura estrechamente relacionada con las sulfamidas (v. cap. 65). La dapsona es la sulfona más eficaz y menos tóxica (fig. 66-2).

Aunque actúa sobre otras bacterias, su acción fundamental es sobre *M. leprae;* el mecanismo es similar al de las sulfamidas, inhibiendo la síntesis de folatos. Es bacteriostática, aunque en concentraciones que se aprecian en los tejidos puede ser débilmente bactericida. El 99,4% de las bacterias desaparece tras 3-4 meses de tratamiento, pero el desarrollo de resistencias secundarias, sobre

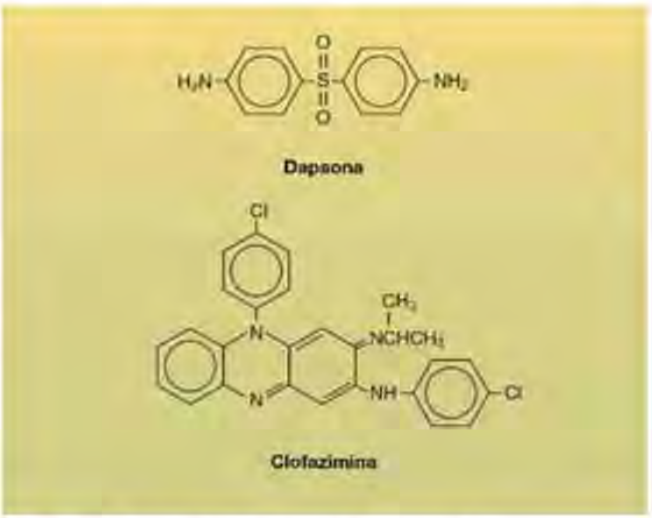


Figura 66-2 Estructura de los fármacos antileprosos.

todo en pacientes lepromatosos (multibacilares), ha originado la aparición de recaídas y la propagación de resistencias primarias, por lo que no se emplea como único tratamiento.

2.1. Características farmacocinéticas

Tiene buena absorción oral, con un $t_{máx}$ de 1-3 h; se une a proteínas plasmáticas en el 50%, se distribuye bien por todo el organismo y se fija a los tejidos, donde se encuentra hasta 3 semanas después de haber suspendido el tratamiento. La concentración tisular es de 2 mg/L en condiciones de equilibrio. Se metaboliza en el hígado y entra parcialmente en la circulación enterohepática, pero los metabolitos se eliminan, sobre todo, por la orina. La $t_{1/2}$ es muy variable, entre 10 y 50 h, con una media de 28 h. El metabolismo aumenta si se asocia rifampicina.

2.2. Reacciones adversas y reacciones leprosas

En general son ligeras y poco frecuentes; puede producir náuseas, anorexia, mareos, cefalea y, en ocasiones, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. La hemólisis es dependiente de la dosis; la dosis habitual de 100 mg no la produce, a menos que el paciente tenga deficiencia de la G-6-PD (v. cap. 7), pero 300 mg causan hemólisis incluso en individuos sanos.

Las sulfonas pueden producir una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona», que aparece hacia las 4-6 semanas de tratamiento y se caracteriza por fiebre, malestar, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfoadenopatías, metahemoglobinemia y anemia; a veces se suma una neuritis. Este cuadro se interpreta como resultado de la exacerbación inmunitaria y puede guardar relación con las denominadas «reacciones leprosas», que ocurren a lo largo del tratamiento hasta en el 50% de los pacientes.

2.3. Otros derivados sulfónicos

La **acedapsona** es un derivado de la dapsona para uso intramuscular de acción prolongada, debido a su lenta absorción; $t_{máx}$ de 22-35 días. En el organismo se convierte en dapsona. La $t_{1/2}$ es de más de 40 días. Proporciona concentraciones terapéuticas en dosis de 300 mg que persisten unos 100 días. Se aplica unas seis veces al año y se usa en áreas en las que resulta difícil mantener un control frecuente.

La **sulfoxona** es una sulfona disustituida, que se absorbe más incompletamente que la dapsona por vía oral, pero que puede sustituirla cuando la dapsona no se tolera a causa de las molestias digestivas.

3. Clofazimina

Es un colorante riminofenazínico (v. fig. 66-2) con actividad bactericida sobre *M. leprae*, de grado intermedio entre la dapsona y la rifampicina. Es tratamiento de elección en casos de resistencia primaria y secundaria o en pacientes con intolerancia a las sulfonas o con deficiencias en G-6-PD. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha comprobado su carácter altamente lipofílico; favorece su unión al ADN de las micobacterias.

Posee actividad antiinflamatoria, por lo que se recomienda también su uso en las reacciones leprosas antes descritas, sobre todo las de tipo 2. De hecho, se acumula en los macrófagos, donde altera el procesamiento de los antígenos. La dapsona puede reducir la actividad antiinflamatoria de la clofazimina.

La absorción oral es muy variable; del 9 al 74% de una dosis aparece en las heces. Se distribuye ampliamente en los tejidos, pero se acumula, sobre todo, en las células del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo, pulmón, piel, etc., lo que hace que permanezca en el organismo durante un tiempo muy prolongado. Se calcula que una dosis de 100 mg proporciona niveles de 0,4-3 mg/L, con una $t_{1/2}$ de unos 70 días. Se elimina lentamente por la bilis y, en menor grado, por la orina.

Puede producir moderada intolerancia digestiva, por actuar sobre todo en el intestino delgado, pero con dosis de 100 mg o menos la tolerancia es buena. La reacción más molesta es la pigmentación de la piel, conjuntivas y líquidos orgánicos, con colores que varían del rojo al marrón; las lesiones de la piel son también coloreadas, con tonos malva, grises o negros. Puede producir fotosensibilidad y reducción de las secreciones sudorípara y lagrimal.

4. Otros antileprosos

La **rifampicina** es un poderoso y rápido bactericida de *M. leprae*, en concentraciones de 0,3 mg/L. Su efecto experimentalmente parecía más rápido, pero este hecho no se ha confirmado en la clínica humana. Se producen resistencias a lo largo del tratamiento, por lo que debe asociarse a otros fármacos. Las propiedades farmacológicas se explican en el apartado I, B, 2, y su utilización en el tratamiento de la lepra en el apartado 5.

La **etionamida** y la **protionamida** tienen una moderada actividad bactericida frente a *M. leprae*. Se pueden emplear en politerapia, como alternativas a la clofazimina cuando esta no sea tolerada o aceptada. La dosis con ambas es de 250-375 mg/día, pudiendo llegar a 500 mg/día. Las propiedades de la etionamida se explican en el apartado I, C, 2.

5. Pautas terapéuticas

Para las formas paucibacilares (lepra de forma indeterminada, tuberculoide y fronteriza), si *M. leprae* es sensible a la dapsona: dapsona, 100 mg/día y rifampicina, 600 mg al mes durante 6 meses; en la actualidad no se recomienda mantener el tratamiento más tiempo, a menos que existan reacciones tratadas con esteroides; en tal caso se mantiene la dapsona.

En las formas multibacilares (lepromatosa, fronteriza lepromatosa y fronteriza media), la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es iniciar el tratamiento con tres fármacos, dada la frecuencia de resistencias a dapsona y la rapidez con que se forman para la rifampicina. Se administra dapsona, 100 mg/día, rifampicina, 600 mg una vez al mes, y clofazimina, 50 mg/día (sin supervisión) y 300 mg, una vez al mes (con supervisión). Si no se tolera o acepta la clofazimina, es sustituida por etionamida o protionamida, 250-375 mg/día. Esta pauta se administra durante 12 meses o hasta que las muestras se vuelven negativas, que pueden ser muchos más (10 años para la lepromatosa, 4-6 para las fronterizas o *«borderline»*).

BIBLIOGRAFÍA

Almeida Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. J. Antimicrob. Chemother 2011;66:1417-30.

Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. Arch Intern Med 1984;144:1667-71.

Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin and riapentin drug interactions. Curr Med Res Opin 2013;29:1-12.

Balagon MVF, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions Following Completion of 1 and 2 Year Multidrug Therapy (MDT). Am J Trop Med Hyg 2010;83:637-44.

Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. Drugs 1999;58:633-61.

Berning SE. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. Drugs 2001;61:9-18.

Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Annu Rev Biochem 1996;65:215-39.

Bullock WE. Rifampin in the treatment of leprosy. Rev Infect Dis 1983;5:5606-13.

Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:327-41.

Centers for Disease, Control. Primary resistance to antituberculosis drugs. MMWR 1983;32:521-3.

Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug resistant tuberculosis: long term outcome, tolerability and effect on emergence of drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3271-6.

Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. Drugs 1995;49:467-84.

Gler MT, Skripconoka V, Sanchez Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2012;366:2151-60.

Khasnobis S, Escuyer VE, Chatterjee D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: post-genomic era. Expert Opin Ther Targets 2002;6:21-40.

Marcus B, Conde I, José R, Lapa e, Silva. New regimens for reducing the duration of the treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis. Drug Dev Res 2011 September;72(6):501-8.

Meyers WM, Marty AM. Current concepts in the pathogenesis of leprosy: clinical, pathological, immunological and chemotherapeutic agents. Drugs 1991;41:832-56.

Migliori GB, Sotgiu G. Treatment of tuberculosis: have we turned the corner? Disponible en: www.thelancet.com 2012; 380: 955-57.

Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. Ann NY Acad Sci 2001;953:157-64.

Peloquin CA. *Mycobacterium avium* complex infection. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations that may improve clinical outcomes. Clin Pharmacokinet 1997;32:132-44.

Pozniac A. Multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection. Ann NY Acad Sci 2001;953:192-8.

Ronan AM, Swaden BL, Ballinger J, Lipman MCI. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutic approach. Drugs 2006;66:2299-308.

Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, immunology and treatment. HIV Clin Trials 2001;2:356-65.

Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis 2007;13:380-7.

Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. N Engl J Med 1992;326:703-5.

Somoskovi, Parson LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Respir Res 2001;2:164-8.

Swindells S. New drugs to treat tuberculosis. F1000. Med Rep 2012;4:12.

Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity: sulfone syndrome revisited. Arch Dermatol 1981;117:38-9.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for TuberculosisCare (ISTC). The Hague: tuberculosis coalition for technical assistance, 2006. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf.

Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antimycobacterial therapy. Mayo Clin Proc 1999;74:1038-48.

Villemagne B, Crauste C, Flipo, et al. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. Eur J Med Chem 2012;51:1-16.

Wade MM, Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Front Biosci 2004;9:975-94.

Wallace JR, Griffith DE. Antimycobacterial agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill-Livingstone; 2010. p. 533-548.

WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control-programmes. WHO Technical Report Series n. 675. Ginebra: WHO; 1982.

Zumia A, Grange JM. Multidrug-resistant tuberculosis, can the tide be turned? Lancet Infect Dis 2001;1:199-202.

Capítulo 67

Fármacos antifúngicos

A. Mediavilla, G. Peralta y J. Flórez

I. Principios generales

1. Características generales de las micosis

A efectos terapéuticos, es útil clasificar las infecciones por hongos en cutaneomucosas y sistémicas. Entre las **cutaneomucosas,** las *dermatofitosis* o *tiñas* (*Epidermophyton, Trichophyton* o *Microsporum*) se localizan en la piel y las uñas, mientras que las *candidiasis* (*C. albicans, parapsilopsis* y otras) afectan más frecuentemente a las mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.). En general, las micosis superficiales se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero las producidas por hongos más resistentes, o si afectan al pelo, a las uñas o a pacientes de riesgo, pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica (p. ej., griseofulvina, derivados imidazólicos o terbinafina por vía oral) (tabla 67-1).

Las **micosis sistémicas** o **invasivas** son causadas por diferentes hongos, entre los que destacan: *Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides* y *Mucor* (tabla 67-2). Estos hongos penetran en el organismo, en general, por la vía respiratoria o mucocutánea (esto último es característica de *Candida* spp.) y posteriormente se pueden diseminar por vía sanguínea a otros órganos. Los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. Todas estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica (v. tabla 67-2).

El incremento actual de infecciones de cualquier localización producidas por hongos y su gravedad se debe fundamentalmente a: *a)* el uso creciente de fármacos que inhiben o suprimen la reacción inmunitaria (antineoplásicos, v. cap. 59, e inmunosupresores, v. cap. 24); *b)* la existencia de enfermedad asociada a déficit inmunitario (como el sida), y *c)* la utilización prolongada de antibióticos de amplio espectro.

2. Clasificación de los antifúngicos

a) *Antibióticos.* De estructura poliénica: vía sistémica y tópica: **anfotericina B;** vía tópica: **nistatina** y **natamicina.** De estructura no poliénica: **griseofulvina** (vía oral).

b) *Azoles.* Imidazoles: **miconazol** y **ketoconazol.** Triazoles: **itraconazol, fluconazol, voriconazol** y **posaconazol.** Para uso exclusivamente tópico: **bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, eberconazol, fenticonazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol** y **tioconazol.**

c) *Alilaminas.* **Terbinafina** y **naftifina.**

d) *Pirimidinas fluoradas.* **Flucitosina.**

e) *Equinocandinas.* **Anidulafungina, caspofungina** y **micafungina.**

f) *Otros.* Para uso tópico: **clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico** y **ciclopirox.** Para uso sistémico: **yoduro potásico.**

g) *En investigación:* inhibidores de la quitina sintetasa (**polioxinas** y **nicomicinas**), **pradimicinas** y otros azoles (**ravuconazol** e **isavuconazol**).

II. Antibióticos

1. Anfotericina B

1.1. Estructura y mecanismos de acción

Producida por *Streptomyces nodosus,* su molécula posee una porción hidrofílica de varios carbonos hidroxilados, una hidrofóbica de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina (aminodesoxihexosa) (fig. 67-1). Esta estructura convierte en anfipática a la molécula y es responsable de su peculiar acción sobre las membranas. Puede comportarse como fungostático o fungicida, lo que depende de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección.

Se fija ávidamente a los esteroles de la membrana de las células eucariotas (mamíferos, hongos y protozoos), pero no de las procariotas (bacterias). Su mayor afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos explica su relativa especificidad. Como consecuencia de esta fijación, se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno, y la célula fúngica muere. Esta misma afinidad hacia los componentes de las membranas celulares puede contribuir al efecto tóxico sobre algunas células de los mamíferos.

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo, que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3-β-glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el probable papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle.

La anfotericina B, además, produce una acción estimulante de las células del sistema inmunológico, macrófagos especialmente, que es dependiente de la oxidación. Esta acción inmunomoduladora aumenta si existe peróxido de hidrógeno y puede deberse a la autooxidación del fármaco con formación de radicales libres o a un aumento en la permeabilidad de la membrana, especialmente para cationes monovalentes. Estos efectos sobre la célula del huésped pueden contribuir a sus propiedades antifúngicas.

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina, ya que la

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 67-1 Terapia de las micosis superficiales

Enfermedad	Fármaco	Dosis de adultos	Dosis de niños
Tinea corporis, tinea faciei, cruris o pedis	*Tópicos (1):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Sistémicos:		
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	10-20 mg/kg/día 2-8 semanas
	Fluconazol	50-100 mg/día o 150 mg/semana, 2-4 semanas	>3 años: 3 mg/kg/24 h
	Itraconazol	100-200 mg/día, 2-4 semanas	
	Terbinafina	250 mg/día, 6-12 semanas	5 mg/kg/día
	Ketoconazol	200 mg/día, 4 semanas	<20 kg: 62,5 mg/día, 20-40 kg: 125 mg/día
Tinea capitis y *T. barbae*	*Sistémicos:*		
	Terbinafina	250 mg/día, 4-8 semanas	125-250 mg/día
	Alternativas:		
	Itraconazol	3-5 mg/kg, 4 semanas	
	Fluconazol	8-12 mg/kg, 12 semanas o 150 mg/semana, 12 semanas	10-20 mg/kg/día, 6-8 semanas
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	
Tinea unguium (onicomicosis)	*Tópicos:*		
	Amorolfina		
	Tioconazol		
	Ciclopirox		
	Bifonazolurea		
	Sistémicos:		
	Fluconazol	100-200 mg/día	
	Itraconazol	400 mg/día (1 semana al mes, durante 3-4 meses)	
	Terbinafina	500 mg/día (1 semana al mes, durante 3-4 meses)	

Tratamiento tópico: (1) aplicar hasta 2 cm por fuera de la zona afectada 2 veces/día, durante 2-3 semanas.

modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.

1.2. Actividad antifúngica

Presenta un espectro muy amplio (v. tabla 67-2) y es todavía el fármaco de elección en muchas infecciones sistémicas por hongos, a pesar del desarrollo de nuevos antifúngicos. De hecho, en la actualidad es el antifúngico de referencia para numerosas infecciones sistémicas, aunque, por sus efectos secundarios asociados al uso intravenoso y la aparición de otras opciones terapéuticas, a menudo se reserva para las infecciones más graves o que no disponen de otras alternativas. Además de su efecto antifúngico, es eficaz en las leishmaniasis (v. cap. 70).

Se ha descrito resistencia de algunas especies de *Candida*, como *C. haemulonii*, *C. lypolitica*, *C. guilliermondii* y, sobre todo, *C. lusitaniae*, y sensibilidad disminuida a anfotericina en *C. glabrata* y

Tabla 67-2 Terapia de las principales micosis sistémicas

Infección	Hongo	Forma clínica	De elección	Alternativas
Aspergilosis	*Aspergillus* (generalmente *A. fumigatus*)	Invasivas, pulmonar o extrapulmonar	Voriconazol	Anfotericina B liposomal Caspofungina, micafungina Posaconazol, itraconazol
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	Cutánea, pulmonar o extrapulmonar Meníngea	Anfotericina B, seguida de itraconazol Anfotericina liposomal seguida de fluconazol, itraconazol o voriconazol	Itraconazol* Fluconazol
Candidiasis	*C. albicans* *C. parapsilosis* *C. tropicalis* *C. glabrata* *C. krusei* *C. albicans*	Candidemia Candidemia Diseminada crónica	Fluconazol* Caspofungina Fluconazol	Anfotericina B Caspofungina Voriconazol Anfotericina B Anfotericina B
Coccidioidomicosis	*Coccidioides*	Graves, no meníngeas Graves, meníngeas No graves	Anfotericina B Fluconazol Fluconazol	Fluconazol* Anfotericina B Itraconazol Itraconazol
Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*	No grave Grave, meníngea o en inmunosuprimido	Fluconazol Anfotericina B + flucitosina	Itraconazol Anfotericina B Fluconazol + flucitosina
Cromoblastomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *F. compactum* *Phialophora verrucosa*	Piel y tejido subcutáneo	Flucitosina +/– itraconazol	Itraconazol o voriconazol
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	Cutaneolinfática Diseminada o extracutánea	Itraconazol Anfotericina	Yoduro potásico Terbinafina Itraconazol*
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	Grave, meníngea o en inmunodeprimidos No grave, ni meníngea ni en inmunodeprimidos	Anfotericina B Itraconazol	Itraconazol* Ketoconazol
Mucormicosis	*Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella, Absidia*	Diseminada o rinocerebral, pulmonar	Anfotericina B	Posaconazol Caspofungina
Paracoccidiomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	No grave Grave	Itraconazol Anfotericina B	Ketoconazol

*Además de alternativas, pueden servir de tratamiento secuencial.

C. krusei. Otras especies resistentes a anfotericina son *Aspergillus terreus, Actinomices, Scedosporium prolificans y Scedosporium apiospermum*, los agentes causales de la cromoblastomicosis y de las dermatofitosis, y *Pseudallescheria boydii*. Dada la variabilidad de las concentraciones mínimas inhibidoras (CMI) en función del método utilizado, su determinación tiene un limitado valor clínico.

1.3. Características farmacocinéticas (anfotericina B deoxicolato)

Es escasa la absorción oral (5%); la vía de elección es la intravenosa y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las lipoproteínas en el plasma (91-95%), a los eritrocitos y al colesterol de las membranas, lo que en parte puede explicar su amplia distribución (V_d ~4 L/kg). Se almacena en el hígado y otros órganos desde los que vuelve a la circulación lentamente. Penetra mal en los diversos compartimentos, apenas atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), si bien atraviesa la placentaria La $C_{máx}$ tras la administración intravenosa puede estar relacionada con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión. En adultos, una infusión intravenosa de 0,6 mg/kg produce una $C_{máx}$ de 1 a 3 mg/L; esta concentración cae rápidamente hasta alcanzar una fase estable prolongada de 0,2-0,5 mg/L, aproximadamente. La concentración de anfotericina B en los líquidos peritoneal, pleural y sinovial es

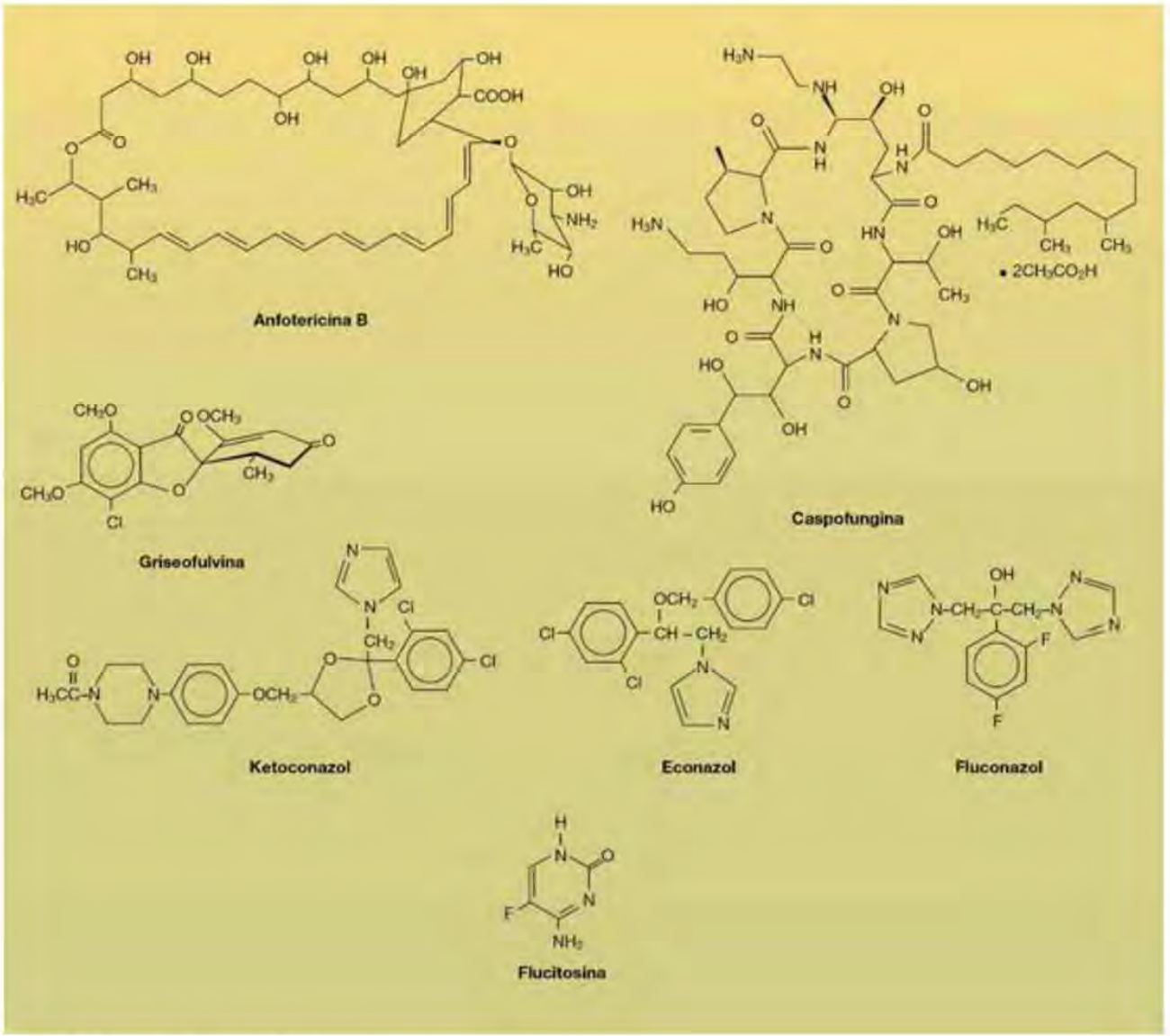


Figura 67-1 Estructura de fármacos antifúngicos.

habitualmente menor del 50% de la concentración plasmática, mientras que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no llega al 4%, aproximadamente, de la concentración plasmática. La mayor parte del fármaco se degrada *in situ*, y se elimina por bilis y orina en escasa proporción.

La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una $t_{1/2}$ inicial de 24-48 h, seguida de una fase más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta. Se han demostrado niveles detectables del antibiótico en bilis más de 12 días después de su administración, en orina después de 27-35 días, y en algunos tejidos, como el hepático y el renal, 12 meses después de finalizado el tratamiento.

Puesto que solo el 5-10% del fármaco es excretado por orina o bilis, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La hemodiálisis habitualmente no modifica la concentración plasmática de anfotericina B, excepto en pacientes hiperlipidémicos, en los que la concentración disminuye aparentemente debido a la unión a la membrana de diálisis del complejo anfotericina B-lipoproteínas.

El perfil farmacocinético varía en los niños en los que se ha descrito un V_d menor (<4 L/kg) y mayor aclaramiento (>0,026 L/h). Se encuentran reducidas las $C_{máx}$, siendo del 50% aproximadamente de las alcanzadas en los adultos con dosis equivalentes.

En la insuficiencia renal grave puede aumentar el aclaramiento plasmático total de la anfotericina, apareciendo una disminución en la concentración plasmática del fármaco; puesto que la eliminación renal de la anfotericina sin modificar es más baja en los pacientes urémicos, el incremento en el aclaramiento del fármaco en estos pacientes no puede explicarse por las modificaciones en la función renal. Aunque no se han identificado metabolitos de la anfotericina B, parece evidente que la principal vía de eliminación es la hepática. Esto sugiere que el aclaramiento hepático aumenta cuando falla la función renal.

1.4. Reacciones adversas

Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración.

Pueden considerarse tres tipos de reacciones adversas:

a) *De aparición inmediata.* Relacionadas directamente con la infusión intravenosa que se acompaña, en la mayoría de los pacientes, de un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25 a 50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la siguiente infusión del antifúngico.

b) *En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento.* Prácticamente en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrólitos en los túbulos proximal y distal. Estas alteraciones están relacionadas con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana, el principal mecanismo de su acción antifúngica. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico, hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica por pérdida urinaria de iones. Se han intentado numerosos métodos para disminuir su nefrotoxicidad. El aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatrémicos reduce la toxicidad renal del fármaco, pero ni la administración de manitol o bicarbonato sódico, ni las diferentes modificaciones de las pautas de administración probadas han demostrado disminuir de manera significativa su nefrotoxicidad. La administración en perfusión continua de 24 h es probablemente menos nefrotóxica e igual de eficaz. Se ha introducido en terapéutica la anfotericina B liposomal (v. más adelante), menos tóxica y de mayor eficacia terapéutica en algunos casos. Puede producir anemia y, menos frecuentemente, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, vértigo, encefalopatía o convulsiones. La administración intravenosa rápida (menos de 60 min) puede producir arritmias y parada cardíaca. Por vía intratecal puede ocasionar náuseas, vómitos, cefalea, radiculitis, paresia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química.

c) *Reacciones locales.* Flebitis, más frecuente si se administra por vía periférica en venas de calibre pequeño, por lo que se recomienda su utilización por vía central o la rotación de los accesos periféricos; hay que evitar concentraciones mayores de 0,1 mg/mL o infusiones más lentas (4 h).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Por su amplio espectro antifúngico (v. tabla 67-2) y la limitada eficacia de otros tratamientos, la anfotericina es el fármaco de elección en el tratamiento de muchas infecciones sistémicas por hongos: meningitis criptocócica y coccidioidomicosis (meningitis, o de otra localización si no responde a derivados imidazólicos), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, fusariosis y esporotricosis no cutánea.

La anfotericina B se administra en suero glucosado (en concentración de 0,1 mg/mL), infusión de 2-4 h inicialmente que se puede acortar a 1 h cuando los enfermos han tolerado la posología anterior y están estables. Para prevenir la flebitis se puede añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si la vía es central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100-200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

La dosificación recomendada depende del agente etiológico y localización de la infección que se debe tratar. En la esofagitis candidiásica, la dosis es de 0,3 mg/kg, y en la candidemia, de 0,5-1 mg/kg. En la blastomicosis, esporotricosis e histoplasmosis diseminadas, la dosificación es de 0,5 mg/kg. En casos de meningitis criptocócica, la dosis es de 0,6-0,8 mg/kg; en las coccidiomicosis, de 1 mg/kg, y en la zigomicosis o aspergilosis invasiva, la dosificación es de 1-1,5 mg/kg inicialmente, con ajuste una vez alcanzada la fase estable. En terapia empírica, la dosis utilizada en neutropénicos ronda los 0,5-1 mg/kg.

Es necesario tener en cuenta que, aunque el fármaco en solución puede ser parcialmente inactivado por la luz, no debe ser protegido de esta, puesto que es fundamental comprobar que la solución se mantiene sin precipitar. Este hecho es mucho más importante que la escasa pérdida de actividad que puede ocurrir durante el tiempo de infusión.

Para disminuir la dosis de anfotericina, reduciendo su efecto nefrotóxico, y lograr un efecto antifúngico sinérgico, en algunos procesos puede asociarse flucitosina (0,3 mg/kg/día de anfotericina B más 37,5 mg/kg cada 6 h de flucitosina) si no hay alteraciones de la función renal. En aquellos pacientes en los que aparece nefrotoxicidad, se ha propuesto la administración del doble de dosis en días alternos.

Por vía intratecal se administra disuelta en solución de dextrosa al 10% o en 5 mL de LCR; la dosis inicial es de 0,05 mg, aumentando después en 0,1 mg, tres veces a la semana, hasta llegar a 0,5 mg, 2-3 veces por semana. Suelen añadirse 10-15 mg de succinato de hidrocortisona para reducir la intensidad de las reacciones. Se han utilizado tanto la localización lumbar como la cisternal y la intraventricular.

Por vía intraarticular, la dosis total es de 5-15 mg, que se repite a las 2 semanas. En aplicación tópica, es útil para el tratamiento de candidiasis cutáneas y algunas mucocutáneas agudas, pero no sirve en las tiñas.

Se ha utilizado como tratamiento local en instilaciones para el tratamiento de la candiduria (instilaciones vesicales de 50 mg de anfotericina por litro de agua estéril en infusión continua durante 5 días), y de la candidiasis oral refractaria a azoles (suspensión local, 100 mg cuatro veces al día). En forma nebulizada, a dosis de 10 mg/12 h, como profilaxis de aspergilosis pulmonar en pacientes hematológicos de alto riesgo. Su absorción sistémica por esta vía es mínima, alcanzado concentraciones en lavado broncoalveolar de 11 mg/L a los 2 días de una dosis de 25 mg administrada en aerosol.

1.6. Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Con el fin de reducir la elevada toxicidad de la anfotericina B deoxicolato, se introdujeron en terapéutica las formulaciones de anfotericina B que se comentan a continuación.

Anfotericina B liposomal. En esta forma farmacéutica, la anfotericina B se encuentra incluida en liposomas.

Los liposomas son vesículas microscópicas cuyo diámetro varía entre 0,1 y 20 μ, formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimento acuoso. De entre los tres tipos de liposomas existentes, en la anfotericina B liposomal se han utilizado los denominados unilamelares (LUV), que contienen una molécula de anfotericina por nueve de lípidos. La incorporación del fármaco incluido en los liposomas, en el interior de las células, puede ocurrir por un proceso de adsorción, seguido de la liberación del contenido en el líquido extracelular, penetrando posteriormente el fármaco dentro de la célula por difusión. La penetración de los liposomas en el espacio intracelular también puede producirse

por fagocitosis, siendo las enzimas lisosómicas las responsables de la degradación del liposoma, con la consiguiente liberación del fármaco contenido en su interior. La fagocitosis es el mecanismo más importante para las vesículas LUV.

Además, puede producirse un intercambio de lípidos entre los componentes del liposoma y la membrana celular. La incorporación intracelular de fármacos lipófilos, como la anfotericina B, puede ocurrir por este mecanismo.

Con esta formulación se consigue reducir la toxicidad de la anfotericina, conservando idéntico espectro antifúngico. La eficacia terapéutica de este preparado es mayor, lo que se explica por la mejor tolerancia, que permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados, y por la mayor difusión tisular. La concentración en el LCR supera en un 2-3% la alcanzada con la anfotericina convencional, y se ha descrito respuesta favorable al tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con mala respuesta al tratamiento previo con fluconazol y con anfotericina B convencional. Son también mayores las concentraciones muscular y hepática. Sin embargo, parece que la concentración en el tejido pulmonar es menor. Estas diferencias podrían explicarse por la especial afinidad del fármaco por las células del sistema reticuloendotelial. Las dosis utilizadas con esta forma de anfotericina son de 3-5 mg/kg/día en una sola infusión de 120 min.

Complejo lipídico de anfotericina B. Es un complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípido; el fármaco se encuentra en una suspensión de partículas planas de 1,6-11 µ de diámetro. Las concentraciones plasmáticas son bajas, como consecuencia de la rápida distribución a tejidos (hígado, pulmón, etc.) en los que alcanza concentraciones elevadas. Esta forma farmacéutica permite administrar dosis mucho más altas (5 mg/kg/día). Se han descrito aumento de las transaminasas y leucocitopenia transitoria. Tras su administración se han obtenido respuestas favorables en el tratamiento de la meningitis criptocócica, y su eficacia es similar a la de la anfotericina B en el tratamiento de candidiasis de diferente localización.

Anfotericina B en dispersión coloidal. Complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar. Las partículas tienen forma de disco, con un diámetro de 122 nm de diámetro y un espesor de solo 4 nm. Este preparado presenta un color amarillo en solución, similar al que produce la anfotericina B convencional; sin embargo, su farmacocinética difiere notablemente, obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas, demostradas de forma experimental.

De estas nuevas formulaciones de anfotericina B han sido comercializadas en España, hasta la actualidad, la anfotericina B liposomal y la anfotericina B complejo lipídico. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos preparados quedan reflejadas en la tabla 67-3.

2. Nistatina

Es un antibiótico antimicótico de aplicación tópica exclusivamente, producido por *Streptomyces noursei*. Al igual que la anfotericina B, tiene estructura poliénica y posee acción fungostática y fungicida, según la concentración; el mecanismo es similar al de la anfotericina B. Aunque su espectro cubre varios géneros de hongos, el hecho de que no se pueda administrar por vía sistémica, debido a su toxicidad, obliga a restringir su acción terapéutica a las infecciones mucocutáneas producidas por las distintas especies de *Candida* en boca, esófago y vagina. No se aprecia desarrollo de resistencias en el curso de un tratamiento, aunque pueden producirse *in vitro*.

Aunque su uso ha decaído notablemente, se puede utilizar en las candidiasis de localización bucofaríngea, esofágica, intestinal y vaginal. En las vaginitis y estomatitis suele aplicarse localmente mediante la fórmula galénica apropiada. Para las estomatitis leves o moderadas en pacientes no inmunosuprimidos graves, se usa la vía oral (suspensión y tabletas): en adultos, 500.000-1.000.000 U tres veces al día, y en niños, 200.000 U cuatro veces al día. El tratamiento se prolonga hasta 48 h después de desaparecidos los síntomas. En el caso de las estomatitis, conviene retener el preparado en la cavidad bucal el mayor tiempo posible.

3. Griseofulvina

Es un antibiótico (v. fig. 67-1) producido por varias especies de *Penicillium*, especialmente *P. griseofulvum*, cuyo espectro antimicótico está restringido a las dermatofitosis.

Tabla 67-3 Características farmacocinéticas de los diferentes preparados de anfotericina B

Dosis (mg/kg/día)	$C_{máx}$ (mg/L)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC (mg/L/h)
Anfotericina B convencional					
0,1	0,54	31	0,17	0,5	8,1
0,25	0,99	50	0,17	0,74	21
Anfotericina B complejo lipídico					
0,1	0,12	19	1,5	1,7	1,4
0,25	0,21	27	1,2	2,6	4,3
0,5	0,26	45	1,3	3,9	7
Anfotericina B liposomal					
3	10-35	0,4 ($t_{1/2\beta}$; 26)	21	—	211
4	11-35	0,62 ($t_{1/2\beta}$; 38)	21	—	419
5	25-59	0,83 ($t_{1/2\beta}$; 32)	16	—	523

Tomado de Janknegt et al., 1992.

La acción dérmica no se manifiesta por vía tópica, sino sistémica. Esto se debe a su particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad, de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, las uñas y el pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. A medida que crece el nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado; este es el motivo de que la curación requiera varias semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido afectado.

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 h; la absorción es mayor si existe comida grasa (p. ej., leche), ya que aumenta la velocidad y la cantidad de absorción. Se distribuye por el organismo con especial tropismo por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas. El fármaco se desplaza hacia dentro y hacia fuera del estrato córneo, iniciándose la curación a los pocos días de comenzado el tratamiento. El estrato córneo queda libre del antibiótico a los 2 o 3 días de haber suspendido su administración.

Es metabolizada en el hígado. La $t_{1/2}$ es de 24-30 h, por lo que basta administrarla una vez al día; sin embargo, es recomendable administrarla cada 6 h para aumentar su efectividad con menores efectos adversos. Es inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos, disminuyendo su efecto (p. ej., anticoagulantes orales).

Puede producir molestias gastrointestinales, sequedad de boca o pérdida temporal del sabor. Es relativamente frecuente la aparición de cefalea, que cede al cabo de unos días sin necesidad de suspender el tratamiento; otras reacciones de carácter neurológico son neuritis periféricas, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, visión borrosa e insomnio. Rara vez produce reacciones alérgicas, en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad, enfermedad del suero, angioedema, cuadros hepatotóxicos y agranulocitosis. En niños puede ocasionar signos estrogénicos.

Es útil en dermatofitosis producidas por *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton: tinea capitis, tinea barbae, tinea cruris, tinea corporis,* tiñas de las manos y pie de atleta; no sirve para la tiña versicolor (v. tabla 67-1). La duración del tratamiento es variable: un mes para la *tinea barbae* y *tinea capitis,* 2-3 meses para las dermatofitosis de las palmas de las manos; 6-9 meses para las de las uñas de las manos; 15 meses o más para las que afectan las uñas de los pies, algunas de las cuales pueden resistir al tratamiento. Actualmente este antibiótico es sustituido frecuentemente por otros fármacos de actividad comparable. La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750-1.000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

III. Derivados imidazólicos

1. Actividad antifúngica

Los derivados imidazólicos tienen importancia creciente en el tratamiento de las infecciones por hongos, mientras que los nitroimidazoles poseen actividad sobre bacterias y protozoos (v. cap. 70).

En cuanto a los antifúngicos se refiere, los compuestos se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos (v. fig. 67-1). La naturaleza de estos anillos modifica sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, sus posibilidades de acceso dentro del organismo, toxicidad, índice terapéutico, etc. No obstante, el espectro y el mecanismo básico de la actividad antifúngica son esencialmente comunes, con solo pequeñas diferencias, por lo que se expondrán de manera conjunta.

El espectro antifúngico es amplio (tabla 67-4; v. tablas 67-1 y 67-2), pudiendo ser valorada la sensibilidad antifúngica *in vitro* por métodos cuyo desarrollo se va incrementando en la actualidad.

2. Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antifúngica puede ser múltiple. Por una parte, actúan sobre las formas de citocromo P450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia, inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroles 14α-metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol. Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular. Además, la acción bioquímica de los imidazoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibidora se aprecia, asimismo, en células que no poseen ergosterol en su membrana. Los imidazoles alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y detoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares de los hongos.

En algunos casos, y concretamente en *C. albicans,* los fármacos, al parecer, inhiben la transformación de las formas de levaduras en seudohifas; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, este puede ser un mecanismo de acción adicional.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapia en dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, puede haber recaídas.

3. Interacciones

Por su interés terapéutico, es importante destacar el efecto inhibidor de diversas isoformas del citocromo P450 que producen los azoles, existiendo diferencias importantes entre ellos en función de las

Tabla 67-4 Sensibilidad de las especies de *Candida* más habituales hacia los principales antifúngicos sistémicos

Candida spp.	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
C. albicans	+++	+++	+++	+++	+++
C. glabrata	+/–	+/–	+++	++	+++
C. krusei	–	+/–	+++	++	+++
C. lusitaniae	+++	+++	+++	–	+++
C. parapsilosis	+++	+++	+++	+++	++
C. tropicalis	++	+	++	+++	+++

isoenzimas afectadas. Esto origina la inhibición del metabolismo de otros fármacos, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas; entre ellos se encuentran inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, etc.), anticoagulantes orales, antihistamínicos H_1, algunas estatinas, benzodiazepinas, inhibidores de la proteasa (VIH), hipoglucemiantes orales y antagonistas del calcio. En cambio, la rifampicina y otros fármacos, como la carbamacepina, el efavirenz o el ritonavir, que inducen el citocromo P450, disminuyen los niveles de los azoles.

Para evitar las consecuencias de estas interacciones, se recomienda: *a)* evitar la asociación de derivados imidazólicos con terfenadina, astemizol, cisaprida, carbamazepina, sirolimus, rifampicina y fenobarbital; *b)* reducir las dosis de tacrolimus, ciclosporina, omeprazol, benzodiazepinas y estatinas; *c)* vigilar la posible toxicidad o modificación de la acción con warfarina, sulfonilureas, alcaloides de la vinca, antirretrovirales inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, y *d)* no parece necesario modificar el tratamiento cuando se asocian anti-H_2, micofenolato, indinavir, macrólidos, prednisolona o digoxina (v. cap. 10 y los correspondientes a cada grupo de fármacos).

A. Imidazólicos de aplicación sistémica

1. Fluconazol

1.1. Características farmacológicas

Es un derivado bis-triazol (v. fig. 67-1) con actividad demostrada *in vitro* sobre *Candida, Cryptococcus, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides, dermatofitos* e *Histoplasma*. Tiene una excelente actividad contra *Candida* spp., aunque *C. glabrata* es solo parcialmente susceptible y *C. krusei* es resistente al fluconazol (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

Se absorbe muy bien por vía oral incluso si hay alimentos, antiácidos o anti-H_2. Se distribuye fácilmente (V_d de 0,8 L/kg), alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en el LCR, saliva, esputo y vagina, lo que se debe a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11%). En el cuerpo vítreo ocular alcanza concentraciones en torno a un 40% de las plasmáticas.

Se elimina por vía renal, recuperándose aproximadamente el 70% del fármaco sin modificar en la orina. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 30 h; aumenta en la insuficiencia renal, por lo que se requiere reducir la dosis si el CL_{Cr} es <50%. El fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración continua. Comparado con otros miembros del grupo, el escaso metabolismo hepático del fluconazol explica el menor número de interacciones, de interés clínico, que este fármaco produce.

La incidencia de efectos adversos es escasa, siendo los más frecuentes náuseas, cefaleas, exantema cutáneo, dolor abdominal, vómitos y diarrea. También se ha descrito, con una incidencia mucho más baja (1,5%), aumento de las transaminasas; las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

1.2. Indicaciones terapéuticas

Por la baja incidencia de efectos secundarios y la mayor difusión a tejidos y LCR, el fluconazol ha sido el azol sistémico más utilizado (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

a) *Candidiasis:* se ha descrito disminución en la sensibilidad al fluconazol, sobre todo en *C. albicans*. Otras especies de *Candida* (*glabrata, krusei*, etc.) resistentes al fluconazol pueden presentar resistencia cruzada a otros azoles.

A pesar de esto, el fluconazol continúa siendo de elección en los siguientes tipos de candidiasis si la respuesta es favorable.
Orofaríngea: dosis 50-100 mg/día p.o. durante 7-14 días. Se puede utilizar una dosis de carga el primer día de 200 mg. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que esta infección es más frecuente, se debe prolongar el tratamiento durante 2 semanas.
Esofágica: 400 mg el primer día y posteriormente 100-400 mg/día durante 14-21 días. La duración del tratamiento será de 2 semanas tras la desaparición de los síntomas.
Vulvovaginal: 150 mg en dosis única; en casos recurrentes, 150 mg/semana durante 6 meses. En inmunosuprimidos o en casos de inflamación grave, 150 mg/72 h, dos o tres dosis.
Urinaria: 200 mg durante 14-21 días.
Sistémica: la clínica demuestra que el fluconazol es eficaz, por vía intravenosa u oral, en el tratamiento de la candidiasis sistémica, constituyendo una alternativa a la anfotericina B. En pacientes no graves sin focos metastásicos, si la *Candida* es sensible al fluconazol, este es de primera elección. Está especialmente indicado en los pacientes en que la nefrotoxicidad de la anfotericina contraindique su utilización. La dosis recomendada en este caso es de 800/12 h mg el primer día, seguidos de 400 mg/día, vía intravenosa u oral, durante 2 semanas o, al menos, 2 semanas después de la resolución de los síntomas o del primer hemocultivo negativo.

b) *Criptococosis:* el fluconazol a dosis de 400 mg/día es de elección si el paciente es inmunocompetente, no está grave y la infección no es meníngea. En caso contrario, el tratamiento de elección es anfotericina B asociada a flucitosina, al menos en las 2 primeras semanas, completando el tratamiento con fluconazol 400-800 mg/día (p.o. o i.v.) hasta completar 6-10 semanas (si existe inmunodepresión, se debe mantener el tratamiento mientras esta persista).

c) *Profilaxis de infección fúngica:* en pacientes inmunosuprimidos de alto riesgo, durante la enfermedad injerto contra huésped asociada al trasplante de médula ósea y durante la neutropenia asociada a terapia mielosupresora.

2. Voriconazol

2.1. Características farmacológicas

Posee amplio espectro de actividad antifúngica (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4), que incluye *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. (incluido *F. solani*), *Pseudallescheria boydii (S. apiospermum)*, *Candida* spp. (*C. krusei* y *C. glabrata*) resistentes al fluconazol. En infecciones graves por estos hongos, el fármaco constituye una alternativa terapéutica de utilidad clínica demostrada.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad cercana al 95%. Alcanza la $C_{máx}$ entre 1 y 2 h después de su administración con el estómago vacío. Los alimentos ricos en grasas reducen tanto la $C_{máx}$ como el área bajo la curva. El hecho de que pueda ser administrado por vía intravenosa y tenga elevada biodisponibilidad oral permite el uso por ambas vías según sea la situación clínica del paciente. En el plasma, se une a proteínas plasmáticas en un 55-60%. Se distribuye ampliamente (V_d de 4,5 L/kg), habiéndose encontrado concentraciones detectables en el LCR. Es metabolizado en el hígado por isoenzimas CYP2C9, 2C19 y 3A4, lo que origina numerosas interacciones con otros fármacos de interés clínico. Los metabolitos, que carecen de actividad antifúngica, son eliminados por la orina. Menos del 2% del fármaco administrado se elimina sin modificar.

Los efectos adversos descritos más frecuentemente son: alteraciones visuales (percepción alterada, visión borrosa y fotofobia), fiebre, exantema cutáneo, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, mareos, edemas periféricos, dolor abdominal y, menos frecuentemente, alteraciones respiratorias, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia y leucocitopenia) e hipotensión. Deben vigilarse durante el tratamiento las transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina, y en ocasiones es necesario suspender el tratamiento; de forma excepcional se han descrito casos de hepatitis clínica, colestasis e incluso fallo hepático fulminante. La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, con niveles valle entre 0,5-5 mg/L.

2.2. Indicaciones terapéuticas

La aspergilosis invasiva constituye su principal indicación terapéutica, y es el tratamiento de primera elección. También está indicado en las candidiasis graves (incluyendo las causadas por *C. krusei* y *C. glabrata*, refractarias a otros tratamientos) y en las infecciones graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. (incluido *F. solani*).

La dosificación es la siguiente: *a)* adultos: vía intravenosa: 6 mg/kg/12 h durante las primeras 24 h. Hay que seguir con 4 mg/kg/12 h hasta finalizar el tratamiento. Por vía oral: en pacientes de más de 40 kg de peso: 400 mg/12 h el primer día, continuando el tratamiento con 200 mg/12 h. En pacientes con menos de 40 kg de peso: 200 mg/12 h las primeras 24 h y se continúa con 100 mg/12 h, y *b)* niños: por vía intravenosa u oral: 6 mg/kg/12 h (24 h) y se sigue con 4 mg/kg/12 h, hasta completar el tratamiento.

3. Itraconazol

Posee un espectro similar al fluconazol, que amplía a *Aspergillus, Penicillium marffei, Sporotrotrix schenki* y agentes de la cromoblastomicosis y de la feomicosis (v. tabla 67-2). Su biodisponibilidad oral es <50%, que aumenta en un 30% si se toma tras comidas y disminuye en medio no ácido (p. ej., en situaciones de aclorhidria o con la toma de antiácidos). La ciclodextrina, que es uno de los componentes de la solución oral comercial, aumenta su biodisponibilidad y la hace independiente de los alimentos (existe una presentación en cápsulas que tiene peor absorción digestiva). Se distribuye bien en los tejidos (V_d de 1,9 L/kg). Es eliminado por metabolismo hepático del citocromo P450, siendo activo su metabolito hidroxi-itraconazol. Dada su escasa eliminación en la orina, no requeriría ajuste de dosis en insuficiencia renal; sin embargo, la formulación intravenosa lleva también ciclodextrina, que se acumula en esta situación, por lo que esta vía de administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min).

Se ha observado intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal) con la administración de la solución oral, neuropatía, alteraciones cerebelosas, alucinaciones e hipertrigliceridemia. El itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Produce interacciones con otros fármacos, vía CYP450, similares a las de voriconazol.

Muestra utilidad en el tratamiento de la candidiasis esofágica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la esporotricosis, la histoplasmosis y la cromoblastomicosis. La dosis administrada es de 200-600 mg/día. La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, especialmente en infecciones sistémicas, como la blastomicosis o la histoplasmosis, para alcanzar concentraciones valle de 1 mg/L.

4. Posaconazol

Su espectro es similar al del fluconazol, siendo útil en aspergilosos, zigomicosis, fusariosis, histoplasmosis, infecciones por *Scedosporium*, coccidiomicosis, criptococosis, cromoblastomicosis y candidiasis refractarias a otros tratamientos. Un 40% de *C. albicans*, resistente al fluconazol, presenta resistencia cruzada con el posaconazol. Tiene buena biodisponibilidad oral, aunque se absorbe lentamente, alcanzando la $C_{máx}$ a las 5 h de su administración. Su absorción aumenta significativamente con alimentos ricos en grasa. No existe formulación intravenosa. Su alta lipofilicidad justifica el gran V_d con penetración tisular importante. Su escaso metabolismo hepático, vía UDP-glucuronidación y probablemente con participación del CYP3A4, difiere del resto de los azoles. El fármaco es substrato de la glucoproteína-P. No necesita ajuste en insuficiencia renal.

Se ha descrito toxicidad hepática, leve y reversible al suspender el tratamiento, con aumento de ASL, AST, bilirrubina y fosfatasa alcalina. También pueden observarse alteraciones digestivas y neurológicas menores (somnolencia, cefalea), alteraciones hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia), anorexia y trastornos hidroelectrolíticos. Las interacciones con otros fármacos, metabolizados vía CYP450, aunque están descritas, son menos frecuentes que con otros derivados del grupo; además, el posaconazol debe evitarse en pacientes que reciban tratamiento con derivados ergotamínicos, sustratos de CYP3A4 (terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina), porque el aumento de sus concentraciones plasmáticas puede dar lugar a aumento del QT y, aunque muy infrecuentemente, *torsades de pointes*. Está contraindicada la asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina y atorvastatina).

Es eficaz en el tratamiento de candidiasis orofaríngea, aspergilosis invasiva, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma y coccidiomicosis resistentes a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos fármacos. También se ha utilizado en la profilaxis de infección fúngica en pacientes inmunosuprimidos de alto riesgo.

La dosis recomendada varía para diferentes afecciones. En la candidiasis orofaríngea se recomiendan 200 mg (5 mL) el primer día de tratamiento, seguidos de 100 mg/24 h hasta completarlo (aproximadamente 10-15 días). En las infecciones fúngicas invasivas, la dosis recomendada es de 400 mg/12 h (en pacientes que no pueden tolerar alimentos, 200 mg/6 h). La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, aconsejándose concentraciones valle mayores de 0,7 mg/L.

5. Ketoconazol

Aunque el ketoconazol fue el primer imidazólico de uso generalizado, su variabilidad en la absorción, sus frecuentes efectos secundarios digestivos, la posibilidad de hepatotoxicidad grave, aunque rara, sus efectos inhibidores sobre la síntesis gonadal de testosterona y suprarrenal de andrógenos, junto con el hecho de que desplace a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos, han hecho que se sustituya por otros azoles en muchas de sus indicaciones, quedando su utilidad prácticamente restringida al tratamiento de diferentes tipos de tiñas (*T. corporis, cruris* o *pedis*) y muy especialmente al tratamiento de la tiña versicolor, en que se considera tratamiento de elección (400 mg p.o., dosis única, o 200 mg/24 h durante 1 semana; uso tópico posible).

Por su capacidad de inhibir la síntesis de glucocorticoides se utiliza en la enfermedad de Cushing (v. cap. 52, apartado III).

6. Miconazol

Es un fungostático de amplio espectro que se utiliza, sobre todo, por vía tópica en micosis superficiales, pero excepcionalmente puede ser eficaz en algunas profundas por vía intravenosa, aunque su utilidad es muy limitada por la elevada toxicidad (en España actualmente solo existe comercializado y autorizado para uso tópico).

Por vía tópica es eficaz en infecciones dermatofíticas del tipo de la *tinea pedis*, la *tinea cruris* y la *tinea versicolor*, así como en las *candidiasis* cutánea y vaginal, y en infecciones por *Torulopsis glabrata;* es menos eficaz que la griseofulvina en las dermatofitosis de cuero cabelludo, barba y uñas. Por vía oral se utiliza para candidiasis bucofaríngeas e intestinales.

Por vía tópica se aplica en forma de crema, dos veces al día, durante 14 días (v. tabla 72-9).

B. Imidazólicos de aplicación tópica

Son numerosos los derivados imidazólicos de aplicación tópica. Su espectro antimicótico es parecido y, aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil llevar a cabo una valoración clínico-terapéutica comparada (v. tabla 67-2) (v. también tabla 72-9).

El **bifonazol** es activo sobre las diversas especies de dermatofitos, incluidas las formas de levaduras (candidiasis) y otros micetos, como *Malassezia furfur;* también eficaz sobre *Corynebacterium minutissimum.* Se aplica localmente durante 2-4 semanas. Puede producir reacciones locales irritativas e hipersensibilidad al alcohol cetilesterílico utilizado como excipiente. Se aplica en forma de crema, solución y polvo (v. tabla 72-9).

El **clotrimazol** es útil en la *tinea versicolor,* candidiasis cutáneas y candidiasis mucosas y mucocutáneas. La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. Las reacciones adversas consisten en eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal puede producir irritación local.

El **econazol** es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidiasis cutáneas superficiales; no es útil en la tiña del cuero cabelludo. Las tiñas corporal e inguinal requieren 2 semanas de tratamiento, y la tiña de los pies hasta 4 semanas. Puede producir reacciones locales. Se aplica en forma de crema.

El **sulconazol** es muy activo en las dermatofitosis e infecciones por *Candida* y *M. furfur.* Se usa en crema al 1-2%, dos veces al día, durante 3 semanas. Parece más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.

El **tioconazol** tiene buena actividad en aplicación tópica frente a *Trichophyton, Epidermophyton, M. furfur* y *C. albicans;* es también activo frente a algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en ciertas onicomicosis. La absorción a partir de la piel y las mucosas es mínima. Puede producir reacciones locales. Por vía vaginal, la dosis es de 100 mg una vez al día durante 3 días. Por vía cutánea se aplica con preparados al 1%; para infecciones de las uñas existe un preparado al 28%.

IV. Equinocandinas

Forman un grupo de antifúngicos de estructura compleja en forma de lipopéptidos semisintéticos (v. fig. 67-1), de uso exclusivamente intravenoso, para el tratamiento de infecciones sistémicas. Inhiben la síntesis de la pared de los hongos por un mecanismo de acción diferente al de los fármacos antes descritos. La pared fúngica, al igual que ocurre con las bacterias, es esencial para proteger a la célula de la lisis, es responsable de la forma característica de cada especie y participa de numerosos procesos necesarios para la supervivencia de los hongos: comunicación intercelular, reacciones enzimáticas, etc. Está formada por una capa externa de mannoproteínas y una interna constituida por β-(1,3)-glucano que es responsable de la integridad estructural de la pared.

Las equinocandinas inhiben de manera no competitiva la enzima β-(1,3)-glucano sintetasa, enzima que cataliza la polimerización de UDP-glucosa en el β-(1,3)-glucano, componente responsable de mantener la integridad y rigidez de la pared fúngica. Cuando la síntesis del glucano es inhibida, se produce la salida de elementos intracelulares como consecuencia de la elevada presión osmótica existente en el citoplasma y la lisis celular. Este mecanismo de acción explica el efecto sinérgico observado en *Aspergillus, Fusarium, Candida* y *C. neoformans* cuando se asocia una equinocandina a voriconazol, itraconazol, fluconazol o anfotericina B.

Están comercializadas la caspofungina, la micafungina y la anidalofungina. De características comunes, las tres tienen escasas interacciones, pocos efectos secundarios y un espectro antifúngico similar que *abarca* todas las especies de *Candida,* aunque *C. parapsilosis* y *C. guillermondii* pueden presentar una sensibilidad disminuida sin aparente relevancia clínica. Ninguna de ellas pasa la barrera hematoencefálica.

1. Caspofungina

1.1. Características farmacocinéticas

Solo puede administrarse por vía intravenosa. Se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, en el 96%, y tiene un bajo V_d (0,3 L/kg). Se metaboliza en el hígado por hidrólisis, N-acetilación y degradación química espontánea, dando lugar a metabolitos que carecen de actividad antifúngica. Se elimina lentamente por las heces y la orina, y puede detectarse más de 20 días después de la administración de una dosis. Solo un 1,4% se encuentra en la orina en forma activa. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-11 h. No requiere modificación de la dosis en la insuficiencia renal; sin embargo, en la insuficiencia hepática (puntuación Child-Pugh: 7-9), tras la dosis inicial de 70 mg, debe reducirse la dosis a 35 mg/día. No existe experiencia clínica suficiente para recomendar dosificación en casos de insuficiencia hepática muy grave (puntuación Child-Pugh: > 9).

1.2. Reacciones adversas

Son infrecuentes y de escasa gravedad. Provoca alteraciones locales (dolor, eritema o flebitis en el lugar de la administración), cefalea, alteraciones gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina), normalmente reversible al suspender el tratamiento. Puede aparecer exantema y prurito y, con menor frecuencia, hipoalbuminemia, hipopotasemia, leucocitopenia y trombocitopenia e hipercalcemia. Mientras no existan más datos, debe evitarse en el embarazo por haberse descrito efectos embriotóxicos con osificación incompleta en animales de experimentación.

Interacciones. Aunque es un pobre sustrato del citocromo P450, se han descrito algunas interacciones con fármacos metabolizados por este sistema enzimático: disminución de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus que aconsejan la monitorización, o aumento del área bajo la curva de caspofungina en pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina A. Este aumento parece estar más relacionado con una disminución en la captación hepática de caspofungina. Por último, la asociación con algunos antirretrovirales (efavirenz y nelfinavir), fenitoína, rifampicina o carbamazepina puede reducir su concentración.

1.3. Indicaciones terapéuticas

Está indicada en la candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos (v. tabla 67-2). También está aprobada su indicación en la aspergilosis invasiva, en adultos y niños, refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B (formas convencional o lipídicas) y/o a derivados imidazólicos (itraconazol o voriconazol). También puede utilizarse en el tratamiento empírico ante la sospecha de infecciones fúngicas sistémicas en pacientes con neutrocitopenia.

En adultos, se administra en infusión intravenosa de 60 min, diluyendo el fármaco en solución salina al 0,9%, nunca en solución que contenga glucosa: 70 mg el primer día, seguidos de 50 mg/día, hasta finalizar el tratamiento. En pacientes de más de 80 kg de peso se recomienda continuar con 70 mg/día hasta completar el tratamiento.

En niños mayores de 12 meses, la dosis debe calcularse teniendo en cuenta la superficie corporal: 70 mg/m² el primer día, (sin exceder la dosis máxima del adulto de 70 mg), seguido de 50 mg/m² diarios hasta completar el tratamiento. Si la respuesta terapéutica no es buena, se puede aumentar la dosis hasta los 70 mg/m², sin exceder 70 mg/día. Las dosis para niños más pequeños y neonatos no están suficientemente establecidas.

2. Micafungina

El uso de la micafungina, aunque es también activa sobre *Candidas* spp. y *Aspergillus,* solo se ha autorizado en el tratamiento de la candidiasis invasiva y en la profilaxis antifúngica de pacientes que van a ser sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes adultos y niños, incluidos neonatos. La indicación en candidiasis esofágica solo está aprobada para adultos. Tras su administración i.v. se une a proteínas en más de un 99%. Su V_D es de 0,39 ± 0,11 L/kg, y la $t_{1/2}$ es de 11-17 h. En su metabolismo intervienen secuencialmente una arilsulfatasa, una metiltransferasa y enzimas P450, pero no se conocen interacciones *in vivo* con fármacos que actúan sobre ellas. Su excreción se realiza fundamentalmente por vía fecal.

Aunque es relativamente poco tóxica, se han descrito casos raros de reacciones de hipersensibilidad tipo anafilactoide y anafiláctico, incluyendo shock. Puede ocasionar reacción en el punto de inyección, alteraciones digestivas, aumento de transaminasas, insuficiencia renal reversible y cefalea; actualmente se acepta que la posibilidad de hepatitis es excepcional.

Su dosis para adultos es de 100-150 mg/día en infusión de 1 h. En profilaxis se usa la dosis de 50 mg/día. En niños, la dosis es igual a la de los adultos en >40 kg de peso y, en los <40 kg, 2 mg/kg/día en la candidiasis invasiva y 1 mg/kg/día en la indicación profiláctica aprobada, pudiendo aumentarse la dosis, si la respuesta no es favorable, a 200 mg/día (>40 kg) y 4 mg/kg/día (<40 kg). En la candidiasis invasiva, el tratamiento debe prolongarse al menos 2 semanas y prolongarse 1 semana después de la desaparición de los datos clínicos o negativización del cultivo. En profilaxis, el tratamiento debe mantenerse hasta 1 semana después de la recuperación de la neutropenia.

3. Anidulafungina

Esta equinocandina es eficaz en infecciones por *Candida,* habiéndose aprobado su uso en candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos, aunque también podría ser útil en la candidiasis esofágica. Su farmacocinética es similar a la de las demás equinocandinas; se une a proteínas en un 99%. El Vd es de 0,56 L/kg y la $t_{1/2}$ es de 25,6 h. Provoca síntomas mediados por liberación de histamina (*rash,* urticaria, *flushing,* prurito, disnea e hipotensión), que son raros si la velocidad de infusión es menor de 1,1 mg/min. Su dosis es de 200 mg/día en infusión de 3 h el primer día, y posteriormente de 100 mg/día. No necesita ajuste en insuficiencia renal ni hepática. El hecho de que en su metabolismo no intervenga ni CYP450 ni glucoproteína P hace que no produzca interacciones con otros fármacos.

V. Otros antifúngicos

A. Preparados de aplicación sistémica

1. Flucitosina (5-fluorocitosina)

Es un derivado fluorado de la citosina (v. fig. 67-1) que, en las células fúngicas, se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosina desaminasa. La acción molecular del 5-fluorouracilo sobre los ácidos nucleicos ha sido ampliamente descrita en el capítulo 59. La selectividad de la flucitosina por los hongos se basa en que las células de mamífero apenas tienen capacidad de transformarla en el producto activo.

La flucitosina es activa frente *C. neoformans, Candida albicans, Aspergillus* y puede ser eficaz en la cromoblastomicosis (v. tabla 67-2). En las cromomicosis subcutáneas, las lesiones pequeñas responden bien a la flucitosina sola, pero las grandes requieren la resección previa; puede ser necesaria la asociación de anfotericina B. Esta misma asociación resulta indispensable para tratar las criptococosis y candidiasis, con el fin de evitar la aparición de resistencias y para reducir la dosis de anfotericina B.

Por vía oral se absorbe el 80%, con un $t_{máx}$ de 1-2 h. Se une escasamente a proteínas y se distribuye por todo el organismo, atravesando en abundancia la BHE; la concentración en el LCR llega a ser hasta del 80% de la plasmática. Se elimina sin metabolizar por la orina el 60-80%, con un aclaramiento que corresponde al 75% del de creatinina, por lo que su dosis debe modificarse con función renal disminuida, hecho de importancia si se asocia a anfotericina B. En condiciones normales, la $t_{1/2}$ es de 3-6 h.

Su administración puede producir molestias gastrointestinales, sobre todo diarrea, que en ocasiones aparece de forma diferida. La reacción adversa más grave es hematológica (leucopenia y trombopenia), de carácter reversible, en relación con la dosis y más probable si los niveles superan los 100 μg/mL o el paciente está previamente inmunodeprimido. Puede producir alteraciones hepáticas.

Continúa siendo una alternativa eficaz en el tratamiento de la meningitis criptocócica, asociada a anfotericina B. Si la función renal es normal, la dosis es de 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 h; si se administra junto con anfotericina B, esta se administra a la dosis inicial de 0,3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

2. Terbinafina

Pertenece al grupo de antifúngicos alilaminas. Aunque *in vitro* muestra amplio espectro de actividad antifúngica, en la práctica clínica encuentra su máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas: *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis,* tanto en infecciones crónicas como recurrentes, en la candidiasis cutánea y en la pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos (*Trypanosoma cruzi* y *Leishmania mexicana*).

Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno; la sensibilidad de la escualeno-epoxidasa de hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero. Es, pues, una acción anterior a la de los imidazoles dentro de la misma cadena de síntesis del ergosterol. A diferencia de estos, tiene escasa afinidad por el citocromo P450, por lo que no interfiere en la síntesis de hormonas esteroideas.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos; por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. La semivida de eliminación es de 11-16 h, con una segunda fase de 90-100 h. En administración tópica se absorbe menos del 5%.

Las reacciones adversas por vía oral más frecuentes son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio. Por esta vía se administran 250 mg/día durante 2-4 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2-6 semanas *(tinea pedis)* y 1,5-12 meses (micosis de uñas). En aplicación tópica se utiliza crema al 1%, una o dos veces al día, durante 1-2 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2 semanas (pitiriasis versicolor) y 2-4 semanas *(tinea pedis)* (v. tabla 72-9).

B. Preparados de aplicación tópica

El **ciclopirox** es una hidroxipiridona tan eficaz como el clotrimazol en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis, incluida la *tinea versicolor*. Está por definir su eficacia definitiva en el tratamiento de las diversas tiñas. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema al 1% durante 2-4 semanas como mínimo, dos veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

El **clioquinol** es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; solo se acepta la aplicación tópica, por cuanto la administración sistémica puede producir neuropatía mielooóptica subaguda. Téngase presente que también se absorbe a través de la piel (hasta el 40%). Se puede emplear en la *tinea pedis* y en algunas piodermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

El **tolnaftato** se emplea en la *tinea pedis* y la *tinea versicolor*, pero no sirve para otras localizaciones de las tiñas ni para las candidiasis; en las lesiones hiperqueratósicas es útil alternar con el ácido salicílico como agente queratolítico. Rara vez produce reacciones de sensibilización.

C. Nuevas formas de tratamiento

Puesto que muchas infecciones por hongos, sobre todo las más graves, se producen en pacientes inmunodeprimidos, parece razonable utilizar tratamientos en los que los fármacos antifúngicos se asocien a agentes que mejoren los mecanismos de defensa del organismo. Esto es lo que se intenta con la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) (v. cap. 46). Estos factores no solo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida.

Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la interleucina y el interferón γ, aunque su eficacia y seguridad todavía está pendiente de comprobación. Una nueva estrategia es la utilización de anticuerpos, como es el caso del **micograb,** que, tras su aprobación, fue retirado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

BIBLIOGRAFÍA

Adler-Moore JP, Profitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. J Liposome Res 1993;3:429-50.

Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:345-61.

Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. Pediatrics 2007;119:772-84.

Cappelletty D, Eiselstein-McKitrick K. The echinocandins. Pharmacotherapy 2007;27:369-88.

Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2007;45:562-8.

Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections A comparison. Drugs 2011;71:11-41.

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-59.

Deck DH, Guglielmo BJ. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:137-49.

Dening DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. JAC 2002;49:37-41.

Dix SP, Andriole VT. Lipid formulations of amphotericin B. Curr Clin Top Infect Dis 2000;20:1-23.

Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. JAC 2002;49:31-6.

Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly 2006;136:447-63.

Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). [Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by Aspergillus spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011 Jun-Jul;29(6):435-54.

Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. Bio Blood Marrow Transplant 2004;10:494-503.

Gavaldà J, Meije Y, Len O, Pahissa A. [Invasive fungal infection in solid organ transplant]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30:645-53.

Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2005;56(Suppl. S1):i23-32.

Goa KL, Barradell LB. Fluconazol. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycosis in immunocompromised patients. Drugs 1995;50:658-90.

Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. Int J Antimicrob Ag 2001;17:161-9.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy on invasive aspergilosis. N Engl J Med 2002;347:408-15.

Janknegt R, De Marie S, Bakker-Woundenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clin Pharmacokinet 1992;23:279-91.

Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 2006;9:483-8.

Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001;61:1121-9.

Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1479-92.

Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, et al. Phase 2 randomized dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2021-4.

Leake HA, Appleyard MN, Hartley JPR. Successful of resistant cryptococcal meningitis with amphotericin B lipid emulsion after nephrotoxicity with conventional intravenous amphotericin B. J Infect 1994;28:319-22.

Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowiez M, Benjamin Jr DK, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: A pharmacological perspective. Br J Clin Pharmacol 2012; doi: 10. 1111/bcp.12025.

Macedo MCMA, Dulley FI, Ostronoff M, et al. Effectiveness of amphotericin B in lipid emulsion for treating fungal septicemia in granulocytopenic patients. Clin Infect Dis 1994;19:366-7.

Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. Drugs 2007;67:1803-12.

Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. Expert Opin Pharmacother 2006;7:297-305.

Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002;347:2020-9.

Morgan DJ, Ching MS, Raymond K, et al. Elimination of amphotericin B in impaired renal function. Clin Pharmacol Ther 1983;34:248-53.

Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections. Part 2. Am J Health Syst Pharm 2006;63:1813-20.

Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van der Hoven B, Spronk P, et al. Mycograb Invasive Candidiasis Study Group. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2006;42:1404-13.

Pam PA, Bartlett JG. When should variconazole be used? Disponible en: www.hopkins-abxguide.org.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004;38:161-89.

Petrikkos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. Int J Antimicrob Agents 2007;30:108-17.

Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections. Drugs 1996;52:209-24.

Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 502-14.

Richardson MD, Jones BL. Systemic fungal infections. Disponible en: http://www.fungalforum.com/Presentations/therapeutic.pdf.

Rijders BJ, Cornelissen JJ, Slobe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergilosis during prolonged neutropenia: A randomized placebo-conrolled trial. Clin. Infect. Dis 2008;46:1401-8.

Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazol on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther 2002;71:226-34.

Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of posaconazol on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. Pharmacotherapy 2007;27(6):825-34.

Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs 2007;67:269-98.

Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:707-17.

Smith D, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: Phatmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Ther. Drug Monit 2008;30:167-72.

Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins–first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? N Engl J Med 2007;356:2525-6.

Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. Clin Infect Dis 2006;43:1060-8.

Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agents. Clin Ther 2002;24:351-73.

Traunmüller F, Popovic M, Konz K-H, et al. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. Pharmacology 2011;88:213-24.

Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications in AIDS: current and future prospects. Drugs 1987;33:66-84.

Capítulo 68

Farmacología de las infecciones por virus, no VIH

S. Echevarría, M.B. Sánchez y A. Mediavilla

I. Consideraciones generales

Los virus son parásitos intracelulares obligados que necesitan enzimas y macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación. Esta absoluta dependencia de las funciones metabólicas de la célula del huésped constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antivírica. Conseguir el bloqueo de la actividad vírica sin lesionar el metabolismo celular no es un problema de fácil solución.

El actual desarrollo tecnológico permite ir conociendo la estructura y los mecanismos replicativos de los diferentes virus, con lo que es posible señalar los puntos de acción de nuevas sustancias y diseñarlas para que actúen con selectividad. De esta manera se van obteniendo agentes antivíricos cada vez más específicos.

El espectro de actividad y su potencia respecto a un determinado virus habitualmente se expresa como DI_{50} o concentración necesaria para inhibir el crecimiento del 50% de un inóculo estándar (existen variaciones dependientes de diversos factores: cepa del virus, tipo de célula hospedadora, medio de cultivo o método de medida de la inhibición/efecto citopático, síntesis de ADN, etc.). La determinación del índice terapéutico sirve de guía sobre la seguridad de su empleo en las aplicaciones clínicas: a mayor índice, mayor seguridad.

Así, por ejemplo, las DI_{50} del aciclovir, ganciclovir y citarabina sobre el virus del herpes simple (VHS) son muy similares (0,1, 0,2 y 0,1 μM, respectivamente), pero las concentraciones inhibidoras para la médula ósea son 200, 40 y 0,1 μM, respectivamente, por lo que el índice terapéutico *in vitro* para cada una de ellas es de 2.000, 200 y 1, lo cual se correlaciona bastante bien con la toxicidad medular que presentarán *in vivo* estos fármacos.

En el presente capítulo se analizan los fármacos que actúan sobre virus que no causan la inmunodeficiencia humana (virus no VIH). El problema que presenta el tratamiento de estas infecciones víricas es el diagnóstico temprano y seguro. Muchos de los síndromes causados por tales virus son comunes a muchos de ellos, y algunos provocan cuadros benignos y autolimitados en los que cabe plantearse si la relación entre eficacia y toxicidad justificaría el tratamiento. Comenzar precozmente un tratamiento exige seguridad en el diagnóstico, pero también es más probable una respuesta terapéutica favorable. También en este campo, los avances biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, ELISA, PCR, etc.) de los últimos años han permitido mayor eficacia a la terapia antivírica.

Si bien se conocen muchos compuestos con actividad antivírica *in vitro*, la mayoría afecta a alguna función celular y presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante para el ser humano. Solo alrededor de una veintena han conseguido la aprobación para su uso clínico (tabla 68-1); la mayoría inhibe pasos específicos de la replicación vírica y, por lo tanto, tienen un espectro restringido de actividad antivírica. Asimismo, debido a su mecanismo de acción, no son efectivos frente al virus que no esté replicándose (virus latentes); son fármacos virostáticos.

II. Análogos de los nucleósidos

Comprende el mayor número de fármacos antivirales. Con el objeto de facilitar su consulta, se han agrupado atendiendo a su principal indicación terapéutica.

A. Actividad predominante frente al VHS

1. Aciclovir

Es la acicloguanosina (9-[2-hidroxietoximetil]-guanina), análogo acíclico del nucleósido natural 2'-desoxiguanosina (fig. 68-1), con potente acción antivírica frente a muchos *Herpesvirus*.

Es especialmente activo frente al VHS de los tipos 1 y 2 (CI_{50}: 0,1-1,6 μM) y el virus de la varicela zóster (VVZ) (CI_{50}: 3-4 μM); en orden descendente, también presenta actividad *in vitro* frente al virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus (CMV). Frente al CMV, su actividad es mucho menor que la del ganciclovir, el foscarnet y la vidarabina; muchas cepas son resistentes al aciclovir (CI_{50} > 200 μM).

Su acción antivírica se manifiesta únicamente en virus en fase de replicación. Esta acción selectiva se debe al hecho de que, en su primera fosforilación a aciclovir monofosfato, interviene una enzima propia del virus, la timidincinasa (no presente en el CMV) (fig. 68-2). En células no infectadas por virus, esta primera fosforilación es muy lenta. De hecho, esta enzima vírica tiene una afinidad por el aciclovir 200 veces superior a la de la timidina cinasa de la célula. Las posteriores fosforilaciones hasta alcanzar la forma activa del fármaco, aciclovir trifosfato, se llevan a cabo mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato es capaz de inhibir la replicación vírica por tres vías: *a)* inhibiendo selectivamente la ADN polimerasa vírica; *b)* mediante la competencia del aciclovir trifosfato con la guanosina trifosfato por incorporarse al ADN vírico, y *c)* actuando como finalizador de cadena al incorporarse al ADN vírico. No se descarta que existan mecanismos adicionales de acción.

Dado que el crecimiento celular solo llega a inhibirse a concentraciones muy altas de aciclovir (>300 μM), el índice terapéutico de este fármaco es muy favorable (>3.000).

La *resistencia* al aciclovir puede aparecer por diferentes vías: *a)* el mecanismo más común es la aparición de una mutación que genere una cepa deficiente en timidincinasa; *b)* una mutación que genere una timidincinasa que no reconozca al aciclovir como sustrato, y *c)* la última conocida es la aparición de una mutación que altere la sensibilidad de ADN polimerasa vírica al aciclovir trifosfato. En caso de resistencia al aciclovir, se ha recomendado el uso de foscarnet.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 68-1 Clasificación de los antivíricos no VIH

1. **Análogos de los nucleósidos**
   - Aciclovir
   - Valaciclovir
   - Famciclovir
   - Ganciclovir
   - Valganciclovir
   - Cidofovir
   - Vidarabina
   - Trifluridina
   - Lamivudina
   - Adefovir
   - Entecavir
   - Emtricitabina
   - Ribavirina
   - Brivudina
2. **Aminas tricíclicas (adamantanos)**
   - Amantadina
   - Rimantadina
3. **Análogos de los pirofosfatos**
   - Foscarnet
4. **Inhibidores de la neuraminidasa**
   - Zanamivir
   - Oseltamivir
5. **Anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido**
   - Palivizumab
   - Fomivirsén
6. **Interferones**
   - Alfa: 2a, 2b
   - Beta
   - Gamma
7. **Inhibidores de la proteasa**
   - Boceprevir
   - Telaprevir
8. **Otros:** soribudina, maribavir, lobucavir, tremacamra, etc.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

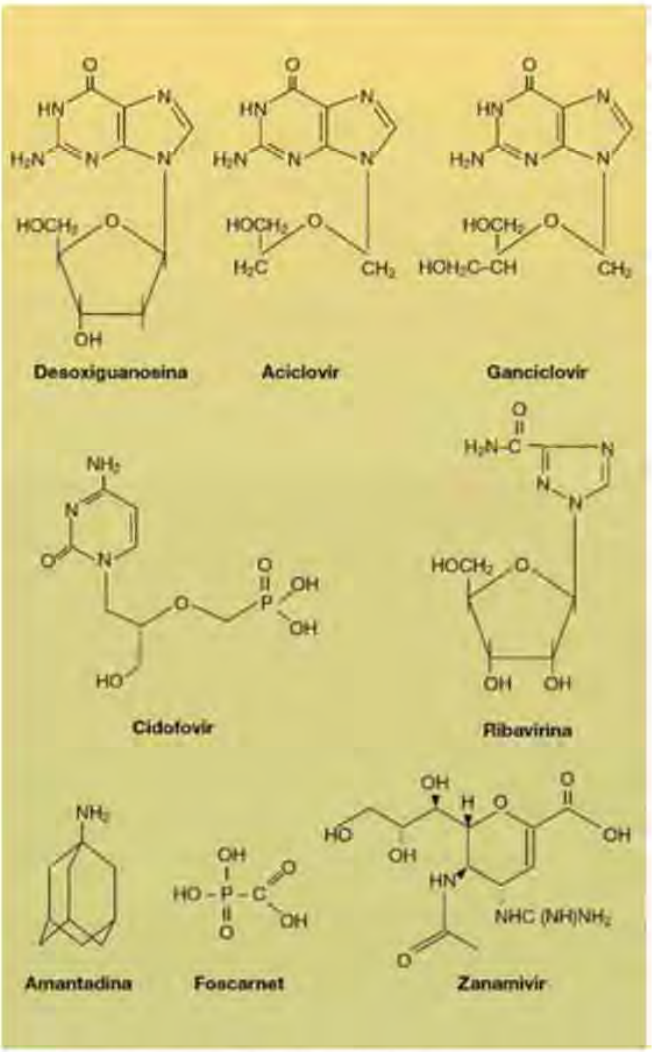


Figura 68-1 Estructura de fármacos antivíricos no VIH.

La absorción oral es lenta y variable, con una biodisponibilidad del 15-30%, alcanzando la $C_{máx}$ a las 1,5-2,5 h de la dosis (tabla 68-2). Por vía intravenosa se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis basal del 30-50% de las que se alcanzarían tras la administración por vía oral. Se fija a proteínas plasmáticas en el 15%, y su V_d es de 48 L. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos (en el pulmón y el riñón alcanza concentraciones 130 veces superiores a las plasmáticas) y atraviesa la barrera placentaria de forma pasiva. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) alcanza concentraciones del 50% de las plasmáticas tanto por vía intravenosa como oral, en el humor acuoso del 30-50%, y se concentra en la leche materna. Las concentraciones alcanzadas en el fluido de las vesículas que se producen en el herpes zóster son similares a las plasmáticas. Su metabolismo hepático es escaso y da lugar a metabolitos inactivos. El 60-80% del fármaco se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada, y solo el 2% por las heces. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 1,5-2,5 h en pacientes con buena función renal y de hasta 20 h en caso de insuficiencia renal grave, lo que obliga a modificar la dosis. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60% del fármaco.

La administración tópica oftálmica, aunque habitualmente se tolera bien, puede producir ocasionalmente queratopatía *punctata* superficial, quemadura y escozor local. Las cremas tópicas alguna vez se han asociado a sensación de quemadura, prurito y eritema, muy raramente a dermatitis alérgica de contacto.

La tolerancia por vía oral es muy buena, pero en menos del 5% de los pacientes se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones. La afectación renal y la neurotoxicidad son las reacciones adversas más importantes con el uso intravenoso. La afectación renal, más frecuente con altas dosis intravenosas y con el empleo en bolos, puede prevenirse con una adecuada hidratación y la perfusión en más de 1 h. Se observa una elevación de la creatinina sérica en el 5-25% de los pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/8 h, probablemente por cristalización en los túbulos renales, reversible al suspender el tratamiento. Por vía oral, raramente ocurre, a no ser que se empleen dosis muy altas.

Concentraciones plasmáticas elevadas, como las que se producen en la insuficiencia renal, pueden producir neurotoxicidad. En orden decreciente, los efectos observados han sido: temblor, mioclonías, confusión, agitación, letargia, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, convulsiones, disartria y síntomas focales unilaterales. La neurotoxicidad es reversible, no parece claro que se relacione con las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Otras alteraciones descritas incluyen flebitis o inflamación local en la zona de administración intravenosa, elevación de transaminasas y sequedad de la

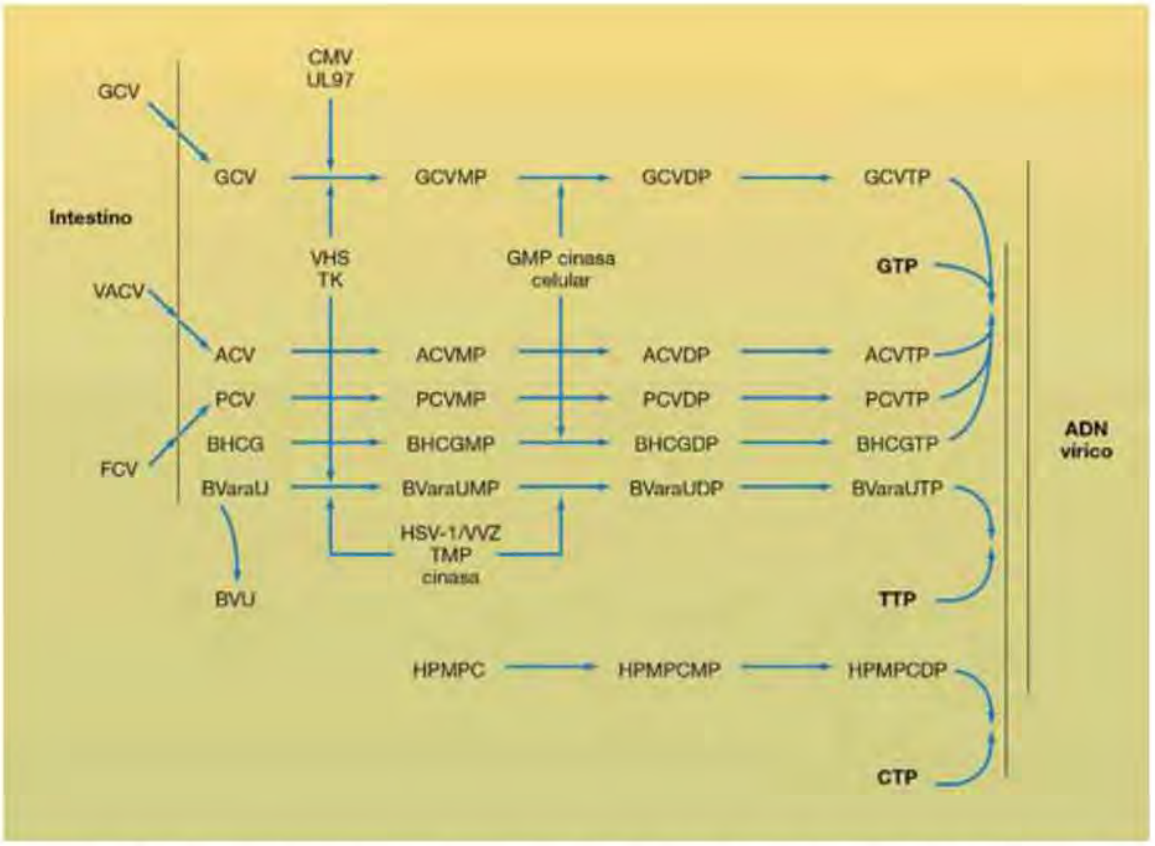


Figura 68-2 Mecanismos de acción de los fármacos antivíricos que inhiben la ADN polimerasa vírica. Los nucleótidos trifosfatados (TP) y difosfatados (DP) se dirigen hacia las ADN polimerasas. El citomegalovirus (CMV) no sintetiza timidilato cinasa, sino que el gen *UL97* codifica un péptido de tipo proteincinasa capaz de monofosforilar el ganciclovir (GCV). El aciclovir (ACV), el penciclovir (PCV), el lobucavir (BHCG) y la sorivudina (BVaraU) son activados por la timidincinasa (TK) específica del virus herpes simple (HSV). El cidofovir (HPMPC) es un nucleótido que no necesita la TK vírica. BVU: bromoviniluracilo; CTP: citidina trifosfato; GTP: guanidina trifosfato; TTP: timidina trifosfato; VACV: valaciclovir; VVZ: virus de la varicela zóster.

Tabla 68-2 Características farmacocinéticas de los antivíricos no VIH

Fármaco	$t_{máx}$ (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Semivida de eliminación (h)	Eliminación renal (% de la dosis)
Aciclovir	1,5-2,5	10-20	10-20	0,6-0,8	2-3	60-80
Amantadina		85-95	—	—	12-17	90
Boceprevir	2 h	Mejora con comida	75		3,4	9
Cidofovir	<5		<0,5	0,5	2,5	90
Emtricitabina	—	60-90			—	
Famciclovir	0,5-1,5	77	20	1-1,5	2-2,5	60
Foscarnet	—	—	<20	0,3-0,6	3-7	78-96
Ganciclovir	0,5-1	6	2	0,5-1	2-4	90-100
Lamivudina					5-7	
Oseltamivir		79	—	—	1-3	
Ribavirina	—	35-50				30-50
Rimantadina					24-36	10-25
Telaprevir	4-5 h	Mejora con comida	59-76		9-11	1
Valaciclovir		30-90			3	1[a]
Valganciclovir	6-9					
Vidarabina	—	Mínima	20-30	—	3,5	40-50[b]
Zanamivir	—	2	Escasa	16	2	90

[a]El resto se elimina como el aciclovir.
[b]Como ara-Hx; el 1-3% sin modificar.

boca. No se han demostrado efectos carcinógenos ni teratógenos en animales. Los datos sobre teratogenicidad en seres humanos son escasos.

La probenecida reduce el aclaramiento renal del aciclovir, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Probablemente, otros fármacos aniónicos secretados por el túbulo renal (penicilinas, cefalosporinas, metotrexato, etc.) puedan disminuir también el aclaramiento renal del aciclovir. El aciclovir también puede reducir el aclaramiento renal de fármacos eliminados por secreción tubular activa.

Indicaciones terapéuticas. Está indicado en infecciones por VHS-1, VHS-2 y VVZ en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos (tabla 68-3). Acorta la duración de los síntomas si se emplea de forma temprana. La forma tópica tiene escaso valor en el herpes labial y el herpes genital, por lo que no se recomienda como tratamiento sistemático en estos casos, pero la preparación oftálmica puede estar indicada en la queratoconjuntivitis herpética. En las infecciones por VHS, el tratamiento oral está indicado en casos de herpes labial (si se inicia de forma temprana), especialmente si las recaídas son frecuentes; en el herpes genital, tanto en el primer episodio como en recurrencias, y tratamiento supresor para futuras recaídas. La vía intravenosa se recomienda en la infección diseminada del recién nacido, en la encefalitis herpética y en las infecciones sistémicas de los inmunodeprimidos. También puede emplearse, oral o intravenoso, como profilaxis de las infecciones herpéticas en pacientes que han recibido un trasplante y con infección latente.

Tabla 68-3 Antivíricos no VIH. Indicaciones terapéuticas y dosificación

Virus	Infección/tratamiento	Dosis para adultos	Dosis para niños
Herpes simple	Infección genital primaria		
	Aciclovir	200 mg/4 h-400 mg/8 h p.o. (5 dosis/ día; 7-10 días) 5 mg/kg/8 h i.v. (5 días)	
	Famciclovir	250-500 mg/12 h p.o. (10 días)	
	Valaciclovir	500 mg-1 g/12 h p.o. (10 días)	
	Infección genital recurrente		
	Aciclovir	200 mg/4 h (5 dosis/día; 5 días) o 400 mg/8 h (5 días)	
	Famciclovir	125 mg/12 h (5 días)	
	Valaciclovir	500 mg/12 h (5 días)	
	Encefalitis		
	Aciclovir	10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)
	Infección cutaneomucosa		
	Aciclovir	400 mg/8 h p.o. (14-21 días) 5-10 mg/kg/8 h i.v. (7-14 días)	
	Inmunodeprimidos	400 mg/8 h p.o. (14-21 días) 10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	
	Infección generalizada neonatal		10-15 mg/kg/8 h i.v. (10-21 días) 5 mg/kg/8 h i.v.
	Gingivitis/estomatitis neonatal		
	Profilaxis trasplantes (1-3 meses postrasplante)	200 mg/4 h-400 mg/8 h p.o. 5 mg/kg/8 h i.v.	
Varicela zóster	Varicela (adolescentes)	800 mg/4 h (5 dosis/día; 7 días)	
	Neumonía		
	Aciclovir	800 mg, oral, 5 veces al día, 10 días o 10-12 mg/kg/8 h i.v.	Grave: 10-15 mg/kg/8 h i.v. Menos grave: 10-20 mg/kg/6 h oral (5 días)
	Herpes zóster		
	Aciclovir	800 mg/5 dosis/día, 7-10 días	
	Famciclovir	500 mg/8 h (7 días)	
	Valaciclovir	1 g/8 h (7 días)	
	Zóster oftálmico		
	Aciclovir	600-800 mg/5 dosis/día oral (10 días)	

(Continúa)

Tabla 68-3 Antivíricos no VIH. Indicaciones terapéuticas y dosificación *(cont.)*

Virus	Infección/tratamiento	Dosis para adultos	Dosis para niños
Citomegalovirus	Retinitis		
	Ganciclovir	5 mg/kg/12 h i.v. (14-21 días) intraocular: 1-2 µg/h (6-7 meses)	
	Foscarnet	60 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	
	Cidofovir	Inicial: 5 mg/kg/semana (2 semanas) Mantenimiento: 5 mg/kg/2 semanas	
	Fomivirsén	330 µg/2 semanas (intravítreo)	
Influenza A	*Amantadina*	100 mg/12 h (3-5 días) p.o.	
	Rimantadina	100 mg/12 h (3-5 días) p.o.	1-9 años: 2,2 mg/kg/12 h oral
	Zanamivir	10 mg/12 h (5 días): aerosol inhalador	5 mg/kg/día oral en 2 dosis
	Oseltamivir	75 mg/12 h (5 días): p.o.	
Virus respiratorio sincitial	*Ribavirina*	1,1 g/día (aerosol)	
	Palivizumab		
Hepatitis B crónica	Interferón α-2b,	5 millones U/día s.c., i.m. (4 meses)	15 mg/kg/mes; i.m.
	Lamivudina (a)	100 mg/día p.o.	
Hepatitis C	Interferón α-2a o 2b*	3 millones U 3 veces/semana (6-18 meses)	
	+		
	Ribavirina	1.000-1.200 mg/día	

i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular; p.o.: vía oral; s.c.: vía subcutánea.

*La forma pegilada ha demostrado mayor eficacia.

El herpes zóster es otra de las grandes indicaciones del aciclovir, útil cuando las lesiones llevan menos de 48-72 h. En general, se usará la vía oral en inmunocompetentes y la vía intravenosa en inmunodeprimidos. La varicela en inmunodeprimidos se tratará con aciclovir por vía intravenosa; también se ha recomendado el tratamiento oral en la varicela del adulto por la mayor frecuencia de complicaciones (p. ej., neumonía varicelosa), que, de producirse, requiere tratamiento intravenoso. En el niño con varicela deberá evaluarse en cada caso la necesidad del tratamiento.

No está indicado en el tratamiento de las infecciones por CMV, pero se ha mostrado eficaz en la profilaxis de las infecciones por CMV en trasplantados. Las dosis recomendadas en estos casos se exponen en la tabla 68-3. La administración oral (200-800 mg) se efectúa cada 4 h, con un total de cinco dosis al día, porque la dosis nocturna habitualmente se evita; en la actualidad, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico, algunos autores aconsejan dividir la dosis diaria en tres tomas (una dosis cada 8 h), lo que al parecer produce resultados similares. Las dosis intravenosas suelen oscilar entre 5 y 10 mg/kg/8 h. En caso de insuficiencia renal, se ajustarán según el aclaramiento de creatinina.

2. Valaciclovir

La escasa biodisponibilidad oral del aciclovir ha conducido a la síntesis de este derivado, L-valiléster de aciclovir. Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad 3-5 veces superior a la del aciclovir; se hidroliza en minutos por la valaciclovir hidroxilasa, transformándose en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y hepático. No se fosforila antes de su conversión en aciclovir; por lo tanto, su mecanismo de acción y farmacocinética son los del aciclovir. Tras la administración de valaciclovir, menos del 1% se recupera en forma intacta en la orina, y el resto se elimina como aciclovir.

Tiene muy buena tolerancia y sus efectos adversos son los que corresponden al aciclovir; se ha descrito algún caso de púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico-urémico en pacientes que han recibido un trasplante o con infección por el VIH. Las interacciones tampoco difieren de las del aciclovir, si bien la cimetidina y la probenecida pueden reducir el porcentaje de conversión de valaciclovir a aciclovir, así como disminuir su aclaramiento renal.

Está indicado en el herpes zóster en pacientes inmunocompetentes, iniciando el tratamiento antes de pasar 72 h desde el inicio de la erupción; se ha comprobado mejoría incluso de la neuralgia postherpética (v. tabla 68-3). También está indicado en el herpes genital primario y recidivante. Las dosis recomendadas suelen ser de 1 g/8 h (7 días) para el herpes zóster y de 500 mg/12 h (5 días) en el herpes genital. También en este caso deberán ajustarse las dosis en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal (v. tabla 68-3).

3. Famciclovir (penciclovir)

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, activo sobre distintas especies de virus, con el inconveniente de absorberse muy poco por vía oral. El famciclovir (éster diacetato del penciclovir) constituye la fórmula oral del penciclovir.

Inhibe la síntesis del ADN de los *Herpesvirus*. Penetra fácilmente en células infectadas y no infectadas; es fosforilado por la timidincinasa vírica y, posteriormente, mediante enzimas celulares, transformado en su forma activa, el penciclovir trifosfato, que inhibe la ADN polimerasa vírica (v. fig. 68-2).

Tiene mayor afinidad por las células infectadas que el aciclovir, con mayor $t_{1/2}$ intracelular (7-20 h), aunque para inhibir la ADN polimerasa es necesaria mayor concentración de penciclovir trifosfato que de aciclovir. Su espectro es similar al del aciclovir sobre los *Herpesvirus;* especialmente activo frente a VHS-1, VHS-2 y VVZ, con acción limitada sobre VEB y CMV. Es también activo sobre el VHB, aunque su potencia es menor que la de la lamivudina o adefovir (v. más adelante). Si se confirma un efecto sinérgico con la lamivudina, podría usarse en asociación. La mayor parte de las cepas resistentes al aciclovir presentan resistencia cruzada, clínica y virológica, con el penciclovir.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 77%) y se desacetila y oxida a penciclovir a su paso por la mucosa intestinal e hígado. Se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada en el 60% (v. tabla 68-2).

Se tolera muy bien; se han descrito náuseas y cefalea tras su administración. No se han descrito interacciones importantes.

Está indicado en el tratamiento del herpes zóster no complicado en pacientes inmunocompetentes (eficacia antes de las 72 h de la erupción) y en el tratamiento del herpes genital (v. tabla 68-3). También se está ensayando en infecciones recurrentes por VHS en pacientes inmunocompetentes. Las dosis recomendadas y sus indicaciones terapéuticas figuran en la tabla 68-3. Las dosis deben ajustarse en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. El uso pediátrico todavía no está bien determinado.

4. Vidarabina

La vidarabina (ara-A, arabinósido de adenina o 9-β-D-arabinofuranosiladenina) es un análogo nucleósido de la adenosina (v. cap. 59, apartado II, C, 1). Posee actividad antivírica *in vitro* frente a VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, rabdovirus y virus de la hepatitis B. Su actividad frente al CMV es muy variable.

Tiene que ser fosforilada intracelularmente a partir de enzimas celulares hasta su forma activa, el trifosfato de vidarabina, el cual inhibiría de forma competitiva la ADN polimerasa vírica. Pero, además, puede inhibir otros sistemas enzimáticos, como la ribonucleótido-reductasa y la S-adenosilhomocisteína-hidrolasa, hecho que pudiera ser responsable de algunos efectos tóxicos. Por su escasa biodisponibilidad oral, rápida modificación por acción de diversas enzimas tras su administración i.v. y alta toxicidad, su uso se limita a la vía tópica, en el tratamiento de la queratoconjuntivitis por VHS, donde constituye una alternativa a otros antivíricos (trifluridina o idoxuridina).

5. Trifluridina

La trifluridina (TFT o trifluorotimidina) es un derivado halogenado de la desoxiuridina. Ha mostrado actividad *in vitro* frente a *Herpesvirus*, CMV, virus *Vaccinia* y algunos adenovirus, si bien clínicamente solo es eficaz frente al VHS. En la célula hospedadora es fosforilada a TFT-trifosfato e incorporada al ADN vírico; también se incorpora al ADN celular. Además, el TFT-monofosfato es un potente inhibidor de la timidilato sintetasa, enzima responsable de la conversión de d-UMP en d-TMP necesario para la síntesis de ADN, lo que explica las propiedades antineoplásicas del fármaco. Su falta de selectividad explicaría su gran toxicidad cuando se administra por vía parenteral. Tiene una $t_{1/2}$ muy corta (18-20 min), lo que obliga a una frecuente administración. La absorción corneal es buena y localmente alcanza concentraciones elevadas con escasa toxicidad sistémica. La toxicidad medular es tan importante (al inhibir la síntesis de ADN, inhibe las células con capacidad replicativa) que imposibilita su empleo parenteral. Localmente puede provocar dolor ocular, edema palpebral, picor, queratopatía epitelial, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado capacidad mutágena y teratógena en animales de experimentación. Su única indicación actual es la *queratoconjuntivitis herpética* (en que resulta más eficaz que la vidarabina) en forma de solución oftálmica al 1%. Se administra una gota cada 2 h (máximo de 9 gotas) hasta la reepitelización, continuando luego 1 semana más con una gota 4-5 veces al día. Ocasionalmente, se ha ensayado tópicamente en infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para VIH, cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

6. Idoxuridina

La idoxuridina (IDU o yododesoxiuridina) es otro análogo halogenado de la timidina, activo frente a la mayor parte de *Herpesvirus* y *Poxvirus*. Aunque fue el primer agente antivírico aprobado para uso clínico, es uno de los fármacos con menor índice terapéutico (<2), de inaceptable toxicidad y con claras desventajas respecto a la trifluridina (menos soluble, menos eficaz y más tóxica), por lo que se ha relegado su uso. Se emplea solo tópicamente, en solución oftálmica al 0,1%, o al 2-40% en piel. Como efectos adversos se han descrito conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y lesión corneal en uso prolongado. También se ha mostrado mutágeno y teratógeno en animales de experimentación.

7. Brivudina

La brivudina (bromovinil desoxiuridina) es un derivado halogenado análogo de la timidina. Presenta una acción altamente selectiva sobre el VVZ, sobre el que tiene una potencia *in vitro* superior al aciclovir y el penciclovir. Mediante la timidincinasa del VVZ, enzima por la que tiene una gran afinidad, es trifosforilada intracelularmente a su forma activa, la brivudina trifosfato, que inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa viral. Su $t_{1/2}$ intracelular (10 h) es superior a la del aciclovir (2-3 h).

Se absorbe por vía oral, su volumen de distribución es grande (75 L) y se une a proteínas plasmáticas en más del 95%. Tras la absorción, su biodisponibilidad es baja (30%), porque presenta un metabolismo de primer paso muy importante. Tiene una eliminación renal predominante (65%) y solo un 21% se elimina por heces. Su $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de 16 h.

Se tolera muy bien, y sus principales efectos adversos son gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal) o cefalea, habitualmente leves. No interacciona con fármacos que emplean el citocromo P450 en su metabolismo. Sin embargo, el bromoviniluracilo, su principal metabolito, inhibe de forma irreversible la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa encargada de metabolizar los nucleósidos naturales. Por ello es capaz de potenciar la acción y toxicidad de 5-FU.

Se administra por vía oral en una sola toma diaria de 125 mg durante 7 días. La respuesta en el herpes zóster, que constituye su única indicación, dependerá del inicio temprano del tratamiento (antes de las 72 h de la aparición de las primeras lesiones).

B. Actividad predominante frente a CMV

1. Ganciclovir

Es la 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina o DHPG, análogo acíclico sintético del nucleósido 2'-desoxiguanina (v. fig. 68-1). Su actividad frente al CMV es de 10 a 100 veces superior a la del aciclovir, por lo que estas infecciones son su principal indicación.

Es un antivírico de amplio espectro frente a los virus de la familia *Herpes viridae*. Es activo frente a VHS-1, VHS-2, CMV, VVZ, VEB y VHH-6. La mayoría de estas cepas pueden ser inhibidas de forma reversible con concentraciones de ganciclovir <10 μM, alcanzables con las dosis habituales intravenosas y con grandes dosis por vía oral.

Como cualquier análogo de los nucleósidos, penetra por difusión pasiva en el interior de la célula diana y debe ser fosforilado hasta su forma activa, el

ganciclovir trifosfato que inhibe la síntesis del ADN vírico compitiendo con la ADN polimerasa vírica y actuando como finalizador de cadena (v. fig. 68-2). En el caso de los virus VHS y VVZ, la primera fosforilación se cataliza por la enzima vírica timidincinasa (como el aciclovir), de la que no dispone el CMV. Este virus emplea otra proteína vírica, una fosfotransferasa codificada por el gen *UL97* del genoma del CMV. Para las dos siguientes fosforilaciones se emplean enzimas de origen celular.

Las resistencias se producen por mutación del gen *UL97*, lo que da lugar a una reducción en la fosforilación intracelular del ganciclovir, o por mutación en el gen *pol*, que origina alteraciones funcionales de la ADN polimerasa vírica. Estas resistencias normalmente no generan resistencia al foscarnet.

La biodisponibilidad por vía oral es baja (6-9%) (v. tabla 68-2), pero se dispone de una formulación oral que, con dosis altas (1 g/8 h), permite alcanzar concentraciones plasmáticas de entre 0,5 y 1 μg/mL que son capaces de superar la CI_{50} de muchas cepas de CMV. La administración intravítrea proporciona altas concentraciones locales con mínima absorción sistémica. Se distribuye ampliamente en el organismo y su V_d es de 0,7 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja (1-2%). En el LCR alcanza el 31-67% de las concentraciones plasmáticas. Tanto en el LCR como en vítreo (40%) las concentraciones aumentan con el tiempo, lo que sugiere una eliminación más lenta. En el pulmón, el hígado y los testículos, las concentraciones son similares a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna. Se elimina casi en su totalidad por excreción renal (filtrado glomerular y secreción tubular). La $t_{1/2}$ plasmática de 2-4 h aumenta hasta más de 12 h en caso de insuficiencia renal, que exige ajuste de dosis. Al igual que el aciclovir, la hemodiálisis reduce a la mitad las concentraciones plasmáticas. La depresión medular es el efecto adverso más importante: neutrocitopenia (25-40%), trombocitopenia (20%) y anemia (4%). Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con reserva medular menor (trasplante de médula ósea o infección por VIH) que en otros inmunodeprimidos. El uso de estimulantes de colonias GM-CSF o G-CSF (v. cap. 46) podría prevenir su aparición. En general, estos efectos revierten al suspender el tratamiento (3-7 días).

Otros efectos secundarios son la fiebre y las erupciones (2%), y alteraciones neurológicas, gastrointestinales, alteraciones de pruebas hepáticas, etc., que no llegan al 1%. La administración oral se acompaña de mayor número de efectos gastrointestinales y menor mielotoxicidad. La vía intravítrea puede ocasionar hemorragias, desprendimiento de retina, induración de la esclera e infecciones.

La asociación a otros agentes mielotóxicos (zidovudina, cotrimoxazol, pentamidina, etc.) favorece la aparición de importante toxicidad medular. Los fármacos que inhiben la secreción tubular renal pueden reducir el aclaramiento renal del ganciclovir. La asociación con imipenem-cilastatina se ha relacionado con la aparición de convulsiones.

Indicaciones terapéuticas. La toxicidad del ganciclovir restringe su utilización a procesos con morbimortalidad importante, por lo que no se considera indicado, normalmente, en infecciones por *Herpesvirus* en personas inmunocompetentes. Su principal indicación es la infección por CMV en inmunodeprimidos, tanto el tratamiento como su profilaxis (v. tabla 68-3).

La retinitis por CMV en los pacientes con infección avanzada por VIH es, tradicionalmente, una de las enfermedades en que es más eficaz. Las dosis recomendadas se indican en la tabla 68-3. La afectación gastrointestinal (esofagitis, colitis, etc.) y la afectación del SNC (radiculomielopatías, encefalitis, etc.) en inmunodeprimidos se han beneficiado del tratamiento intravenoso en algunas ocasiones. En pacientes trasplantados es útil en el tratamiento de la neumonitis y en la infección sistémica por CMV. También se emplea en la infección congénita por CMV.

Aunque la respuesta virológica al tratamiento es buena, la replicación vírica se reanuda al retirar el tratamiento. Por esta razón se emplea en la profilaxis primaria de la infección por CMV o como tratamiento durante el tiempo postrasplante necesario para recuperarse de la inmunodepresión. Y, por lo mismo, en los pacientes diagnosticados de sida debe continuarse con un tratamiento de mantenimiento permanente. Por haber demostrado mejorar la infección por VHB recurrente tras el trasplante de órganos, se está iniciando su administración por vía oral en la infección crónica. El ganciclovir oral constituye una alternativa al tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, empleándose incluso como profilaxis de la aparición de retinitis en las fases avanzadas de la infección por VIH. Las dosis empleadas en estos casos son muy altas (mínimo de 1 g/8 h). En caso de insuficiencia renal se ajustarán las dosis en función del aclaramiento de creatinina.

2. Valganciclovir

Profármaco del ganciclovir, incrementa 10 veces la baja biodisponibilidad (6-9%) de su forma oral, la cual, por las altas dosis necesarias, restringía su uso a solo terapias de mantenimiento. Es un éster monovalil del ganciclovir que se hidroliza rápidamente mediante esterasas hepáticas y esterasas intracelulares de la mucosa intestinal. Se absorbe rápidamente, siendo su $t_{máx}$ de 1-1,5 h y el del ganciclovir 30 min después. El perfil de tolerancia y efectos adversos son los mismos que los del ganciclovir.

Una dosis de valganciclovir oral de 900 mg proporciona una exposición comparable a una dosis de ganciclovir por vía intravenosa de 5 mg/kg. Esta formulación permite su empleo tanto en terapias de inducción como de mantenimiento. Las dosis recomendadas son de 900 mg/12 h durante 3 semanas, seguidos de 900 mg/día como mantenimiento. La administración junto con alimentos mejora su absorción.

3. Cidofovir

Es un análogo nucleótido de la desoxicitosina monofosfato. Desarrollado inicialmente como anticitomegalovirus por presentar una actividad 10 veces superior a la del ganciclovir y actuar en casos de resistencia a este fármaco, su espectro antivírico es bastante amplio. Es activo frente a los *Herpesviridae* (principalmente CMV, pero también VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y HHV-6) y otros virus, como adenovirus, poliomavirus, papilomavirus, vaccinia y virus de hepatitis B.

Como nucleótido, es fosforilado intracelularmente mediante enzimas celulares del hospedador, convirtiéndolo en su forma activa cidofovir difosfato, que actúa no solo como inhibidor, sino como sustrato alternativo de la ADN polimerasa vírica, inhibiendo la replicación del virus. Por tanto, a diferencia del aciclovir y el ganciclovir, que precisan para activarse enzimas víricas, el cidofovir se activa independientemente de la presencia o no del virus. Es eficaz frente a las ADN polimerasas víricas a concentraciones 50-600 veces menores de las que se precisarían para inhibir las ADN polimerasas humanas.

Se han detectado resistencias cruzadas con ganciclovir en infecciones por CMV; estas resistencias se deben a mutaciones en la ADN polimerasa y no en UL97, ya que estas últimas habitualmente son sensibles a cidofovir. Probablemente el tratamiento prolongado con ganciclovir y foscarnet sea capaz de acumular mutaciones de la ADN polimerasa del CMV capaces de provocar resistencias cruzadas, clínicamente detectables, a estos fármacos.

Su biodisponibilidad oral es muy escasa (<5%). Tras su administración intravenosa se excreta de forma inalterada por la orina más del 90% de la dosis administrada en las primeras 24 h, por filtración y por secreción activa, que es bloqueada con probenecida. Tiene un V_d grande (500 mL/kg), que sugiere su distribución fuera del líquido extracelular; se acumula, sobre todo, en la corteza renal. Apenas se une a proteínas. La $t_{1/2}$ intracelular de su metabolito activo (cidofovir difosfato) oscila entre 24 y 65 h; otro de sus metabolitos intracelulares, el cidofovir-fosfato colina, posee una $t_{1/2}$ todavía mayor y podría actuar de reservorio de cidofovir difosfato.

La nefrotoxicidad es la reacción adversa más importante, que puede reducirse mediante prehidratación del paciente y administración simultánea de probenecida. El uso previo de foscarnet incrementa este riesgo. La proteinuria (48%) y la elevación de la creatinina (15%, aunque más de 2 mg/dL solo en el 8%) son efectos que se ven con relativa frecuencia. Otros efectos adversos son: neutrocitopenia (20%), hipotonía ocular (10%), síndrome de Fanconi (6%), fiebre, náuseas, vómitos y diarreas. Es cancerígeno, embriotóxico y teratógeno en animales, por lo que debe evitarse su administración durante el embarazo.

Sus posibles interacciones vendrían derivadas de la suma de toxicidades (renal y mielotóxica) al administrar conjuntamente diversos fármacos, como en el caso de la infección por el VIH y de las interacciones de la probenecida, que se administra simultáneamente.

Indicaciones terapéuticas. Su indicación inicial es el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH y buena función renal (v. tabla 68-3).

Previa hidratación y con la administración de probenecida por vía oral (2 g, 3 h antes, y 1 g, 2 y 8 h después) se infunde la dosis de 5 mg/kg intravenosa (en 1 h) una vez a la semana durante las 2 primeras semanas como inducción; se mantiene el tratamiento a la misma dosis, pero cada 2 semanas posteriormente, con una estricta monitorización de la función renal.

Se han explorado otras indicaciones, como el empleo de cidofovir por vía tópica en cremas al 1 o al 3% en infecciones por papilomavirus (condilomas acuminados y verrugas vulgares), *Molluscum contagiosum*, herpes genital resistente a aciclovir, etc.; su utilización en inyecciones intralesionales (papilomatosis laríngeas, algunas lesiones de Kaposi, etc.) o intraoculares en el caso de retinitis por CMV. En algunas situaciones, de forma anecdótica, se han descrito mejorías con su uso: la leucoencefalopatía multifocal progresiva observada en pacientes con infección por VIH o las infecciones por HHV-8.

C. Actividad predominante frente a VHB

La hepatitis B es un problema sanitario mundial de primer orden. Existen unos 400 millones de personas que son portadoras crónicas del virus responsable, entre las cuales existe un amplio espectro de situaciones clínicas diferentes: desde los portadores asintomáticos del antígeno de superficie (HBsAg) a los que presentan un cuadro de hepatitis crónica con progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. El objetivo de la terapia en la hepatitis crónica es evitar la progresión a cirrosis y el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. Para ello, en la actualidad pueden utilizarse los fármacos cuyas características se describen a continuación.

1. Lamivudina

Es un análogo nucleósido de la citosina empleado ampliamente como antirretroviral, por lo que se describe de forma detallada en el siguiente capítulo. Pero, además, es el primer antivírico oral para el tratamiento de la infección crónica por VHB. En esta indicación se emplea actualmente en monoterapia y en dosis de 100 mg/día (inferior a la empleada como antirretroviral) por vía oral. En cuanto a la duración del tratamiento, se considera que debe prolongarse por encima del año; en cualquier caso, se hará atendiendo a la seroconversión del HBeAg y negativización del ADN-VHB en al menos dos muestras separadas por un período de 6 meses.

A partir de los 6 meses de tratamiento pueden aparecer variantes del VHB resistentes a la lamivudina; esta probabilidad aumenta con el tiempo de tratamiento. La resistencia aparece por mutaciones en la zona YMDD de la ADN polimerasa, reemplazando fundamentalmente la metionina del codón 204, por isoleucina o valina, o bien la metionina reemplaza a leucina en el codón 180. Se han descrito resistencias cruzadas con otros análogos como emtricitabina, fármaco no autorizado actualmente en el tratamiento de la hepatitis B (v. cap. 69).

Al igual que la mayor parte de análogos nucleósidos, quizá con la excepción del famciclovir, no erradica el ccc-ADN del VHB *(covalently closed circular HBV-ADN)*, que puede contribuir al rebote de la actividad vírica tras el cese del tratamiento.

Se ha mostrado tan eficaz como el interferón en el tratamiento de la infección crónica por VHB (v. tabla 68-3). La administración por vía oral y sus escasos efectos adversos suponen una ventaja respecto al interferón, pero la larga duración del tratamiento y la aparición de resistencias son inconvenientes. En cualquier caso, se trata de una buena alternativa al que, hasta el descubrimiento de la lamivudina, era el único tratamiento de la hepatitis B; en muchas situaciones, puede ser la opción preferente. Asimismo, constituye una opción preferente en la profilaxis frente a la reinfección postrasplante hepático.

No parece que el tratamiento combinado lamivudina-interferón mejore los resultados de cada uno de ellos por separado. Se está ensayando su asociación con otros análogos (famciclovir, adefovir, etc.), tanto conjunta como secuencialmente.

2. Adefovir

Es un análogo nucleótido de la adenosina, activo frente a retrovirus (VIH-1, VIH-2), familia *Herpesviridae* (incluido CMV) y *Hepadnavirus* (VHB), incluyendo los resistentes a lamivudina. Se administra por vía oral, en forma de profármaco como adefovir-dipivoxil que precisa ser hidrolizado y difosforilado para ser activo.

Actúa por un mecanismo similar al de otros nucleósidos: bloquea la transcriptasa inversa por mecanismo competitivo y como finalizador de cadena. Su biodisponibilidad oral en forma de adefovir-dipivoxil es de un 59%, alcanzando la C_{max} en plasma entre 0,58 y 4 h (mediana de 1,75 h) después de la administración. Se une escasamente (<4%) a proteínas plasmáticas y se elimina inalterado por la orina, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La concentración plasmática de adefovir disminuye de forma biexponencial, con una $t_{1/2}$ de eliminación final de 5-7 h y la intracelular de 16-18 h, lo que permite una toma diaria.

La toxicidad renal, en forma de acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi, es muy frecuente con tratamientos prolongados (hasta el 30%) y aumenta de forma proporcional a la dosis. La elevación de creatinina, hipofosfatemia, disminución de la carnitina sérica y los trastornos gastrointestinales son otros de sus efectos indeseables más frecuentes.

En su actividad frente al VHB, resulta activo frente a las cepas mutantes YMDD, que causan resistencia del VHB a la lamivudina. Las dosis empleadas habitualmente en el tratamiento de la infección crónica por VHB son de 10 mg una vez al día y se recomienda añadir un suplemento diario de 500 mg de L-carnitina. El intervalo entre dosis debe aumentarse a 48 h en pacientes con ClCr de 30-50 mL/min, y su administración debe evitarse en pacientes con ClCr < 30 mL/min.

3. Entecavir

Es un análogo carbocíclico de la guanosina con potente actividad frente al VHB (*in vitro* es por lo menos 30 veces más potente que la lamivudina), que constituye su principal indicación, puesto que es activo frente a cepas resistentes a lamivudina o clevudina. Presenta cierta actividad frente a otros virus, como VHS, influenza y VIH, pero necesita concentraciones muy elevadas. Debe ser trifosforilado intracelularmente para ser activo, y su semivida intracelular es de 15 h. El compuesto trifosfato inhibe la replicación viral compitiendo con el trifosfato de desoxiguanosina en su incorporación al ADN viral.

Su biodisponibilidad oral es del 90% y la presencia de alimentos disminuye su absorción. El V_d es grande y se une a proteínas plasmáticas en un 13%. No emplea la vía del citocromo P450 en su metabolismo. Se elimina por vía renal.

Se tolera muy bien, con escasos efectos adversos (cefalea, astenia y algún caso de elevación de amilasas). Se emplean dosis de 0,5 mg/día en pacientes sin tratamientos previos, o de 1 mg/día en caso de resistencias, en una sola toma por vía oral, a ser posible con el estómago vacío.

4. Telbivudina

Es un enantiómero L sintético de la desoxitimidina. Tiene mayor actividad frente al VHB que la lamivudina, incluyendo cepas resistentes a adefovir, pero no es activo frente a otros virus. Actúa impidiendo la síntesis del ADN de VHB al inhibir de forma competitiva la polimerasa del VHB. La mutación M204I genera su resistencia y selecciona las mismas cepas resistentes que la lamivudina.

Posee buena biodisponibilidad oral y se une escasamente a proteínas plasmáticas (3%). No sufre metabolismo hepático y se elimina por filtración glomerular en forma de fármaco activo.

La tolerancia es buena, y las principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales (náuseas y diarreas), erupción cutánea, astenia, mareos y cefalea generalmente leves y a elevaciones de la creatina cinasa (CK) sin clínica acompañante. Se han notificado casos de miopatía no correlacionados con la magnitud o la duración de la elevación de la CK, y casos de neuropatía periférica.

La dosis recomendada es de 600 mg en una sola toma diaria por vía oral.

5. Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato es un nucleótido desarrollado como antirretroviral (v. cap 69). Frente al VHB es más efectivo que el adefovir y tiene la ventaja de actuar frente a cepas resistentes a lamivudina. Puede emplearse en pacientes coinfectados con VIH o en monoinfectados. Las dosis empleadas son las de su uso como antirretroviral.

D. Actividad frente a otros virus

1. Ribavirina

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético de la guanosina (v. fig. 68-1). Es un antivírico de amplio espectro que *in vitro* se muestra activo frente al virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). Inhibe la replicación de virus, como el respiratorio sincitial (VRS), influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y algunos togavirus (rubéola), bunyavirus *(Hantavirus)* y arenavirus (fiebre de Lassa). También tiene acción *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, VHS e incluso VIH.

Su mecanismo de acción todavía no está bien establecido; probablemente varíe según el tipo de virus. Utiliza las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula.

Su biodisponibilidad oral es del 35-50%. Las administraciones oral y en aerosol provocan concentraciones séricas similares, mientras que por vía intravenosa son 10 veces superiores. En forma de aerosol, se concentra bien en las secreciones bronquiales. Su perfil farmacocinético es bastante complejo. Se acumula en los hematíes, donde logra concentraciones 100 veces superiores al plasma con una $t_{1/2}$ de 40 días. Se elimina por metabolismo intracelular y por excreción renal (30-50%).

Por vía inhalada, la tolerancia es buena, aunque se ha descrito irritación conjuntival, erupción cutánea y deterioro de las pruebas de función respiratoria como efectos adversos. Con dosis orales altas o por vía intravenosa se ha observado anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, seguida de reticulocitosis al suspender el tratamiento. Con tratamientos prolongados aparecen alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia). Tiene capacidad teratógena en animales de experimentación. Las interacciones farmacológicas son escasas; se ha propuesto cierto antagonismo con la AZT.

En la actualidad se usa en forma de aerosol en el tratamiento de las infecciones por virus respiratorio sincitial en niños (bronquiolitis y neumonías), especialmente en aquellos con especial riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente) o en situaciones graves (Po_2 < 65 mmHg, ventilación mecánica, etc.), aunque no existen datos suficientes que confirmen la relevancia clínica de sus efectos (v. tabla 68-3). También es eficaz por vía inhalatoria en el tratamiento de la infección por virus influenza A y B siempre que se inicie en las primeras 24 h.

Para su uso en aerosol, se diluyen 6 g en 300 mL de agua estéril (concentración de 20 mg/mL) y se emplea un nebulizador SPAG-2, que genera partículas de 1-3 μ de diámetro. Se administra durante 12-20 h/día durante 3 días en el caso de influenza o 5-7 días en el VRS. Parece que la administración de sesiones de 1 h en 3-4 veces al día puede ser igual de eficaz.

La vía intravenosa se ha probado con éxito en casos de infección por *Hantavirus* y fiebre de Lassa en dosis de 2 a 4 g/día en cuatro dosis durante 10 días.

Por vía oral y asociada a interferón α en cualquiera de sus formas ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, de tal forma que esta combinación constituye el tratamiento recomendado actualmente de esta enfermedad. La dosificación en estos casos se ajusta al peso: igual o inferior a 65 kg: 400 mg/12 h; para adultos de entre 65 y 85 kg, 400 mg por la mañana y 600 mg por la noche, y para personas de más de 85 kg, 600 mg/12 h. En adolescentes y niños mayores de 3 años deben administrarse 15 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En todos los casos, para el tratamiento de la hepatitis C, debe asociarse a interferón α.

III. Aminas tricíclicas (adamantanos)

1. Amantadina

La amantadina (1-adamantanamina) es una amina tricíclica simétrica hidrosoluble (v. fig. 68-1), con una actividad selectiva frente al virus influenza de tipo A (CI_{50}: 0,2-0,4 μg/mL); no es activa frente al tipo B ni frente a los parainfluenza.

Su acción parece deberse al bloqueo de la proteína M2 viral que actúa como un canal de protones en la membrana viral, y su actividad es esencial en las fases iniciales de la replicación.

Se absorbe bien por vía oral (85-95%), no se metaboliza y se excreta lentamente por la orina en el 90% (filtrado glomerular y secreción tubular). Tiene una $t_{1/2}$ de 12-17 h, que se prolonga en caso de insuficiencia renal. No se elimina por diálisis.

Los efectos adversos suelen aparecer en las primeras 48 h y son menos frecuentes si se fracciona la dosis en dos tomas diarias.

En el 5-10% puede aparecer toxicidad neurológica (dificultad de concentración, confusión, ansiedad, insomnio, temblores, depresión y, excepcionalmente, alucinaciones). En la insuficiencia renal y, por tanto, en el anciano, los efectos neurológicos y anticolinérgicos son más frecuentes. Otros efectos adversos observados han sido la aparición de *livedo reticularis*, hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual. Se ha demostrado efecto teratógeno en animales de experimentación. La administración simultánea de diuréticos puede inhibir la secreción tubular y elevar las concentraciones plasmáticas.

Su única indicación es la profilaxis y tratamiento de la infección por virus influenza de tipo A (v. tabla 68-3). En epidemias por este tipo de virus ha mostrado eficacia profiláctica en el 70-90% de los casos. Es efectiva mientras se toma la medicación, por lo que debe prolongarse su empleo durante 5-7 semanas en estos casos o bien hasta 2 semanas tras la vacunación con cepas adecuadas. Se suele administrar a dosis de 100 mg/12 h (100 mg/día en el caso de mayores de 65 años). No debe considerarse un sustituto de la vacuna. Como tratamiento de la infección (v. tabla 68-3) se logra disminuir a la mitad la duración de la fiebre y síntomas sistémicos. La dosis debe también reducirse en niños.

2. Rimantadina

La rimantadina (α-metil-1-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina, por lo que su actividad y mecanismo de acción son similares. Se metaboliza en el hígado y solo se elimina por orina entre el 10

y el 25%, como fármaco inalterado. Su $t_{1/2}$ plasmática es el doble de la de la amantadina (1-1,5 días). Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la amantadina. Aunque sus indicaciones son las mismas, se prefiere la rimantadina en personas mayores por su menor toxicidad. Las dosis usuales son de 100 mg/12 h. Al igual que con la amantadina, se recomienda disminuir su dosis en caso de insuficiencia renal o de edad avanzada; también es aconsejable reducirla en la enfermedad hepática grave.

IV. Análogos de los pirofosfatos

1. Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos (v. fig. 68-1). Es un antiviral de amplio espectro tanto para virus ADN como ARN. Tiene actividad frente a los virus herpéticos (VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB y VHH-6), VIH-1, VIH-2, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además, es activo frente a CMV resistentes al ganciclovir y frente a VHS resistentes al aciclovir.

A diferencia del ganciclovir, el aciclovir y la zidovudina, no requiere fosforilación intracelular por enzimas víricas o celulares para ser activo. El foscarnet se uniría a un punto de la ADN polimerasa cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. Bloquea la ADN polimerasa vírica de forma no competitiva e inhibe la pérdida de pirofosfato a partir de los desoxinucleósidos trifosfato. Además, es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH. Su toxicidad celular es escasa y reversible, y se requieren concentraciones muy altas para inhibir la ADN polimerasa de la mayoría de las células eucariotas.

El mecanismo de resistencia aún no está suficientemente claro. Parece asociado a mutaciones en los genes de la ADN polimerasa y aparecen durante el tratamiento, aunque no siempre asociados a falta de respuesta clínica.

La absorción oral es escasa, por lo que únicamente se administra por vía parenteral (v. tabla 68-2). Se distribuye ampliamente por el organismo; a dosis de 120-240 mg/kg/8 h, el V_d es de 0,3-0,6 L/kg. En el LCR se alcanzan niveles del 50-80% respecto a los plasmáticos, suficientes para inhibir el CMV. Aproximadamente, del 10 al 30% del foscarnet se deposita en la matriz del hueso, donde alcanza niveles superiores a los del plasma con una eliminación lenta. El foscarnet no se metaboliza y se elimina de forma activa casi exclusiva por la orina. El filtrado glomerular es responsable del 44% del aclaramiento del fármaco, y la secreción tubular, del 56%. La hemodiálisis elimina la mayor parte del fármaco.

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad con aparición de necrosis tubular aguda. Hasta en el 27% de los casos aparece insuficiencia renal y su frecuencia parece que disminuye con la administración intermitente (10-20%). La hidratación previa (0,5-1 L de solución salina fisiológica previa a la dosis) disminuye este riesgo. En general, revierte con la supresión del tratamiento. Otro efecto importante se deriva de su acción quelante sobre iones divalentes: hipo- e hipercalcemia, hipo- e hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia son trastornos fácilmente observables. Puede disminuir el calcio iónico sin reflejo en la calcemia. La asociación a pentamidina aumenta el riesgo de hipocalcemia.

Se ha asociado a convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, aparición de úlceras en mucosas, dolorosas y reversibles a partir del séptimo día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica y tromboflebitis superficial. Aunque mucho menos mielotóxico que el ganciclovir, se han observado anemias (25%) y granulocitopenias (17%).

Indicaciones terapéuticas. Su principal indicación es el tratamiento de infecciones por CMV en inmunodeprimidos, especialmente la coriorretinitis por CMV, administrado por vía intravenosa y ocasionalmente intravítrea, si bien en este caso con riesgo de desprendimiento de retina e infecciones; también se ha empleado en la neumonía por CMV y en la afectación gastrointestinal por este virus. Otra de las indicaciones es el tratamiento de infecciones causadas por VHS e incluso en las producidas por VVZ resistentes al aciclovir (v. tabla 68-3).

La terapia de inducción (90 mg/kg/12 h i.v.) suele durar 2-3 semanas y, puesto que su efecto es virustático, debe seguirse de un tratamiento de mantenimiento (90-120 mg/kg/24 h i.v.) mientras dure la inmunodepresión (indefinidamente en la infección por VIH).

V. Inhibidores de la neuraminidasa

La acción enzimática de la neuraminidasa o sialidasa es esencial para la replicación del virus de la gripe, tanto A como B. La unión de la enzima al ácido *N*-acetilneuramínico (componente de las mucoproteínas de las secreciones respiratorias) en la superficie celular provoca su escisión y, con ello, impide la inactivación vírica, lo que promueve la penetración del virus al interior de la célula y facilita su liberación a partir de las células infectadas, extendiendo la infección. La inhibición de la neuraminidasa previene la infección y disminuye su gravedad.

El conocimiento de la estructura terciaria cristalina de la neuraminidasa y su interacción con su sustrato natural (ácido siálico) ha permitido diseñar inhibidores de la enzima, especialmente a partir de sustancias análogas al ácido *N*-acetilneuramínico. Entre ellas, el zanamivir y el oseltamivir son las primeras moléculas en demostrar eficacia clínica y una acción selectiva inhibidora de la enzima.

1. Zanamivir

A concentraciones nanomolares es un potente y selectivo inhibidor competitivo de la neuraminidasa de los virus gripales humanos A (tanto N1 como N2) y B, así como de subtipos de virus de influenza aviar. No ejerce actividad inhibidora sobre las neuraminidasas de mamíferos, bacterias u otros virus en las dosis empleadas en la práctica clínica.

Se han detectado dos mecanismos de *resistencias* en cultivos celulares: las mutaciones en el gen de la hemaglutinina, que pueden reducir la dependencia del virus a la actividad destructora de la neuraminidasa para la replicación, lo que disminuiría su sensibilidad a los inhibidores, y las mutaciones en la neuraminidasa, que podrían afectar a la función de esta proteína. La ausencia de la aparición de resistencia *in vivo* sugiere que posiblemente sean necesarias mutaciones combinadas en más de un segmento génico, para que sean efectivas.

Presenta baja biodisponibilidad (2%). Tras su administración intravenosa, el 90% de la dosis se elimina de forma inalterada por la orina, con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 2 h y un V_d de 16 L; la unión a proteínas plasmáticas es escasa. Por vía intranasal e inhalada, su biodisponibilidad es del 10 y 20%, respectivamente; el 78% de la dosis se deposita en la orofaringe y el 15% alcanza el árbol traqueobronquial y los pulmones. Las concentraciones locales alcanzadas superan la CI_{50} y menos del 15% de la dosis inhalada se absorbe, por lo que las concentraciones sistémicas son bajas.

Se tolera muy bien con efectos adversos mínimos y muchos de ellos superponibles a los síntomas gripales. En pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente asmáticos, se han descrito exacerbaciones por broncoespasmo y reducción del flujo aéreo. No se han descrito interacciones farmacológicas importantes.

Está indicado en el tratamiento de cuadros gripales, y es necesario comenzar su administración antes de que transcurran 48 h del comienzo de los síntomas (v. tabla 68-3).

Acorta la duración de los síntomas y disminuye su intensidad; asimismo, se ha demostrado una disminución de la duración y cantidad de virus presentes en las secreciones del paciente. Por otra parte, se reducen complicaciones, como las sobreinfecciones bacterianas (sinusitis, bronquitis, otitis medias, etc.). No sustituye la vacunación, pero parece eficaz en la profilaxis, administrado antes de la exposición, durante epidemias comunitarias.

Se administra por inhalación mediante un dispositivo inhalador o en polvo para inhalación. La dosis recomendada para tratamiento es de dos inhalaciones (dos alvéolos de 5 mg cada uno), dos veces al día durante 5 días, mientras que para la profilaxis es necesaria una sola vez al día.

2. Oseltamivir

Su espectro y potencia son comparables a los del zanamivir, con el que comparte el mecanismo de acción. Su estructura química mejora la biodisponibilidad oral, siendo esta la vía de administración. Sus mecanismos de resistencia, fundamentalmente estudiados *in vitro*, son similares a los del zanamivir, habiéndose descrito las mutaciones *in vivo* hasta en un 1,5% de las personas tratadas.

Administrado en forma de éster etílico como profármaco del oseltamivir carboxilato, es el primer inhibidor de las neuraminidasas para administración oral. Su biodisponibilidad oral es del 79%. Se considera que hasta un 75% de la dosis alcanza la circulación sistémica como oseltamivir carboxilato, tras haber sido metabolizado por las esterasas hepáticas. Tiene eliminación renal (filtración glomerular y secreción tubular) y probablemente deba reducirse su dosificación en casos de insuficiencia renal grave.

Ocasiona náuseas y vómitos en el 10% de los casos, sin que sea necesario suspender el tratamiento; disminuyen si el fármaco se administra con alimentos. No se han descrito interacciones importantes. Su eficacia parece similar a la del zanamivir, tanto en tratamiento como en profilaxis (v. tabla 68-3). Las dosis recomendadas son de 75 mg dos veces al día durante 5 días como tratamiento y una sola vez al día como profilaxis. En niños de 1-12 años, la dosis recomendada es de 2 mg/kg (máximo 75 mg/dosis), cada 12 h, durante 5 días.

VI. Anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos antisentido y potenciadores de la respuesta inmune

1. Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado, con actividad inhibidora de la fusión y potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS. Fue desarrollado para prevenir las infecciones por VRS, que es el responsable de graves complicaciones en recién nacidos de alto riesgo (pretérmino con 35 semanas o menos de gestación y con menos de 6 meses de vida, o nacidos con bajo peso menores de 24 meses) o niños con cardiopatías congénitas. Se discute la utilización generalizada en niños con síndrome de Down, más propensos a infecciones respiratorias graves.

Se recomienda su administración a dosis mensuales de 15 mg/kg por vía intramuscular durante 5 meses, iniciando su administración al comienzo del otoño por ser la estación con mayor riesgo de infecciones por este virus (v. tabla 68-3).

El fármaco se tolera bien, aunque se han descrito casos de fiebre, irritabilidad y dolor por reacción local en el lugar de la inyección. Se ha comunicado algún caso de reacciones de hipersensibilidad durante su administración y de anafilaxia con la reexposición.

Con la administración de palivizumab se reducen de forma significativa tanto la incidencia de infecciones por VRS como la necesidad de ingresos hospitalarios (especialmente en UCI) por complicaciones respiratorias en estos grupos de niños.

2. Fomivirsén

Es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la FDA con fines terapéuticos. Inhibe específicamente la replicación del CMV. Está formado por una secuencia complementaria corta de 21 nucleótidos (secuencia antisentido) que se une al ARN mensajero impidiendo la expresión génica que codifica la síntesis normal de una determinada proteína. Como consecuencia, se inhibe el proceso de replicación del CMV de forma específica, sin interferir el funcionamiento de genes humanos. Se han descrito resistencias que no parecen estar relacionadas con mutaciones en la región complementaria a este fármaco.

Se administra por vía intravítrea (v. tabla 68-3). Su $t_{1/2}$ en animales de experimentación es de unas 62-78 h en el humor vítreo. Los niveles plasmáticos que por esta vía pueden alcanzarse son indetectables. Las exonucleasas se encargan de metabolizarlo hasta mononucleótidos que posteriormente se catabolizan como los endógenos. Aprobado como agente de segunda línea en la retinitis por CMV, el tratamiento no es curativo, pero evita la progresión de la enfermedad. Puede producir aumento de la presión intraocular (15-18%); también se han descrito alteración en la percepción de colores, hipersensibilidad a la luz e inflamación leve o moderada en las cámaras anterior y posterior del ojo, que son generalmente transitorias y reversibles con esteroides por vía tópica. El tratamiento se ha asociado a la aparición de cataratas y vitritis. El riesgo de inflamación intraocular aumenta si se ha administrado cidofovir en las 4 semanas previas. Las dosis recomendadas son de 330 mg/0,05 mL los días 1 y 15, para seguir posteriormente con una inyección mensual.

3. Imiquimod

Es una amina imidazoquinolina con actividad antiviral y antitumoral. Es capaz de incrementar la respuesta inmunológica tanto innata como adquirida. Estimulando receptores sobre las células presentadoras de antígeno, induce la producción de citocinas Th1 (IFN-α, TNF, IL-12, IL-6), que favorecen la respuesta inmune celular, a través de los linfocitos T citotóxicos activados, siendo capaces de eliminar células infectadas por algunos virus o algunas células tumorales. Se administra por vía tópica en forma de crema al 5% sobre las zonas afectadas. La duración del tratamiento y las aplicaciones semanales dependerán de la indicación.

Provoca irritación y eritema en la zona aplicada. Ocasionalmente puede provocar dolor, ardor, picor o hemorragia. La absorción sistémica es mínima y se relaciona más con la extensión del área afectada que con la cantidad de fármaco. En alguna ocasión se han descrito efectos indeseables sistémicos, como fatiga, fiebre, mialgias, molestias gastrointestinales o síndrome seudogripal.

Es eficaz en condilomas acuminados (tres aplicaciones semanales durante 16 semanas) externos genitales o perianales. También se ha ensayado en el *Molluscum contagiosum* y en algún caso de herpes genital por VHS-2 refractario a otros tratamientos. Como antitumoral se emplea en la queratitis actínica, carcinoma de células basales superficial y enfermedad de Bowen; se ensaya en una gran cantidad de patologías dermatológicas.

VII. Inhibidores de la proteasa: actividad frente a VHC

1. Mecanismo general de acción

El genoma viral del virus de la hepatitis C (VHC) es de cadena sencilla y positiva de ARN, de 9,6 kb. Solo codifica una poliproteína de 3.010 aminoácidos, cuyos extremos 5′ y 3′ contienen re-

giones no traducidas importantes para la replicación viral. La región cercana al extremo 5' contiene la información genética que codifica proteínas estructurales, como el core y las proteínas de la cubierta 1 y 2; el resto del genoma codifica para las proteínas no estructurales. Entre las proteínas no estructurales se encuentran la proteína NS3, que tiene actividad proteasa y ARN helicasa, y la proteína NS4A, que es un cofactor de NS3. Ambas proteasas escindirán la poliproteína viral, ya en el interior de la célula huésped, permitiendo que otra proteína no estructural del virus inicie y complete la síntesis de la cadena negativa de ARN, a partir de la cual se completa la síntesis de una nueva cadena positiva que constituirá los nuevos viriones.

Son dos los inhibidores de la serinproteasa NS3-4A del virus de la hepatitis C que han sido recientemente autorizados para tratamiento combinado de la infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1, junto con ribavirina e interferón pegilado α, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada: boceprevir y telaprevir (v. tabla 68-3). Es precisamente este genotipo uno de los que menos responde a la terapia combinada de interferón pegilado alfa y ribavirina; por tanto, es en estos pacientes en los que la asociación de una tercera alternativa, el inhibidor de la proteasa, consigue una tasa de curación del 75% en enfermos que no hayan recibido tratamiento alguno, y de cerca del 50% en quienes no hayan presentado respuesta al tratamiento doble previo. La ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Aunque estas mutaciones pueden desaparecer progresivamente, su significado no está claro, pues no se ha valorado la sensibilidad a la exposición posterior de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia.

El perfil beneficio/riesgo de boceprevir y telaprevir parece ser similar.

2. Boceprevir

Se administra por vía oral y su absorción mejora con la comida (hasta el 65%). Su volumen de distribución es cercano a los 800 L y se une a proteínas en un 75%. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 3,4 h. De metabolismo hepático por la aldocetoreductasa y CYP3A4/5, se originan metabolitos inactivos. Se elimina principalmente por las heces, con una mínima eliminación renal.

Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, diarrea, anorexia y vómitos), pero puede alterar todas las líneas celulares hematológicas, principalmente anemia, lo que obliga a la monitorización frecuente del tratamiento; ocasionalmente, exantemas graves que han obligado a suspender el tratamiento y que tardaron semanas en desaparecer. Puede producir fatiga (60%). Puede presentar interacciones a través del CYP3A4: además de sustrato, se comporta como inhibidor.

La dosis de boceprevir es de 800 mg tres veces al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta virológica (normalmente 48 semanas), añadiéndose al tratamiento tras 4 semanas de inicio solo con peginterferón α y ribavirina. La triple terapia (boceprevir, P-IFN-α [2a o 2b] y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de P-IFN-α (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente.

3. Telaprevir

Su absorción en el intestino delgado mejora con alimentos, especialmente grasos. Su V_d es de 252 L y se une a proteínas en un 76%. Se metaboliza por CYP3A4 y otras vías como hidrólisis, oxidación y reducción, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 9 a 11 h. Se elimina principalmente por las heces y en un 1% por el riñón.

Los efectos adversos son muy similares al boceprevir, aunque la incidencia de anemia puede ser inferior. Puede provocar hemorroides, prurito o disconfort en la zona anorrectal. Puede tener interacciones a través del CYP3A4.

La dosis es de 750 mg tres veces al día durante las primeras 12 semanas. La duración del tratamiento completo es de 48 semanas, como en la pauta señalada para el boceprevir, continuando con P-IFN-α (2a o 2b) y ribavirina hasta completar el tratamiento. Se recomienda suspenderlo con los tres fármacos en la semana 4 o 12 si los niveles de ARN viral son mayores o iguales a 1000 UI/mL.

VIII. Fármacos en experimentación

A. Fármacos anti-CMV

1. Maribavir (benzimidavir)

Es un ribósido benzimidazólico con actividad anti-CMV que no actúa inhibiendo la ADN-polimerasa vírica. Posee gran actividad frente a CMV, incluso frente a los resistentes a ganciclovir, y tiene actividad frente a VEB. Inhibe la proteincinasa UL97, manteniendo actividad frente a las mutaciones en el gen *UL97* que generan resistencias a ganciclovir. Se tolera muy bien y alcanza concentraciones elevadas en el ojo. Se une a proteínas plasmáticas (>97%) y se metaboliza por el citocromo P450 en un metabolito N-alquilado. El 30-40% del fármaco se elimina por vía urinaria. No interfiere con los fármacos antirretrovirales a pesar de su metabolismo.

Aunque podría ser potencialmente útil en prevención y tratamiento de infecciones por CMV en pacientes trasplantados o VIH, dos ensayos clínicos en profilaxis se han parado por falta de eficacia demostrada. Su futuro es incierto en este momento.

B. Otros fármacos

1. Clevudina (L-FMAU)

Análogo pirimidina nucleósido (2'-fluoro-5-metil-β-L-arabinofuranosil uracilo) con potente actividad frente a VHB, aunque no es activa frente a la mayoría de cepas resistentes a la lamivudina. Se están ensayando dosis de 30 mg diarios en una sola toma, pero la aparición de casos de miopatía grave con mionecrosis en los estudios de seguridad a largo plazo ha parado su desarrollo por el momento.

2. Enantiómeros L de nucleósidos

De forma similar a la telbivudina, se han desarrollado otros análogos nucleósidos sintéticos en configuración L. La mayoría muestra una actividad potente y selectiva frente a los hepadnavirus (VHB), pero, en general, suelen presentar resistencias cruzadas con lamivudina. La torcitabina (L-desoxicitidina o L-dC) y, sobre todo, su profármaco valtorcitabina (val L-dC), que mejora su biodisponibilidad, siguen en fase de ensayos clínicos.

IX. Interferones

1. Tipos y mecanismos de acción

Forman un grupo de proteínas funcionalmente relacionadas, específicas de especie, sintetizadas en células eucariotas en respuesta a una gran variedad de estímulos (células tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc.), entre los que destacan las infecciones víricas. En la actualidad, con el empleo de técnicas de cultivo celular y de ingeniería genética, se pueden obtener para su uso en la práctica clínica.

Se han caracterizado tres tipos de interferones humanos que difieren en sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas

Tabla 68-4 Características biológicas de los interferones

	Tipo I		Tipo II
	Alfa (α)	Beta (β)	Gamma (γ)
Designación anterior	Leucocitario	Fibroblástico	Inmune
Denominación	Le-IFN	F-IFN	IFN-inmune
Origen	Monocitos y linfocitos B	Fibroblastos	Linfocitos T
Subtipos	>30	1	1
Peso molecular (kD)	16-27	20	20-25
Glucosilación	Variable	Sí	Sí
Estabilidad a pH 2	Sí	Sí	No
Cromosoma	9	9	12
Principal estímulo inductor	Virus	Virus	Antígeno
	Antígenos	ARN de doble cadena	Mitógeno
		Polirribonucleótidos	
Propiedades biológicas	Antivíricas	Antivíricas	Inmunomoduladoras
	Antiproliferativas	Antiproliferativas	
	Inmunomoduladoras	Inmunomoduladoras	

IFN: interferón.

(tabla 68-4). Son ampliamente descritos en el capítulo 24, apartado IV, 2.1.

a) **Interferón α.** Denominado también interferón leucocitario o linfoblastoide, es producido por diversas células, entre las que destacan los monocitos/macrófagos, linfocitos nulos y linfocitos B, en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se conocen más de 30 subtipos codificados por diferentes genes, pero, a pesar de su diferencia, conservan 85 de sus 166 aminoácidos en idéntica posición. Poco glucosilados, estos polipéptidos tienen pesos moleculares que oscilan entre 18 y 26 kD. Existen varios tipos comercializados (recombinantes y linfoblastoide o natural) siendo los *α-2a, α-2b* y *α-n3* los más empleados (los recombinantes se denominan con una letra según la secuencia peptídica en las posiciones 23 y 24).
b) **Interferón β.** También denominado interferón fibroblástico, es el producto de un solo gen en el cromosoma 9. Sus principales fuentes son los fibroblastos y las células epiteliales, y es generado por dobles cadenas de ARN, polirribonucleótidos y virus. Es un péptido de 166 aminoácidos con un peso molecular de 20 kD y tiene una homología del 30-45% con los interferones α, con quienes comparte el receptor de la superficie celular.
c) **Interferón γ.** Denominado interferón inmune, su principal fuente es el linfocito T. Producto de un gen en el cromosoma 12, tiene 143 aminoácidos y, a diferencia de los interferones α y β, es lábil a pH ácido. Su peso molecular oscila entre 20 y 25 kD, según la extensión de su glucosilación. No tiene homología con los otros interferones y su receptor celular también es diferente. Se han descrito diferentes variantes de este interferón.

No tienen acción antivírica directa, actúan provocando en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antivírica, con lo que, de forma indirecta, inhiben la replicación vírica. En la actualidad, se conoce un amplio espectro de virus ARN y ADN que, *in vitro*, son susceptibles a la acción de los interferones.

Tras la unión a sus receptores específicos en la superficie celular (comunes para los interferones α y β), causan la síntesis intracelular de enzimas como la 2′-5′-oligoadenil sintetasa (fig. 68-3). Esta enzima es capaz de activar una endorribonucleasa

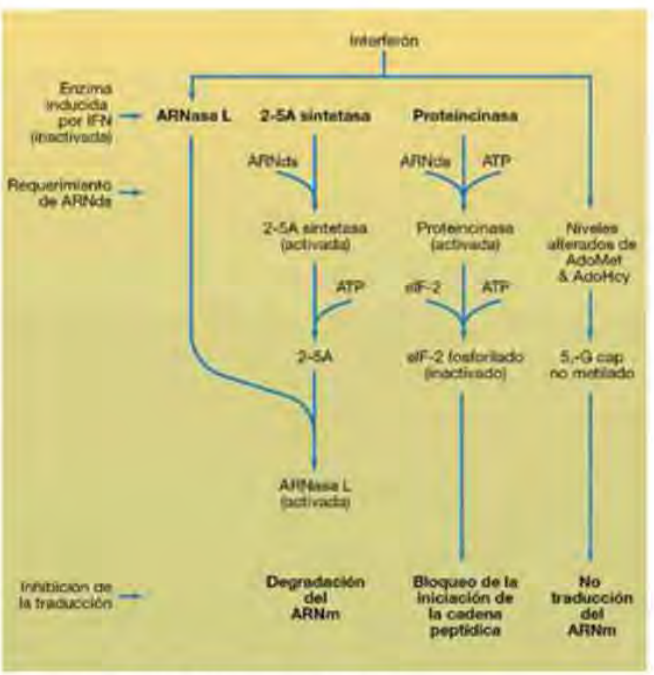


Figura 68-3 Acción antivírica del interferón.

latente (la ARNasa L), que degrada el ARN mensajero vírico y posiblemente el de la célula hospedadora, deteniendo la elaboración de las proteínas específicas víricas en las células infectadas. Entre otras acciones, el interferón también es capaz de activar una proteincinasa que fosforila la subunidad α del factor 2 de iniciación de síntesis proteica, con lo que bloquea la traducción del ARN mensajero y, por lo tanto, detiene también así la síntesis de proteínas víricas y celulares.

Asimismo, los interferones poseen diversos efectos inmunomoduladores (v. cap. 24) que modifican y favorecen la respuesta inmunitaria frente a la infección vírica.

2. Características farmacológicas

Los interferones α no tienen biodisponibilidad oral y se administran por vía intramuscular o subcutánea. Alcanzan su máxima concentración en 4-8 h, retornando a sus niveles basales a las 18-36 h. Se eliminan esencialmente por vía renal y, en menor medida, por excreción biliar y metabolismo hepático; su $t_{1/2}$ plasmática es corta, de 2,5 a 5 h según la vía de administración, pero sus efectos antivíricos persisten durante varios días. Atraviesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El interferón β se absorbe menos que el α por vía intramuscular y suele administrarse por vía intravenosa.

Pueden provocar la formación de anticuerpos antiinterferón (neutralizantes y no neutralizantes). Su aparición está influida por las dosis y el esquema de administración. No se conocen efectos adversos debido a ello y su relación con el fracaso terapéutico es controvertida.

Durante el tratamiento, los efectos adversos son muy frecuentes (70-90%). Su gravedad se relaciona con la dosis y pueden ser importantes por encima de los 10 millones de unidades; sin embargo, con las dosis corrientemente usadas (<5 millones U/día), suelen ser moderados y reversibles.

En más del 75% de los pacientes aparece un síndrome «gripal» que comienza a las 2-6 h de la administración y persiste durante 6-12 h, disminuye de forma gradual con el tiempo y desaparece tras las 2-3 primeras semanas. Puede aparecer incluso con la administración intralesional (50%). Se previene o minimiza con analgésico-antitérmicos y no suele ser motivo de cese de tratamiento, aunque puede obligar a un incremento paulatino de la dosis.

Se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y, raramente, convulsiones). También se ha descrito fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia y alteraciones hematológicas reversibles (granulocitopenia, trombocitopenia y disminución de CD4 en pacientes con infección por VIH). Más excepcionalmente se ha asociado a úlceras bucales, bloqueo auriculoventricular, alteraciones seudoisquémicas en el electrocardiograma, etc. Potencialmente pueden exacerbar reacciones autoinmunes y se han descrito disfunciones tiroideas por tiroiditis en el 3-5%; también podrían exacerbar reacciones en el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, la psoriasis, etc. La administración por vía nasal se ha acompañado de inflamación mucosa o úlceras.

Potencialmente, también podrían reducir el aclaramiento de fármacos que, como la teofilina, son metabolizados por el citocromo P450. Su asociación a vidarabina provoca una acumulación de este fármaco que potencia su toxicidad.

La pegilación o unión de polietilenglicol (PEG) a una proteína es un método utilizado con diversos fármacos para retrasar su eliminación, prolongar su actividad y, por lo tanto, mejorar su rendimiento. El fármaco pegilado es una molécula de mayor tamaño y este factor condiciona su semivida y su actividad. En la actualidad existen dos interferones α pegilados: **peg-interferón α 2a** y **peg-interferón α 2b**. Ambos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes.

El peg-interferón α 2a (PEG-IFN-2a) tiene un peso molecular de 40.000 Da y está formado por una molécula ramificada de polietilenglicol unida por enlace covalente a la lisina del interferón 2a. El peg-interferón α 2b (PEG-IFN-2b) está formado por una molécula lineal de polietilenglicol unida por enlace covalente a una molécula de interferón α 2b con una configuración lineal y un peso molecular de 12.000 Da.

El tamaño condiciona su $t_{1/2}$, que en el caso del PEG-IFN-2a es de 65-70 h (casi 10 veces superior a la del IFN-2a), y en el del PEG-IFN-2b es de 40 h como corresponde a su menor tamaño. También condiciona su volumen de distribución, que en el del PEG-IFN-2a es de 8 L, mientras que el del PEG-IFN-2b es de 20 L. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas dependen del peso del individuo en el caso del PEG-IFN-2b y son más independientes en el caso del PEG-IFN-2a; por ello, en el primer caso su dosificación se hará en función del peso, y en el segundo no.

Ambos compuestos son muy estables, se administran por vía subcutánea y consiguen concentraciones mantenidas durante al menos 140 h, lo que permite su administración en dosis única semanal, lo que contrasta con los picos obtenidos por los interferones no pegilados, que desaparecían en 24 h y, por consiguiente, con el esquema de tres inyecciones semanales, los niveles se mantenían indetectables durante los 4 días de la semana.

El aclaramiento renal que presenta el IFN-α estándar está disminuido en los pegilados; es más importante en el caso del PEG-IFN-2b (30%) que en el PEG-IFN-2a (10%). La eliminación tiene lugar a través de metabolismo hepático, fundamentalmente.

3. Aplicaciones terapéuticas

El INF-α es eficaz, administrado dentro de la lesión (1 millón de U en cada lesión, tres veces por semana durante 3 semanas), en el tratamiento de los condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos. También se utiliza por vía sistémica en la papilomatosis laríngea juvenil. En ambos procesos, asociados a papilomavirus, las recurrencias son altas al cesar el tratamiento. Es también eficaz en infecciones por VHS, VVZ e, incluso, puede prevenir, por inhalación nasal, la aparición de rinitis causadas por rinovirus. Pero la principal indicación actual sigue siendo el tratamiento de las infecciones crónicas víricas (v. tabla 68-3). Las pautas de tratamiento han evolucionado tras la aparición de los nuevos interferones pegilados, especialmente en el caso del VHC, y de la aparición de nuevos fármacos, como es el caso de la lamivudina en la infección por VHB.

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB se recomienda en pacientes con enfermedad compensada en los que se detecte HbsAg, HbeAg y ADN vírico en el suero, con valores de transaminasas altos y sin evidencia de insuficiencia hepática avanzada. Las dosis de interferón α-2b recomendadas son 5 millones de U/día o 10 millones de U 3 días a la semana, por vía subcutánea durante 4-6 meses, con lo que se logra la seroconversión a anti-Hbe, la eliminación del ADN sérico y la mejoría bioquímica e histológica hasta en el 40% de los casos, a veces meses después de cesar el tratamiento. En el caso de pacientes con anti-Hbe y ADN vírico detectable, la respuesta es menor y podría necesitarse prolongar el tratamiento 12 meses a dosis altas.

En la hepatitis crónica por VHC, el tratamiento está indicado en caso de actividad histológica, enfermedad compensada, elevación persistente de transaminasas y detección de VHC-ARN en el suero. El INF-α se emplea a dosis de 3-6 millones de U tres veces por semana durante 6-12 meses, consiguiéndose normalizar las transaminasas en el 40-50% de los casos (con mejoría histológica), aunque solo la mitad de ellos mantienen la respuesta al cesar el tratamiento.

En la hepatitis crónica por VHC, los interferones pegilados consiguen una respuesta virológica que prácticamente duplica la de los no pegilados. Además, sus efectos adversos son similares a los de los estándar, salvo un mayor número de fenómenos locales en la zona de inyección y la mayor frecuencia con que se necesita reducir la dosis ante la aparición de neutrocitopenias o trombocitopenias. Los pegilados asociados a la ribavirina son los más eficaces en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, constituyendo el tratamiento de elección. Las dosis empleadas de PEG-IFN-2a son de 180 μg/semana, y las de PEG-IFN-2b son 1-1,5 μg/kg/semana, en ambos casos por vía subcutánea. La duración del tratamiento varía entre 4 y 48 semanas en función de la evolución del proceso (v., además, apartado VII). También en el caso de las hepatitis crónicas por VHB, los interferones pegilados son más eficaces que los no pegilados, por lo que les sustituyen en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now an what s in the pipeline? Curr Opin Pulm Med 2004;10:197-203.

Buti M, Esteban R. Drugs in development for Hepatitis B. Drugs 2005;65:1451-60.

Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs 1998;56:537-53.

Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 1999;36(Suppl 1):1-11.

Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tyring S. Current and potential uses of imiquimod. South Med J 2005;98:913-9.

Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. Drugs 2002;62:71-106.

Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Ann Intern Med 2013;158(2):114-23.

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neurominidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2003;326:1235-47.

Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir. A review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. Drugs 2005;65:859-78.

Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus, genotype 2 or 3 infection. Drugs 2006;66:1807-15.

Dropulic LK, Cohen JI. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. Clin Pharmaocl Ther 2010;88:610-9.

Emery VC, Hassan-Walker AF. Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. Drugs 2002;62:1853-8.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82.

Galderisti U, Cascino A, Giordano A. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. J Cell Physiol 1999;181:251-317.

Garnock-Jones, Karly P. Boceprevir: a review of its use in the management of chronic hepatitis C genotype 1 infection. Drugs 2012;72:2431-56.

Griffiths PD. The treatment of cytomegalovirus infection. J Antimicrob Chemother 2002;49:243-53.

Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346:1706-13.

Keam SJ, Telbivudine. Drugs 2007;67:1917-29.

Lingappa JR, Celum C. Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV coinfection. Drugs 2007;67:155-74.

Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. Rev Infect Dis 1988;10(Suppl 3):490-4.

Monto SA, Pichichero ME. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. J Infect Dis 2002;186:1582-8.

Perry CM, Barman Balfour JA. Fomivirsen. Drugs 1999;57:375-80.

Perry CM, Faulds D. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs 1996;52:754-72.

Perry CM, Wafstaff AJ. Famciclovir: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. Drugs 1995;50:396-415.

Perry CM. Telaprevir: a review of its use in the management of Genotype 1 chronic hepatitis C. Drugs 2012;72:619-41.

Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(Suppl):S125-45.

Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. Mayo Clin Proc 2011;86:1009-26.

Rivkina A, Rybalov S. Chronic hepatitis B: current and future treatment options. Pharmacotherapy 2002;22:721-37.

Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir. A review of its use in chronic hepatitis B. Drugs 2006;66:1605-22.

Smet MD, Meenken CJ, Van den Horn CJ. Formivirsen–α phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. Ocul Immunol Inflamm 1999;7:189-98.

Steven-Huy B. Han. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. Drugs 2006;66:1831-51.

Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet 1996;30:385-401.

Waghorn SL, Goa KL. Zanamivir. Drugs 1998;55:721-5.

Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. Drugs 1994;48:199-226.

Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:153-205.

Zezeum S, Welsch C, Herrman E. Pharmacokinetics of peginterferons. Sem Liver Dis 2003;23(Suppl 1):23-8.

Zoulin F. A preliminary benefit-risk assessment of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Drug Safety 2002;25:497-510.

Capítulo 69

Farmacología de las infecciones por virus, VIH

S. Echevarría y A. Mediavilla

I. Introducción

La aparición del primer antirretroviral en 1987, la zidovudina (AZT), cambió radicalmente la historia de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han ido identificando diferentes «dianas» en el ciclo replicativo viral, susceptibles de ser inhibidas o bloqueadas. Ha surgido así un importante arsenal terapéutico cuya consecuencia es el enorme descenso de la morbimortalidad por esta enfermedad.

Los primeros antirretrovirales pertenecieron al grupo de los análogos nucleósidos (ITIAN) activos frente a la enzima transcriptasa inversa (TI) viral (fig. 69-1). Su empleo en monoterapia favoreció la rápida creación de resistencias. La aparición de los inhibidores de la proteasa viral (IP) (v. fig. 69-1) en 1995, de los inhibidores de la TI no análogos (ITINN) en 1996, y la combinación de los antivirales existentes comenzaron a cambiar el pronóstico de la enfermedad. Nace así el *tratamiento antirretroviral de gran actividad* (TARGA, o HAART en siglas inglesas) con la combinación de fármacos de diferentes familias.

La imposibilidad de erradicar el virus de sus reservorios obligaba a mantener los tratamientos indefinidamente, con el consiguiente fracaso por aparición de resistencias a sus componentes. Surgieron nuevos fármacos activos y más potentes que, al poseer diferentes mecanismos de acción y de resistencia, mejoraron la actividad y la tolerancia y facilitaron su administración, aunque sigue siendo imprescindible combinar fármacos y mantener la terapia de forma indefinida. En la tabla 69-1 se señalan los grupos farmacológicos en función de su mecanismo.

Sobre el inicio del tratamiento y fármacos recomendados, periódicamente aparecen nuevas guías que recopilan y clasifican la información. En nuestro medio, las *Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre sida*, las europeas (EACS) o las americanas del DHHS y del IAS son las más aceptadas. Las combinaciones clásicas aconsejadas hasta la fecha: 2 ITIAN + 1 IP o 2 ITIAN + 1 ITINN son las más usadas, aunque pronto aparecerán otras nuevas. El análisis de las ventajas y desventajas de cada una de ellas y sus posibles combinaciones, o el orden de los sucesivos tratamientos exceden el propósito de este capítulo.

II. Inhibidores de la transcriptasa inversa

Existen dos grupos de fármacos que inhiben la transcriptasa inversa vírica (fig. 69-2 y v. tabla 69-1): *a) análogos nucleósidos* (ITIAN) que poseen similitud estructural con los 2-desoxinucleótidos naturales con los que compiten, y *b) no nucleósidos* (ITINN), que no requieren activación previa y actúan directamente sobre la TI.

A. Análogos nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)

1. Características generales

Para ejercer su acción inhibidora, los análogos nucleósidos son fosforilados por enzimas celulares a la forma trifosfato, compitiendo con los desoxinucleótidos naturales para unirse a la TI. Además, al incorporarse al ADN vírico nuevamente sintetizado, actúan como terminadores de cadena, por no disponer del grupo oxidrilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster. Las enzimas celulares que catalizan estas reacciones pueden ser diferentes para cada compuesto e incluso para cada tipo de célula y fase del ciclo celular. Esto explica su comportamiento como fármacos diferentes cuya combinación puede resultar sinérgica o aditiva.

Aparecen *resistencias* por mutaciones puntuales en el gen de la TI. El tiempo de tratamiento y la eficacia de la supresión de la replicación son los principales factores que influyen en su aparición. En la tabla 69-2 se resumen las principales mutaciones observadas.

Estas mutaciones puntuales pueden provocar resistencia múltiple, que afecta a casi todos los miembros del grupo. Así, la mutación en posición 151 es la más conocida, y cuando se asocia a las 62, 75, 77 y 116 («complejo 151») confiere resistencia frente a AZT, ddI, ddC, 3TC y abacavir. La «inserción 69», que incluye inserciones de nucleótidos «extra», en general entre los aminoácidos 69 y 70, es otro mecanismo de multirresistencia, así como las mutaciones en 69 y 75 (asociadas a otras). Tienen especial interés las mutaciones de resistencia inicialmente descritas para AZT (41, 67, 70, 210, 215 y 219), que se conocen por las siglas NAM. Su presencia está asociada a una peor respuesta al resto de análogos nucleósidos (p. ej., 118 y 69 asociadas a NAM provocan resistencia a ddI y d4T).

Otra característica del grupo es la *lesión mitocondrial*, como mecanismo de toxicidad que podría ser causante de la mayoría de las reacciones adversas importantes de este grupo de fármacos; de hecho, manifestaciones similares (polineuritis, pancreatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, etc.) se han descrito en pacientes con enfermedades mitocondriales congénitas.

2. ITIAN de uso más frecuente

2.1. Zidovudina (AZT)

La zidovudina (azidotimidina, AZT, 3'-azido-3'-desoxitimidina) (v. fig. 69-2) fue el primer agente antivírico clínicamente eficaz en la infección por el VIH. Es activa frente a VIH-1, VIH-2, HTLV-I, lentivirus animales y retrovirus humanos; la DI_{50} necesaria para inhibir la replicación del VIH oscila entre 0,002 y 0,6 mg/mL, según la línea celular empleada, que resulta al menos 10-20 veces inferior a la concentración que puede ser tóxica para dichas células. La AZT penetra en la célula de forma pasiva y es fosforilada en AZT trifosfato

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

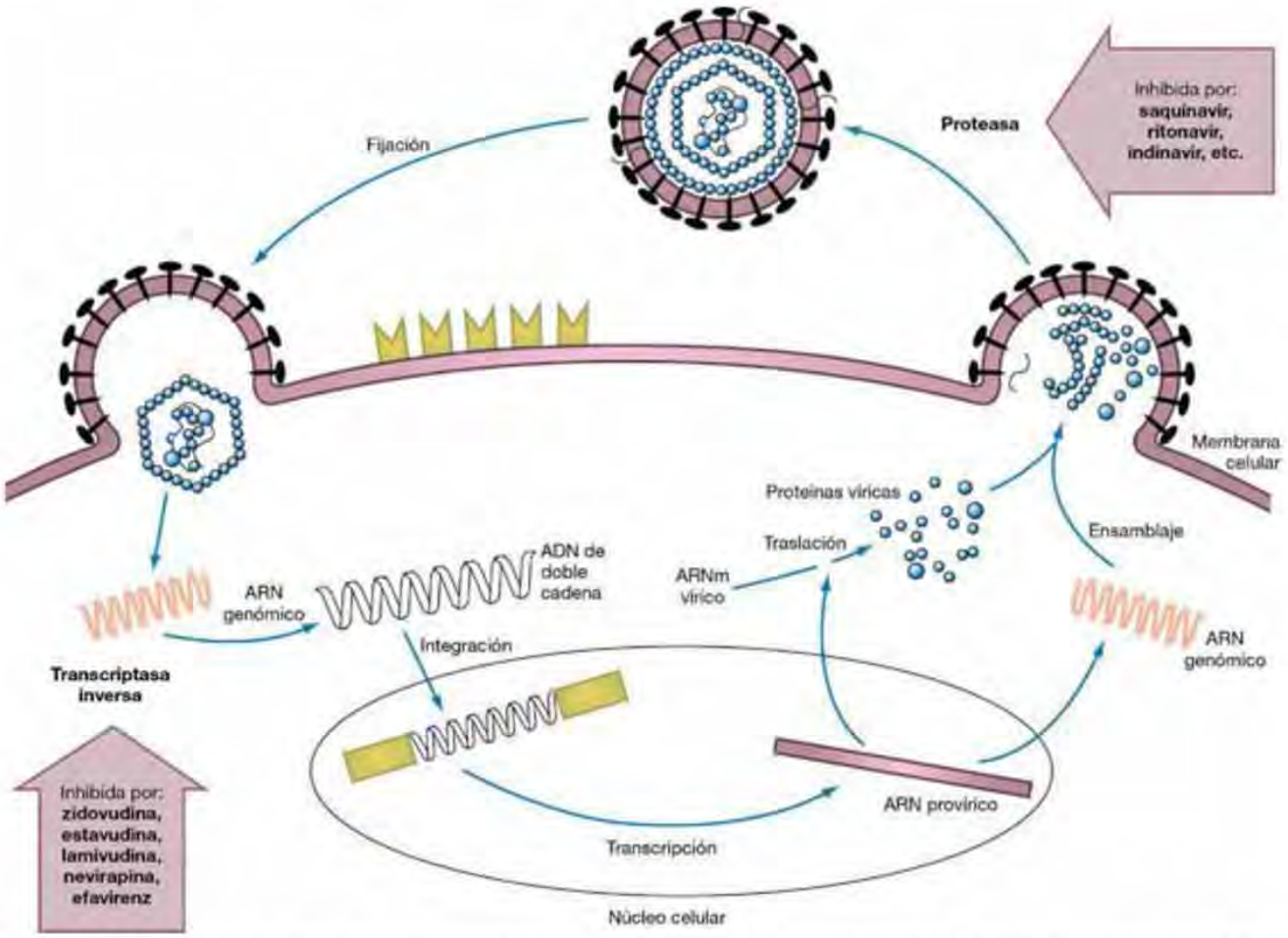


Figura 69-1 Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana y sitios de acción de los fármacos anti-VIH. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(fig. 69-3), que actúa como inhibidor competitivo de la TI y como finalizador de cadena si se incorpora al ADN provírico.

Las *resistencias* se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI, y su aparición es gradual a lo largo del tratamiento.

Las mutaciones de resistencia a AZT aparecen en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. La coexistencia de las mutaciones 215 y 41 condiciona una alta resistencia que va incrementándose al irse sumando otras. Existen resistencias cruzadas entre diversos análogos nucleósidos y también multirresistencias frente a AZT, ddI, ddC y d4T condicionada por mutaciones en 75, 77, 116, 62 y, sobre todo, en 151.

Su biodisponibilidad oral es alta (65-70%) (tabla 69-3), pero disminuye hasta un 50% con las grasas. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación en un 75% y el resto se elimina inalterado por la orina. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR; relación LCR/plasma de 0,6), así como la barrera placentaria.

La toxicidad más importante es la hematológica, fundamentalmente anemia, más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y con dosis altas. Puede aparecer de forma subaguda tras 6-8 semanas de tratamiento o tras períodos más largos. Es un efecto reversible asociado a una disminución de la actividad mitocondrial en las células progenitoras y puede requerir la suspensión del tratamiento (10-15%). Sin correlación con la anemia, es constante la aparición de macrocitosis con valores de VCM que pueden hacer sospechar una anemia megaloblástica (incluso se ha usado como marcador de tratamiento). Es menos frecuente la leucocitopenia, especialmente neutrocitopenia, que puede llegar a ser grave. Puede provocar trombocitopenia, pero es más frecuente que el fármaco tenga efectos beneficiosos sobre la cifra de plaquetas. Son infrecuentes la pancitopenia y la aplasia medular.

Menos graves, pero más frecuentes, son: cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, malestar abdominal, hiperpigmentación ungueal y cutánea, erupciones cutáneas, fiebre y malestar general.

Se ha descrito una miopatía asociada a la AZT tras períodos prolongados de tratamiento, consecuencia de una depleción del ADN mitocondrial del músculo, secundaria a la inhibición de la ADN polimerasa y reversible. La acidosis láctica y la esteatosis hepática con hepatitis fulminantes son complicaciones muy infrecuentes y potencialmente muy graves, también asociadas a la toxicidad mitocondrial.

Los fármacos capaces de inhibir la glucuronidación hepática (probenecida, morfina, codeína, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, etc.) podrían aumentar la $t_{1/2}$ de la AZT. El empleo simultáneo de fármacos que producen mielosupresión debe hacerse con precaución. La ribavirina inhibe, *in vitro*, la fosforilación intracelular de AZT, por lo que tiene un cierto efecto antagónico con este fármaco.

Las dosis de adultos más prescritas en España son las de 250-300 mg/12 h, si bien se han aconsejado pautas de 200 mg/8 h de más difícil cumplimiento (v. tabla 69-3). Se pueden emplear dosis más altas en el tratamiento de la

Tabla 69-1 Clasificación de los antirretrovirales

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa

1. Análogos nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)

Zidovudina (AZT)
Didanosina (ddI)
Estavudina (d4T)
Lamivudina (3TC)
Tenofovir (TDF)
Emtricitabina (FTC)
Abacavir

2. Análogos no nucleósidos (ITINN)

Nevirapina (NVP)
Efavirenz (EFV)
Delavirdina
Etravirina
Rilpivirina

B. Inhibidores de la proteasa (IP)

Saquinavir (SQV)
Ritonavir (RTV)
Indinavir (IDV)
Nelfinavir (NFV)
Amprenavir
Fosamprenavir (FAPV)
Lopinavir (LPV)
Tipranavir (TPV)
Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)

C. Inhibidores de la entrada

1. Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida o pentafusido (T20)
Tifuvirtida

2. Antagonistas de los correceptores

Maraviroc
Vicriviroc

D. Inhibidores de la integrasa

Raltegravir
Elvitegravir
Dolutegravir

E. Otros

1. Inhibidores de la nucleotidorreductasa

Hidroxiurea

2. Agentes con acción de base inmunológica

Interleucina-2 (IL-2)

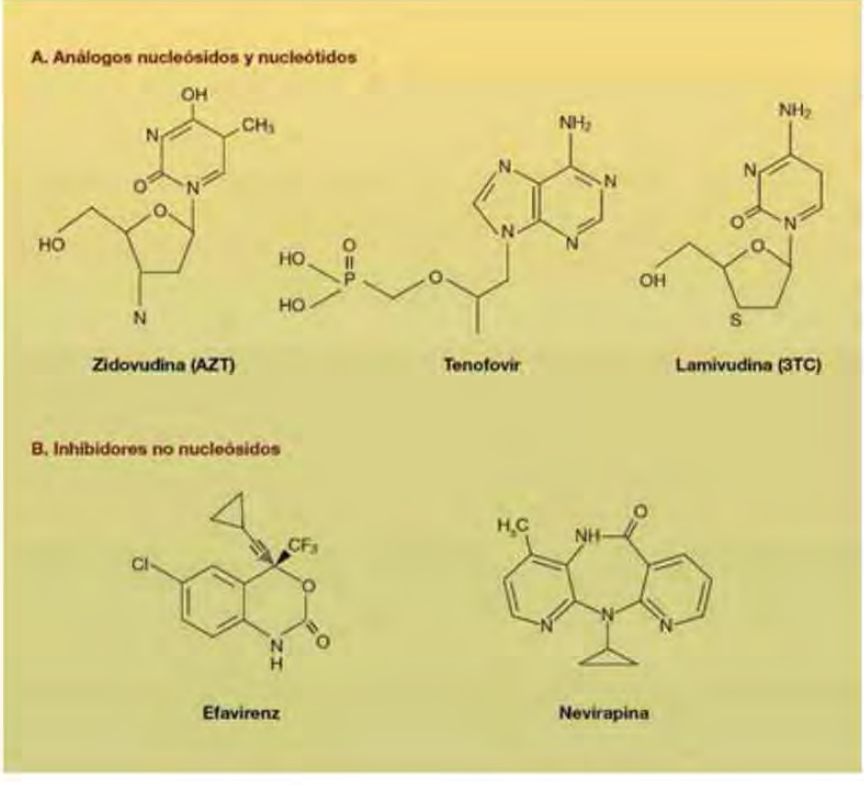


Figura 69-2 Fármacos anti-VIH inhibidores de la transcriptasa inversa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 69-2 Mutaciones asociadas a resistencias a los antirretrovirales

Fármaco	Mutaciones primarias	Mutaciones secundarias
Inhibidores de la transcriptasa inversa		
Análogos nucleósidos		
Zidovudina*	M41L, T215Y/F	D67N, K70R, L210W, K219Q
Didanosina	L74V	K65R, M184V (V75T)
Estavudina		V75T
Lamivudina	M184I/V	E44D, V118I (K65R)
Abacavir*	M184V	K65R, L74V, Y115F
Resistencias cruzadas	Q151M (T69S-XX)	A62V, S68G, V75I, F77L, F116Y
No análogos		
Nevirapina	K103N, V106A, Y181C/I, Y188C	A98G, L100I, V108I, G190A
Delavirdina	K103N/T, Y181C	P236L
Efavirenz*	K103N, Y188C/H/L, G190E/A/S	L100I, K101E/Q, V106A, V108I, P225H
Inhibidores de la proteasa		
Saquinavir*	G48V, L90M	L10I, I54V, L63P, A71V, G73S, V82A
Ritonavir*	V82A/F/S/T	K20R, L33F, M36I, M46I, I54L/V, L63P, A71V, I84V, L90M
Indinavir*	M46I/L, V82A/F/T	L10I/R/, K20R/M, L24I, V32I, M36I, L63P, I54V, A71T/V, V77I, G73S, I84V, L90M
Nelfinavir*	D30N	M36I, M46I, L63P, A71V, V77I, N88D, L90M
Amprenavir*	I50V	L10I, L33F, M46I, I47V, I54V, I84V
Resistencias cruzadas	M46I, I54V, V82A, I84V, L90M	

Entre paréntesis: seleccionadas durante el tratamiento con otros fármacos.
*Se necesitan combinaciones de diferentes mutaciones para un nivel alto de resistencia.

trombocitopenia asociada al VIH o para favorecer el paso de la BHE (hasta 800-1.200 mg/día). La dosificación en niños queda reflejada en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal, puede prolongarse su semivida, por lo que ha de valorarse el ajuste de dosis a cada situación. La insuficiencia hepática no altera de forma significativa su aclaramiento.

2.2. Lamivudina

La lamivudina (3TC o 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es un enantiómero (–) sintético análogo de la didesoxicitidina (v. fig. 69-2). Además de ser activa frente a VIH-1 y VIH-2, lo es frente al virus de la hepatitis B (VHB) (v. cap. 68). Atraviesa la membrana celular por difusión pasiva y es trifosforilada intracelularmente.

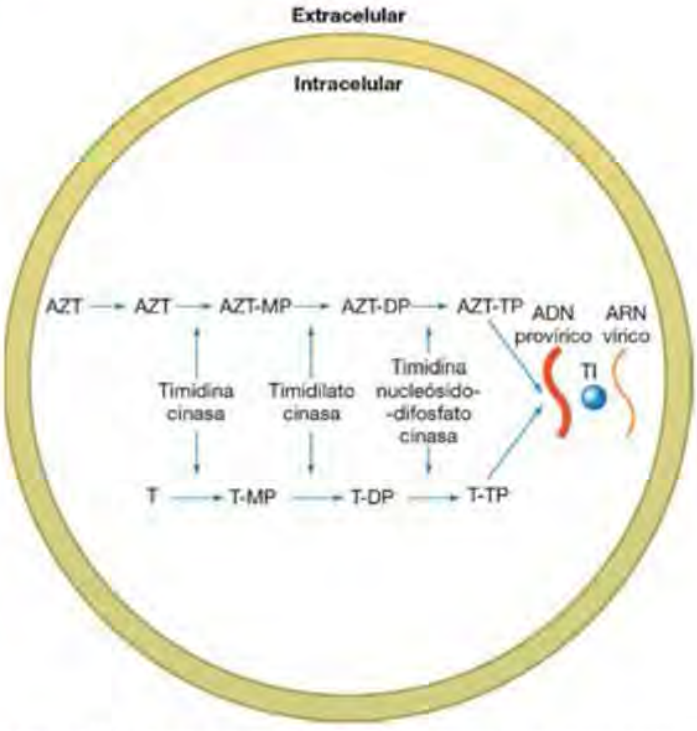


Figura 69-3 Mecanismo de acción de la zidovudina (AZT), que es sucesivamente mono-, di- y trifosforilada. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; T: desoxitimidina fisiológica; TI: transcriptasa inversa.

Su forma activa (3TC-TP) inhibe competitivamente la TI vírica y como finalizador de cadena del ADN provírico. Este efecto se ejerce también en células del sistema macrófago-monocitario.

Las *resistencias* se deben a que selecciona cepas resistentes con facilidad («barrera genética» baja). La resistencia es mediada fundamentalmente por la mutación en posición 184, que confiere una pérdida de sensibilidad de más de 100 veces al fármaco, pero que, como contrapartida, podría resensibilizar al virus frente a la AZT. Esta mutación, además, provoca resistencias cruzadas frente a ddI, ddC y abacavir. Muestra patrones de resistencia capaces de provocar resistencia fenotípica al 3TC sin la presencia de la mutación 184 (polimorfismos en E44D y/o V118I).

Tiene buena biodisponibilidad oral que se altera poco en presencia de alimentos (v. tabla 69-3). Difunde a todos los tejidos, pero atraviesa mal la BHE; es baja su unión a proteínas plasmáticas; su $t_{1/2}$ plasmática es de 2,5 h, y la intracelular, de unas 12 h. Tiene escaso metabolismo hepático (5-10%); se elimina por la orina de forma inalterada.

Se tolera muy bien, aunque puede provocar diarrea, astenia, cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito neuropatías periféricas y pancreatitis, menos frecuentes que con el resto de los análogos. No es clara su asociación con la lipodistrofia.

Interacciones. El cotrimoxazol puede aumentar sus niveles, pero en la práctica no precisa ajuste de dosis. Se recomienda precaución con los fármacos que pudieran interferir su eliminación renal. La dosificación en adultos se muestra en la tabla 69-3 y en niños en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal, se recomienda ajustar la dosis diaria a la mitad.

2.3. Abacavir

Análogo nucleósido carbocíclico, activo frente a VIH-1 y VIH-2, y con cierta actividad frente al VHB. Es un análogo nucleósido de la 2'-desoxiguanosina con un anillo de ciclopropilamina y un ciclopentano. Tiene un mecanismo de activación intracelular único y no emplea las enzimas utilizadas por otros análogos nucleósidos.

Tabla 69-3 Características farmacocinéticas y dosificación de los principales inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos y nucleótidos

	Zidovudina	Didanosina	Estavudina	Lamivudina	Emtricitabina	Abacavir	Tenofovir
Biodisponibilidad oral	64 ± 10%	42 (±12)% (comp. tamponados)	86 ± 18%	80-85%	93% (cáps.) 75% (sol. oral)	83%	25% en ayunas
$C_{máx}$	–	0,9 µg/mL (3,8 µM)	536 ± 146 ng/mL (con 40 mg/12 h) (VIH +)	2 µg/mL (300 mg/24 h)	1,8 ± 0,7 µg/mL	4,26 µg/mL (600 mg/24 h)	326 ng/mL
CI 50	0,01-0,49 µM (0,00267-0,13 µg/mL)	0,01 a 0,1 µM (0,00236-0,0236 µg/mL)	0,002-0,9 µM /mL (0,0089-4 µM)	0,003 a 15 µM (1 µM = 0,23 µg/mL)	0,00032-0,124 µg/mL (0,0013-0,5 µM)	0,08 µg/mL (0,26 µM)	VIH-1IIIB: 1-6 µM (0,635-3,81 µg/mL) (células linfoides)
$t_{1/2}$ plasmática	0,5-3 h	1,19 ± 0,21	1,3 -2,3	5-7 h	10 h	1,5 h	12-18 h
$t_{1/2}$ intracelular	3 h	25-40 h	3,5 h	16-19 h	39 h	20,6 (carbovir trifosfato)	PBMC: 10 h (en células activadas); 50 h (en células en reposo)
Penetración en el LCR	0,6 [0,04 – 2,62] Grado 4	21 (± 0,03) % (tras admin. i.v.) Grado 2	0,39 ± 0,06 Grado 2	0,12 Grado 2	No se dispone de datos Grado 3	30-44% Grado 3	4% Grado 1
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	C	C	B	C	B
Dosis recomendada	250-300 mg BID	<60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID >60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	<60 kg: 30 mg BID >60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
Restricción de comidas	No alimentos	Preferible en ayunas	± alimentos	± alimentos	± alimentos	± alimentos	Con alimentos

BID: dos veces al día; i.v.: vía intravenosa; ND: sin datos; QD: cada día.
*Grados de penetración en el LCR según la clasificación del estudio CHARTER.
Modificado de Recomendaciones de Gesida y PNS, 2012.

Tabla 69-4 Antirretrovirales: dosificación en pediatría

Fármacos		Presentaciones
Zidovudina	<6 sem: 2 mg/kg/6 h oral o 1,5 mg/kg/6 h i.v. >6 sem: – 4-9 kg: 12 mg/kg/12 h – 9-30 kg: 9 mg/kg/12 h – >30 kg: 300 mg/12 h	Sol. parenteral 10 mg/mL Sol. oral 10 mg/mL Cáps.: 200, 250, 300 mg
Didanosina	2 sem-3 m: 50 mg/m²/12 h 3 m-8 m: 100 mg/m²/ 12 h 8 m-6 años: 120 mg/m²/12 h 6-18 años: – 20-25 kg: 200 mg/24 h – 25-60 kg: 250 mg/12 h – >60 kg: 400 mg/12 h	Polvo sol. oral 10 mg/mL Comp. 25, 50, 100, 150 mg Cáps. 125, 200, 250, 400 mg
Estavudina	0-13 días: 0,5 mg/kg/12 h >14 días: – <30 kg: 1 mg/kg/12 h – 30-60 kg: 30 mg/12 h – >60 kg: 40 mg/12 h	Sol. oral 1 mg/mL Cáps. 20, 30, 40 mg
Lamivudina	<4 sem: 2 mg/kg/12 h – 6 sem-3 m: 8 mg/kg/día – >3 m: 4 mg/kg/12 h – <50 kg: 4 mg/kg (máx. 150 mg)/12 h – >50 kg: 150 mg/12 h o 300 mg/día	Sol. oral 10 mg/mL Comp. 150 y 300 mg
Abacavir	>3 m: 8 mg/kg (máx. 300mg)/12 h – 14-21 kg: 150 mg-150 mg – 21-30 kg: 150-300 mg – >30 kg: 300 mg/12 h	Sol. oral 20 mg/mL Comp. 300 mg
Emtricitabina	<3 m: 3 mg/kg/24 h >3 m: 6 mg/kg (máx. 240 mg)/24 h – >33 kg: 200 mg/24 h	Sol. oral 10 mg/mL Cáps. 200 mg
Tenofovir	No aprobado <12 años (se ha usado 210 mg/m²/24 h) >12 años y >35 kg: 300 mg/24 h	Comp. 245 mg
Efavirenz	>3 años: – 10-15 kg: 200 mg/24 h – 15-20 kg: 250 mg/24 h – 20-25 kg: 300 mg/24 h – 25-32,5 kg: 350 mg/24 h – 32,5-40 kg : 400 mg/24 h – >40 kg: 600 mg/24 h	Sol. oral 30 mg/mL
Nevirapina	<8 años: 200 mg/m² (máx. 200 mg)/12 h ≥8 años: 120-150 mg/m² (máx. 200 mg)/12 h	Susp. oral 10 mg/mL
Etravirina	No aprobado en niños Se ha usado 5,2 mg/kg (máx. 200 mg)/12 h en <6 años	Comp. 100 mg
Rilpivirina	No aprobado en niños (ensayos con 25 mg/24 h en >40 kg)	Comp. 25 mg
Atazanavir	6-18 años: – 15-25 kg: 150 mg + 80 ritonavir/día – 25-32 kg: 200 mg + 100 ritonavir/día – 32-39 kg : 250 mg + 100 ritonavir/día – >39 kg : 300 mg + 100 ritonavir/día	Cáps. 150,200, 300 mg
Darunavir	>3 años: – 10-15 kg: 20 mg/kg + 3 mg/kg ritonavir/12 h – >15 kg: 15-30: 375 mg + 50 mg ritonavir/12 h – 30-40: 450 mg + 60 mg ritonavir/12 h – >40: 600 mg + 100 mg ritonavir/12 h	Sol. oral 100 mg/mL Comp. 25, 150, 300 mg

Tabla 69-4 Antirretrovirales: dosificación en pediatría *(cont.)*

Fármacos		Presentaciones
Fosamprenavir	2-5 años: 30 mg/kg (máx. 1400)/12 h sin ritonavir 6-18 años: 18 mg/kg (máx. 700) + 3 mg/kg ritonavir/12 h	Susp. oral 50 mg/mL
Lopinavir	14 días-12 m: sin NVP, EFV, FAPV, NFV 300 mg/75 mg LPV/r por m^2 o 16 mg/4 mg LPV/r por kg cada 12 h >12 meses: sin NVP, EFV, FAPV/NFV – <15 kg: 12 mg/3 mg LPV/r/kg/ 12 h – >15 kg-40 kg: 10 mg/2,5 mg LPV/r/kg/12 h – >40 kg: 400 mg/100 mg LPV/r /12 h	Sol. oral 80/20 mg/mL Comp. 100/25
Nelfinavir	2-13 años: 45-55 mg/kg/12 h Adolescentes: 1.250 mg (5 comp. de 250 mg)/12h	Polvo oral 50 mg/g
Saquinavir	>2 años: – 5-15 kg: 50 mg/kg + 3 mg/kg, ritonavir/12 h – 15-40 kg: 50 mg/kg + 2,5 mg/kg, ritonavir/12 h – ≥40 kg: 50 mg/kg + 100 mg ritón/12h	Cáps. 200 mg
Tipranavir	2-18 años: 14 mg/kg + 6 mg/kg ritonavir/12 h (máx. 500 mg/200 mg/12 h9	Sol. oral 100 mg/mL
T-20	>6 años: 2 mg/kg (máx. 90 mg/12 h)	Vial 90 mg/mL
Maraviroc	Uso no aprobado en menores de 16 años	
Raltegravir	2-6 años: – >10 kg: 6 mg/kg/dosis – ≥10- < 14 kg: 75 mg /12 h – ≥14- < 20 kg: 100 mg /12 h – ≥20- < 28 kg: 150 mg /12 h – ≥28- < 40 kg: 200 mg /12 h – ≥40 kg: 300 mg /12 h 6-12 años (>25 kg): 400 mg/12 h >12 años: 400 mg/12 h	Comp. masticables 25, 100 mg

Inicialmente fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa en abacavir monofosfato, posteriormente es convertido en carbovir-MP (guanosina carbocíclica-MP), que debe ser fosforilado a carbovir-TP mediante cinasas celulares. El carbovir-TP tiene una $t_{1/2}$ intracelular de 3,3 h y actúa como finalizador de cadena e inhibidor competitivo de la TI, al igual que otros análogos. No desarrolla *resistencias* con rapidez. Mutaciones simples en los codones 184, 74, 65 y 115 disminuyen su actividad en 2-3 veces. Para la aparición de resistencias de alto nivel se requieren combinaciones de varias mutaciones, especialmente en presencia de cuatro o más NAM. Existen resistencias cruzadas de bajo nivel con ddI, ddC y 3TC. Las mutaciones que producen multirresistencia a análogos nucleósidos confieren resistencia cruzada a abacavir.

Tiene una buena biodisponibilidad oral (v. tabla 69-3), no alterada por alimentos. Difunde bien a los tejidos y penetra en el SNC con un índice LCR/plasma del 18-20%. Su $t_{1/2}$ plasmática (1,25 h) es tres veces inferior a la intracelular. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y carboxilación, y la excreción es fundamentalmente renal.

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, cefalea, astenia, insomnio y dolor abdominal, pero es más importante la posible reacción de hipersensibilidad consistente en fiebre, malestar general, cefalea, exantema y disnea, así como el aumento de transaminasas; su frecuencia es escasa (2-3%). Se agrava en tratamientos prolongados (se han comunicado casos ocasionales de fallecimiento) y revierte con la suspensión. Existe una fuerte asociación entre el riesgo de presentarla y la presencia de HLA-B57 01, por lo que no debe emplearse sin contar con la negatividad de este test. La reintroducción del fármaco tras su suspensión puede ocasionar una reacción anafiláctica grave, tanto en pacientes con intolerancia previa como, ocasionalmente, en quienes lo toleraban bien y lo suspendieron por un tiempo. En principio no está indicado reinstaurar un tratamiento, pero, si se considera necesario, siempre se hará bajo estricto control médico.

Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/12 h (v. tabla 69-3). Existen formulaciones combinadas que incluyen AZT, 3TC y abacavir, o bien 3TC y abacavir en el mismo comprimido facilitando el tratamiento. La dosis pediátrica se muestra en la tabla 69-4.

2.4. Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) es un profármaco del tenofovir (antes PMPA). Es un análogo nucleótido acíclico de la adenina nucleósido monofosfato (v. fig. 69-2), el primer análogo «nucleótido» comercializado. Es activo frente a VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus.

El tenofovir DF es convertido por las esterasas séricas y tisulares en tenofovir. Al ser monofosfato, solo debe ser bifosforilado en el interior de la célula por las enzimas adenilato cinasa y nucleótido difosfato cinasa (presentes tanto en células en reposo como en división); el difosfato de tenofovir resultante es la sustancia activa que inhibe la TI como finalizador de cadena.

Presenta una *baja resistencia* cruzada con otros análogos. La mutación que con más frecuencia selecciona es la 65, pero reduce poco su sensibilidad.

La mutación 184 incrementa la susceptibilidad a tenofovir, y la 151, que confiere resistencia cruzada a múltiples análogos, no le afecta. Sin embargo, la inserción 69 es causa de resistencia importante.

La forma de profármaco mejora la biodisponibilidad oral y aumenta con la administración simultánea de alimentos (v. tabla 69-3). Su $t_{1/2}$ plasmática es de 12-18 h, mientras que la intracelular es de 12-50 h. La eliminación renal es por filtración glomerular y secreción tubular

Es bien tolerado, con escasos efectos adversos. Aparecen trastornos gastrointestinales leves (diarrea, náuseas, vómitos y flatulencia), elevaciones de CPK (10%), amilasa (6%), transaminasas (3%), triglicéridos (8%), amilasa y neutropenia; ocasionalmente, alteraciones renales (tubulopatía proximal, aumento de creatinina y algún caso de necrosis tubular), por lo que se recomienda controlar la función renal y los niveles de fosfato durante los primeros meses, y evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.

Generalmente se administra en dosis de 300 mg por vía oral, en una sola toma diaria y a ser posible con alimentos (v. tabla 69-3).

2.5. Emtricitabina

FTC, o 2,3 -dideoxi-5-fluor-3-tiocitidina, es un enantiómero negativo sintético análogo fluorado del nucleósido citidina. Su estructura bioquímica y configuración son similares a las de la lamivudina. Su actividad antiviral, incluyendo al virus de la hepatitis B (VHB), y su mecanismo de acción son superponibles a la lamivudina. Como esta, también tiene una «barrera genética» baja y selecciona las mismas mutaciones.

Su alta biodisponibilidad oral no es influida por alimentos (v. tabla 69-3). Se une poco a proteínas plasmáticas. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 8-10 h y la $t_{1/2}$ intracelular de 39 h. Se elimina principalmente por filtrado glomerular y por secreción tubular activa, recuperándose un 86% en la orina y un 14% en las heces, habitualmente inalterada, aunque una pequeña proporción lo hace en forma de metabolitos.

Al igual que la lamivudina, se tolera bien. Sus principales efectos adversos son cefalea, diarrea, náuseas y erupciones cutáneas, habitualmente leves y no muy frecuentes. Ocasionalmente, hiperpigmentación en palmas y plantas, de carácter leve y mecanismo desconocido, y acidosis láctica con esteatosis hepática, aunque, como la lamivudina, tiene escasa toxicidad mitocondrial. Se recomienda vigilar a los pacientes con hepatitis B si se suspende el tratamiento con este fármaco, por el riesgo de exacerbación de la hepatitis.

Se emplea en dosis de 200 mg/día en una sola toma (v. tabla 69-3). Existen coformulaciones con uno (FTC + tenofovir) o dos fármacos (FTC+ tenofovir + efavirenz) que mejoran el cumplimiento del tratamiento.

3. ITIAN de uso menos frecuente

Por su mayor toxicidad, su empleo ha sido postergado en los países desarrollados, aunque son útiles en situaciones especiales.

3.1. Didanosina (ddI)

Es un nucleósido producto de la desaminación de la didesoxiadenosina (ddA), con actividad *in vitro* frente al VIH-1, VIH-2, HTLV-I y virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS). Sus concentraciones inhibidoras del VIH son muy inferiores a las alcanzadas en suero y tiene un índice terapéutico muy favorable. Penetra en las células por difusión pasiva. Su metabolismo es ligeramente más complejo que el de los desoxinucleósidos pirimidínicos (AZT, ddC, d4T). Su forma activa, trifosfato (ddA-TP), tiene una $t_{1/2}$ intracelular superior a las 12 h. El ddA-TP actúa de forma similar al AZT-TP. Es activo en todas las fases del ciclo celular (tanto en células en reposo, como cuando se están multiplicando), puesto que las enzimas celulares que lo activan mantienen una actividad permanente durante todo el ciclo.

La *resistencia* al ddI se asocia fundamentalmente con la mutación del codón 74 en el gen de la TI, lo que comporta una disminución de sensibilidad de unas 4-10 veces. Se han descrito otras mutaciones en los codones 65, 69, 75 y 184. Es frecuente la aparición de resistencias cruzadas con otros fármacos (ddC y d4T, y abacavir).

La biodisponibilidad oral es muy variable; su principal limitación es su baja solubilidad a pH ácido (pK_a de 9,13), por lo que las formulaciones orales contienen agentes tamponadores capaces de aumentar el pH gástrico (existen cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica y sin tampón básico). Los alimentos en el estómago disminuyen su absorción hasta en un 50% (v. tabla 69-3), por lo que ha de administrarse 1 h antes o 2 h después de las comidas. Por su escasa unión a proteínas plasmáticas (5%), se distribuye bien a los tejidos, y su V_d es de 1 L/kg. Difunde poco al LCR (el 20% de la concentración plasmática), prácticamente la mitad que la AZT, y atraviesa la placenta por difusión pasiva, siendo metabolizada hasta en el 50% a dicho nivel. Su $t_{1/2}$ sérica es 0,6-2,8 h, y la intracelular 8-40 h, lo que permite administrarla una vez al día. Se excreta inalterada por la orina (filtración glomerular y secreción tubular) entre el 35 y el 60% de la dosis, y el resto se elimina por las vías metabólicas de las purinas, degradándose en hipoxantina y ácido úrico.

Sus principales efectos adversos son la afectación pancreática y la neurotoxicidad. La pancreatitis afecta principalmente a pacientes con antecedentes previos de pancreatitis o de alcoholismo, y es más frecuente si se asocia a otros fármacos de toxicidad similar (debe evitarse la administración simultánea de pentamidina con altas dosis de ddI y en fases avanzadas de la infección por VIH). La incidencia actualmente es baja por la mejor situación clínica de los pacientes, si bien su potencial gravedad obliga a la vigilancia. La neuropatía periférica, simétrica y distal, predomina en miembros inferiores, aparece más en pacientes con antecedentes previos de neuropatía o con tratamientos simultáneos potencialmente neurotóxicos (etambutol, isoniazida, etc.). Su frecuencia se estima en un 13% y es reversible tras la retirada del fármaco si se diagnostica de forma temprana. Una vez remitido el cuadro, el tratamiento puede reanudarse con dosis más bajas, si es imprescindible.

La diarrea es el efecto adverso más frecuente de intensidad moderada (grave en menos del 2% de los pacientes), así como la intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómitos; las cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica mejoran su tolerancia. Como con otros análogos, puede aparecer acidosis láctica y hepatitis con esteatosis hepática, por posible toxicidad mitocondrial. Otros efectos menos frecuentes son: cefalea, insomnio, toxicidad retiniana y alargamiento de QT en el electrocardiograma (ECG).

La mayoría de las *interacciones* son consecuencia del aumento del pH gástrico provocado por los agentes tamponadores que conlleva el fármaco; pueden disminuir la absorción de fármacos que precisen un medio ácido (tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol, dapsona, etc.). La ranitidina no altera la biodisponibilidad del ddI. El empleo asociado a otros antirretrovirales no implica la modificación de dosis de ninguno de ellos, excepto en el caso del tenofovir, en que es necesario reducir la dosis de ddI para disminuir su riesgo de toxicidad.

Las pautas de administración de ddI quedan señaladas en las tablas 69-3 y 69-4. La formulación en cápsulas gastrorresistentes permite su administración en una sola dosis al día. En caso de insuficiencia renal grave (ClCr < 10 mL/min), se aconseja reducir la dosis en un 25%. Aunque se elimina en parte por hemodiálisis, no es necesario administrar dosis suplementarias.

3.2. Estavudina (d4T)

La estavudina (d4T o 2'-3'-didehidro-3'-desoxitimidina) es un desoxinucleósido sintético análogo de la timidina con estructura y espectro antivírico similares a los de la AZT. Es trifosforilada a su forma activa (d4T-TP) y actúa como los didesoxinucleósidos descritos anteriormente. Comparte con la AZT las mismas cinasas celulares, por lo que no deben administrarse juntas, ya que la AZT posee una mayor afinidad por la timidincinasa e inhibiría la fosforilación del d4T (este cierto efecto antagónico va a depender en la práctica de la concentración de ambos fármacos).

In vitro, también se han descrito *resistencias* a la d4T con mutaciones en las posiciones 50 y 75 del gen de la TI. En sujetos pretratados con AZT y ddI se han descrito mutaciones que provocan resistencias cruzadas entre d4T y 3TC. Asimismo, se ha descrito un patrón de multirresistencia en pacientes muy tratados previamente con análogos. Es posible la aparición de mutaciones clásicas para AZT en pacientes tratados con d4T.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad que no es modificada por la presencia de alimentos (v. tabla 69-3). Se distribuye ampliamente por el organismo y atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal hasta un 77% de los niveles maternos. En el LCR alcanza el 10-40% de la concentración plasmática. Se elimina hasta un 40-45% como fármaco activo por el riñón (filtrado glomerular y secreción tubular), y el resto se metaboliza por otras vías. Su $t_{1/2}$ intracelular es de 3,5 h, mayor que la plasmática (1-1,6 h), lo que permite su administración cada 12 h.

Entre sus posibles reacciones adversas, la más importante es la neuropatía periférica similar a la de la didanosina (ddI) y, como ella, más frecuente con altas dosis y en fases más avanzadas de la enfermedad. Puede aparecer macrocitosis (60%) menos intensa que con AZT y, habitualmente, sin anemia, y de forma ocasional neutropenia. Se ha descrito elevación de transaminasas (10%) y amilasas (20%) y lipasa, aunque solo en un 2% con pancreatitis. Se ha relacionado con el desarrollo de lipodistrofia, más concretamente con la aparición de lipoatrofia facial y en extremidades, pero hay que tener en cuenta el origen multifactorial de la lipodistrofia (p. ej., la administración simultánea de varios fármacos, etc.). Muestra también fenómenos relacionados con la toxicidad mitocondrial.

De las interacciones, predomina la ya referida con la AZT, que contraindica su asociación.

Las dosis se señalan en las tablas 69-3 y 69-4, pero dosis menores de 30 y 20 mg en adultos muestran similar eficacia con menor toxicidad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 mL/min), conviene reducir la dosis a la mitad.

B. Análogos no nucleósidos (ITINN)

1. Características generales

Forman un grupo heterogéneo que estructuralmente no tiene nada en común (v. fig. 69-2 B). Todos muestran una actividad inhibidora selectiva de la TI del VIH-1 que se ejerce de una manera diferente a la de los análogos nucleósidos. Solo son activos frente a VIH-1, pero no frente al VIH-2. Tampoco tienen actividad frente a otros retrovirus, otros virus patógenos humanos, ni frente a las ADN polimerasas celulares humanas.

Son fármacos que no necesitan ser previamente activados para inhibir la TI. Actúan de forma no competitiva, uniéndose directamente a la TI en una zona próxima al punto catalítico en la subunidad p66. Como consecuencia, se altera su orientación y movilidad, lo que bloquea su actividad, impidiendo la síntesis del ADN provírico.

Existen dos generaciones de fármacos dentro de esta familia. Los de la primera (nevirapina, delavirdina y efavirenz) precisan pocas mutaciones (barrera genética baja), a veces solo una, para desarrollar *resistencias* de alto nivel que, además, pueden ser cruzadas entre ellos, como ocurre en el caso de aparición de la mutación K103N. La mayoría de las mutaciones ocurrirán en los grupos de codones 98-108 y 181-190, que son los encargados de codificar las dos láminas β adyacentes al sitio catalítico de la enzima y que forman la región de unión para estos fármacos (v. tabla 69-2). La segunda generación (etravirina y rilpivirina) actúa sobre cepas virales resistentes a los de la primera. Precisan varias mutaciones para que exista descenso de su actividad (barrera genética alta) y ninguna de las mutaciones primarias que causan alta resistencia a los ITINN de primera generación son capaces de inducir resistencia total a estos nuevos fármacos.

2. Nevirapina

Es una dipiridodiazepinona (v. fig. 69-2 B) con acción específica frente al VIH-1 (CI_{50}: 10-100 nM) y con un alto índice terapéutico.

Se une directamente a la TI, específicamente a las tirosinas localizadas en las posiciones 181-188 de la subunidad p66 de la enzima, en una zona próxima al punto catalítico, inactivándolo y bloqueando así la síntesis del ADN provírico.

En monoterapia, presenta rápidamente resistencias (v. tabla 69-2). La existencia de mutaciones del gen de la TI en las posiciones 103, 106, 108, 181, 188 y 190, especialmente si se presentan varias, son capaces de disminuir de forma significativa la actividad del fármaco. Dado el diferente mecanismo de acción respecto al de los análogos nucleósidos, no hay resistencia cruzada entre unos y otros. La mutación que se selecciona más rápidamente es la 181, lo que genera una gran pérdida de sensibilidad al fármaco. Se considera, como los demás miembros del grupo, un fármaco de barrera genética baja, ya que pocas y tempranas mutaciones pueden generar resistencias altas, que, además, con frecuencia, son cruzadas para los restantes fármacos del grupo.

Su biodisponibilidad oral es muy buena (tabla 69-5). Se fija a proteínas plasmáticas en un 60%, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el LCR alcanza concentraciones

Tabla 69-5 Características farmacocinéticas y dosificación de los inhibidores de la transcriptasa inversa, no nucleósidos (ITINN)

	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Biodisponibilidad oral	> 90%	22% con comida grasa 17% comida normal	No determinada
$C_{máx}$	5,74 µg/mL	4,07 µg/mL	4,51 µg/mL
$C_{mín}$	3,73 µg/mL	1,77 µg/mL	269,74 ng/mL
CI 50	0,017 µg/mL (0,063 µM)	90-95: 0,00014-0,0021 µg/mL (0,00046-0,0068 µM)	0,39-2,39 µg/mL (0,9-5,5 nM)
Semivida plasmática	25-30 h	40-55 h	30-40 h
Niveles de LCR	45% (grado 4 CHARTER)	0,69% (grado 3 CHARTER)	No disponible (grado 2 CHARTER)
Seguridad en el embarazo (FDA)	B	D	B
Dosis recomendada	200 mg qd (14 días) → 200 mg bid	600 mg qd	200 mg bid
Restricción comidas	Con o sin alimentos	No	Con comidas

bid: dos veces al día; qd: cada día; tid: tres veces al día.
Modificado de Recomendaciones GESIDA y PNS, 2012.

de hasta el 45% de las plasmáticas. Se metaboliza principalmente por CYP3A4, de la que es inductor. La autoinducción de su propio metabolismo aconseja iniciar su dosificación de forma escalonada en las primeras 2 semanas. Los metabolitos glucurónidos e hidroxilados se eliminan por la orina

Habitualmente se tolera bien; los efectos adversos más frecuentes son erupciones cutáneas leves o moderadas (35%) que no requieren suspender el tratamiento, fiebre, náuseas, cefalea y elevación de transaminasas. La erupción puede llegar a ser grave (hasta el 6%) e incluso originar un síndrome de Stevens-Johnson. Debe vigilarse la posible hepatotoxicidad no solo al comienzo del tratamiento, sino de forma periódica a lo largo de él; el riesgo de hepatotoxicidad grave es mayor en mujeres con CD4 superiores a 250 y en hombres con CD4 superiores a 400.

Sus *interacciones* derivan de su acción inductora sobre CYP3A4. Se recomienda precaución con el empleo simultáneo de fármacos como la rifampicina, la rifabutina y anticonceptivos orales. La cimetidina y los macrólidos podrían aumentar las concentraciones plasmáticas. Son posibles las interacciones con los inhibidores de la proteasa, con los que puede asociarse.

Las dosis se indican en las tablas 69-5 (adultos) y 69-4 (niños).

3. Efavirenz

Es una benzoxazinona potente y exclusiva inhibidora de la TI del VIH-1. Tiene una gran potencia antirretroviral, y es activa a concentraciones nanomolares (v. fig. 69-2B).

Actúa directamente sobre la TI, a la que inhibe por un mecanismo no competitivo de forma similar a la descrita para la nevirapina. Desarrolla resistencias con rapidez. La mutación más frecuente y característica ocurre en la posición 103, que reduce mucho la susceptibilidad al fármaco, pero la suma de otras mutaciones, como las producidas en 108 y 225, incrementa el nivel de resistencia. Son frecuentes las resistencias cruzadas entre todos los miembros del grupo.

Su biodisponibilidad oral se afecta poco por la presencia de alimentos, si bien comidas muy grasas pueden mejorarla (v. tabla 69-5). Su V_d es de 2,4 L/kg, y por su larga $t_{1/2}$ (40-75 h) se dosifica una sola vez al día. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99%, especialmente a la albúmina. Alcanza concentraciones en el LCR de entre el 0,26 y el 1,19% de las obtenidas en plasma.

Se metaboliza en el hígado a través de las isoenzimas CYP3A4 y 2B6, dando lugar a metabolitos hidroxilados con escasa actividad. Aproximadamente un 14-34% se excreta en la orina en forma de metabolitos. Menos del 1% por la orina y el 16-60% por las heces, se elimina en forma de fármaco inalterado.

Los efectos adversos más frecuentes son neurológicos y dermatológicos. Los neurológicos incluyen vértigos (9%), disminución en la capacidad de concentración, cefalea, insomnio y pesadillas, que suelen remitir en el primer mes, y que aconsejan su administración antes de acostarse. Raras veces aparecen alucinaciones y trastornos psicóticos. El exantema maculopapular suele responder a antihistamínicos y menos del 2% de los pacientes requieren la suspensión del tratamiento. Se han descrito náuseas, vómitos, dispepsia, diarreas e hipercolesterolemia, más frecuente a largo plazo.

Las posibles *interacciones* se derivan de su carácter inductor e inhibidor simultáneo de la CYP3A4, y afectan a aquellos fármacos que comparten esta vía metabólica. Así, no se recomendará su uso junto con astemizol, cisaprida, triazolam o midazolam; puede disminuir la efectividad de la claritromicina y la rifabutina. En cuanto a las posibles interacciones entre antirretrovirales, solo tienen un significado clínico las combinaciones con algunos IP (lopinavir y saquinavir, sobre todo, y, en menor medida, indinavir), que pueden precisar aumento de sus dosis si se emplean con efavirenz.

Los datos de teratogenia en animales de experimentación desaconsejan el empleo de efavirenz durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. También se recomienda precaución si se usa este fármaco en pacientes con hepatitis B o C, insuficiencia hepática o renal y en pacientes con patología psiquiátrica o epilepsia.

La dosis es de 600 mg/día en una toma, al acostarse, para minimizar los posibles efectos neurológicos. La dosis pediátrica en se muestra en la tabla 69-4.

4. Delavirdina

Es un derivado piperazínico no comercializado en la Unión Europea, que comparte el mecanismo de acción de todo el grupo. Sus características farmacocinéticas se resumen en la tabla 69-5. A diferencia de los demás miembros, actúa como inhibidor de la CYP3A4 y, de forma similar a los IP, no se aconsejará su empleo simultáneo con fármacos que se metabolicen por esta vía. Entre sus efectos adversos destacan: exantema (30%), trastornos gastrointestinales leves (5%), fatiga y elevación de transaminasas. En general, se utiliza la dosis de 400 mg/8 h (v. tabla 69-5).

5. Etravirina

Es una diarilpirimidina con flexibilidad conformacional que impide su unión a aminoácidos en la parte hidrofóbica de la enzima de las variantes resistentes; esto permite acoplarse mejor a la enzima para bloquearla de un modo eficaz. Pertenece a una segunda generación de ITINN. Posee actividad antiviral frente a cepas resistentes a los de la primera generación, y cierta actividad frente a VIH-2.

Su «barrera genética» es mayor que la de los de primera generación de ITINN. Ninguna de las mutaciones primarias que generan alta resistencia en estos inducen resistencia total. Se requieren múltiples mutaciones (fundamentalmente en las posiciones 100, 101, 138,179, 181 y 230) para generar resistencias valorables.

Se administra por vía oral, tras las comidas. Su $t_{1/2}$ de eliminación oscila entre 30-40 h. Se une ampliamente (99%) a proteínas plasmáticas: albúmina y glucoproteína ácida. Es metabolizada en el hígado por CYP450 (induce CYP3A4 e inhibe CYP2C9 y 2C19) y en menor medida por glucuronoconjugación. No precisa ajuste de dosis con insuficiencia hepática moderada. Sus metabolitos hidroxilados principales son poco activos. Se elimina por las heces en un 85% y no se detecta inalterada en la orina. Su eliminación renal es baja, por lo que no precisa ajustes en la insuficiencia renal.

Se tolera bastante bien. Entre sus efectos adversos destaca la aparición de exantemas (9%), generalmente autolimitados, y rara vez exige la suspensión del tratamiento. Pueden aparecer diarrea (5%), náuseas o dolor abdominal. No suele provocar alteraciones analíticas hepáticas o lipídicas valorables.

No se han descrito *interacciones* importantes con otro tipo de fármacos, aunque deben considerarse. En cuanto a su asociación con otros antirretrovirales, únicamente presenta interacciones significativas con tipranavir (disminuye la concentración de la etravirina), atazanavir (disminuye la concentración de atazanavir) y fosamprenavir (aumenta la concentración de fosamprenavir), por lo que debe evitarse su combinación.

La dosis es de 200 mg cada 12 h en presencia de alimentos.

6. Rilpivirina

Derivada de las diarilpirimidinas, es un ITINN de segunda generación en base a su potencia, barrera genética y perfil farmacocinético favorable. Como en el caso de la etravirina, su flexibilidad

y plasticidad conformacional le permiten acoplarse mejor a la enzima TI viral, bloqueándola de forma más eficaz incluso en caso de mutaciones en la TI.

Tras su uso pueden aparecer mutaciones en la TI (descritas en posiciones 100, 101, 108, 138, 179, 181, 221, 227 y 230). Precisa varias mutaciones asociadas para perder su actividad y es activa frente a las mutaciones que causan resistencia a los ITINN de primera generación.

No se conoce todavía su biodisponibilidad oral, pero sus concentraciones se incrementan en un 40% cuando se toma con alimentos. Se une a proteínas plasmáticas (99%), especialmente a la albúmina. Tiene metabolismo hepático (CYP3A4) y no se han descrito metabolitos activos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 45 h y permite su administración en una toma única diaria. Por las heces se elimina un 25% de la dosis administrada y menos de un 1% de forma inalterada por la orina.

Se tolera bien y sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea y náuseas. Se han descrito exantemas, somnolencia o insomnio, vértigo, fatiga y dolor abdominal. Puede provocar elevación de transaminasas e hiperamilasemia. Inhibe la secreción tubular renal de creatinina sin relevancia clínica.

Los fármacos que aumentan el pH gástrico pueden disminuir su concentración. No requiere ajustes con otros antirretrovirales. La dosis es de 25 mg una vez al día y no necesita ser ajustada con insuficiencia hepática o renal moderadas.

III. Inhibidores de la proteasa

1. Consideraciones generales

La aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) supuso el inicio de una nueva época en el tratamiento antirretroviral. Su combinación con los análogos nucleósidos alcanzó un buen control de la replicación vírica, que se tradujo en el descenso de la morbimortalidad por VIH observado en los países desarrollados. Nació con ellos el concepto de TARGA (HAART en inglés), que cambió el curso de la enfermedad hacia una evolución crónica de larga supervivencia.

1.1. Mecanismo de acción

La proteasa del VIH es una proteína de 99 aminoácidos codificada por el gen *pol* del virus. Es un homodímero de dos unidades idénticas que se ensamblan para formar un «bolsillo» o región catalítica sobre la que ejercen su acción bloqueante estos fármacos. Su actividad es esencial en las fases finales de la maduración vírica (v. fig. 69-1). Tras la transcripción del ADN vírico, se sintetizan unas poliproteínas grandes y no funcionales compuestas por proteínas estructurales y enzimas víricas. Las poliproteínas se ensamblan en la superficie celular, formando unos viriones inmaduros que se liberan al plasma. La maduración de estos viriones depende de que la proteasa del VIH escinda las lipoproteínas en otras proteínas más pequeñas que sean funcionales. Su importancia en la actividad infecciosa del VIH se conoce desde 1987, al observar que una única mutación era capaz de eliminar la actividad proteasa del VIH, bloqueando su capacidad infecciosa.

Los inhibidores de la proteasa impiden la escisión de las poliproteínas, con lo que los viriones no maduran y se pierde su capacidad infectante (v. fig. 69-1). Los fármacos, sin embargo, no tienen efecto sobre las células infectadas que contengan ADN provírico integrado. A diferencia de los análogos de nucleósidos, actúan directamente sobre su enzima vírica diana sin necesitar la previa activación metabólica, por lo que también son eficaces en células en reposo.

1.2. Actividad antivírica

Son activos frente a VIH-1 y VIH-2, con selectividad varias veces mayor por la proteasa del VIH-1, sin actividad frente a otro tipo de virus. Las proteinasas aspárticas celulares humanas (renina, pepsina, etc.) son diferentes de la proteinasa del VIH, por lo que los IP son muy selectivos y poco tóxicos. Son muy potentes, pues tienen actividad *in vitro* en concentraciones nanomolares, lo que les confiere índices terapéuticos altos.

1.3. Resistencias

Existen mutaciones de la proteasa que provocan resistencia a cualquiera de los IP (v. tabla 69-2). Su patrón de resistencias es más complejo que el de los inhibidores de la TI, y el número de mutaciones descritas, a pesar del pequeño tamaño de la proteasa, es grande. El estudio de estas resistencias con el genotipo vírico genera una amplia información cuya interpretación no es sencilla para el clínico. Generalmente se precisa la suma de varias mutaciones para generar una resistencia fenotípicamente apreciable. Algunos fármacos, como el lopinavir, precisarán más de ocho mutaciones para que se pierda susceptibilidad. Algunas mutaciones (las denominadas *universal protease-associated mutation* [UPAM] en las posiciones 33, 82, 84 y 90) confieren resistencias cruzadas entre los IP. Dada la necesidad de disponer de fármacos que rescaten los fracasos terapéuticos previos, una de las características más buscadas en los nuevos medicamentos es la de poseer un perfil de resistencias diferente al ya existente.

1.4. Metabolización e interacciones farmacológicas

Los IP presentan metabolismo hepático por CYP3A4 y, en menor cuantía, CYP2D6 y CYP2C19. Pueden actuar como sustratos, en algún caso como inductores, pero sobre todo como inhibidores del complejo enzimático de CYP450. El ritonavir es uno de los inhibidores más potentes de su actividad.

De este poder inhibidor y del hecho de que un gran número de fármacos se metabolicen por esta vía se intuye el gran número de *interacciones* en el manejo de estos pacientes (tablas 69-6 y 69-7). Las interacciones se dan en ambas direcciones. En la actualidad se emplea alguna de estas interacciones en nuestro beneficio: así, la gran potencia inhibidora del ritonavir sobre CYP450 permite su uso a dosis bajas (p. ej., 100 mg/12 h), carentes de actividad antirretroviral, como «potenciador» de otros IP, ya que aumenta sus concentraciones plasmáticas y permite disminuir la dosificación inicial de estos fármacos (y, por tanto, el número de comprimidos que debe tomar el paciente), y aumentar el intervalo entre las dosis, mejorando el cumplimiento terapéutico. De hecho, actualmente, el uso de IP «potenciados» con ritonavir es la norma con escasas excepciones.

1.5. Efectos adversos a largo plazo

Por mecanismos todavía poco conocidos y probablemente multifactoriales, se ha relacionado el uso de los inhibidores de la proteasa con la aparición a medio y largo plazo de algunas complicaciones. La resistencia insulínica puede llegar a presentarse en más del 60% de los pacientes, aunque solo un 5-10% desarrollará franca diabetes tipo 2. La elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos tiene un potencial aterogénico que obliga a la valoración del riesgo cardiovascular a largo plazo. El síndrome de lipodistrofia asociado a los antirretrovirales afecta a todas las familias de estos fármacos, aunque los IP fueron los que se identificaron antes. También han

Tabla 69-6 Interacciones entre antirretrovirales

	AZT																		
ddI	–	ddI																	
3TC	–	–	3TC																
FTC	–	–	X	FTC															
D4T	X	X	–	–	D4T														
ABA	–	¿	–	¿	¿	ABA													
TDF	–	X	–	–	–	¿	TDF												
NVP	–	–	–	–	–	–	–	NVP											
EFV	–	–	–	–	–	–	–	¿	EFV										
ETR	–	–	–	–	–	–	–	X	X	ETR									
ATV	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	ATV								
ATV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	X	ATV/r							
FAP/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	FAP/r						
DRV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	-	¿	–	–	–	¿	DRV/r					
LPV/r	–	¿	–	–	–	¿	¿	¿	¿	–	¿	¿	X	X	LPV/r				
SQV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	X	¿	SQV/r			
TPV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	X	¿	¿	¿	¿	¿	¿	TPV/r		
T20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	T20	
MRV	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	–	MRV
RAL	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	–	¿	¿	–	–	–	–	–	–	–
ELV	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	–	¿	¿	¿	¿	–	¿

RAL
X

ABA: abacavir; ATV: atazanavir; ATV/r: atazanavir/rito; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddI: didanosina; DRV/r: darunavir/rito; EFV: efavirenz; ELV: elvitegravir; ETR: etravirina; FAP/r: fosamprenavir/rito; FTC: emtricitabina; LPV/r: lopinavir/rito, MRV: maraviroc, NVP: nevirapina, RAL: raltegravir; SQV/r: saquinavir/rito; 3TC: lamivudina; T20: enfuvirtide; TDF: tenofovir; TPV/r: tipranavir/rito.
–: sin alteración clínica significativa; ¿: potencial interacción (no se impide su uso, consultar posibilidades de ajuste de la dosis o monitorizar); X: conviene no administrar juntos si es posible.

Tabla 69-7 Interacciones entre inhibidores de la proteasa y otros fármacos, que aconsejan evitar su asociación

Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Alfuzosina	Alfuzosina	Alfuzosina	Abacavir (evitar si se dispone de otros análogos)	Alfuzosina (IDV/r)	Alfuzosina	Ajo, suplementos (utilizar SQV/r)	Alfuzosina	Alfuzosina
Amiodarona	Astemizol	Amiodarona	Alfuzosina	Alprazolam (IDV + /–RTV)	Amiodarona	Alfentanilo	Amiodarona	Amiodarona
Anticonceptivos orales	Bosentán	Anticonceptivos orales	Amiodarona	Amiodarona (IDV + /–RTV)	Anticonceptivos orales	Alfuzosina	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Astemizol	Cisaprida	Astemizol	Anticonceptivos orales	Astemizol	Astemizol	Amiodarona	Astemizol	Astemizol
Cisaprida	Colchicina*	Budesonida inh.	Astemizol	Atazanavir	Cisaprida	Amitriptilina	Bupropión	Cisaprida
Colchicina*	Efavirenz	Cisaprida	Atazanavir/ritonavir	Cisaprida	Clorazepato	Astemizol	Carbamazepina	Colchicina*
Encainida	Ergotamina, derivados	Colchicina*	Bosentán	Colchicina*	Clozapina	Atazanavir/ritonavir	Cisaprida	Ergotamina, derivados
Ergotamina, derivados Éxtasis	Fluticasona inh (ATV/r)	Ergotamina, derivados	Cisaprida	Clorazepato (IDV/r)	Colchicina*	Carbamazepina	Colchicina*	Flecainida (FPV/r)
Flecainida	Halofantrina	Éxtasis	Colchicina	Clozapina (IDV/r) (IDV + /–RTV)	Dextropropoxifeno	Cisaprida	Ergotamina, derivados	Halofantrina
Fluticasona inh.	*Hypericum* ¥	Fenobarbital	Encainida	Dextropropoxifeno (IDV/r)	Diazepam	Claritromicina	Fenobarbital	*Hypericum* ¥
Fosamprenavir	Indinavir	Fenitoína	Ergotamina, derivados	Diazepam (IDV/r)	Disulfiram	Clozapina	Halofantrina	Lumefantrina
Halofantrina	Irinotecán	Fluticasona inh.	Estatinas	Encainida (IDV/r)	Encainida	Colchicina*	*Hypericum* ¥	Lopinavir/r
Hypericum ¥	Lovastatina	Halofantrina	Etravirina	Ergotamina, derivados	Ergotamina, derivados Estazolam,	Dapsona	Lovastatina	Lovastatina
Lovastatina	Lumefantrina	*Hypericum* ¥	Éxtasis	Estazolam (IDV/r)	Éxtasis	Dexametasona	Lumefantrina	Midazolam oral
Lumefantrina	Midazolam oral	Lidocaína sistémica	Flecainida	Flecainida (IDV/r)	Flecainida	Disopiramida	Midazolam oral	Pimozida
Metanfetamina	Nevirapina	Lopinavir/ritonavir	Fluticasona inh	Flurazepam (IDV/r)	Fluracepam	Efavirenz	Omeprazol y afines	Propafenona (FPV/r)
Midazolam oral	Omeprazol y afines	Lovastatina	Fosamprenavir/ritonavir	Halofantrina	Fluticasona	Ergotamina, derivados Eritromicina	Pimozida	Quinidina
Pimozida	Pimozida	Metanfetamina	Halofantrina	*Hypericum* ¥	Halofantrina	Fenitoína	Quinidina	Rifampicina
Propafenona	Quinidina	Midazolam oral	*Hypericum* ¥	Lovastatina (IDV + /–RTV)	*Hypericum* ¥	Fenobarbital	Rifampicina	Salmeterol
Quinidina	Rifampicina	Pimozida	Lopinavir/ritonavir	Lumefantrina	Lovastatina	Fenotiazinas	Salmeterol	Sildenafilo (HTP)
Rifampicina	Salmeterol	Quinidina	Lovastatina	Meperidina (IDV/r)	Lumefantrina	Fentanilo	Sildenafilo (HTP)	Simvastatina
Salmeterol	Sildenafilo (HTP)	Rifampicina	Lumefantrina	Midazolam oral(IDV + /–RTV)	Meperidina	Flecainida	Simvastatina	Terfenadina
Sildenafilo (HTP)	Simvastatina	Salmeterol	Metanfetamina	Pimozida (IDV + /–RTV)	Metanfetamina	Fluticasona	Terfenadina	Triazolam
Simvastatina	Terfenadina	Saquinavir	Metoprolol	Piroxicam (IDV/r)	Midazolam oral	Halofantrina	Triazolam	Voriconazol (FPV/r)
Terfenadina	Triazolam	Sertindol	Midazolam oral	Propafenona (IDV/r)	Pimozida	Haloperidol		
Tipranavir/ritonavir	Voriconazol (ATV/r)	Sildenafilo (HTP)	Omeprazol y afines**	Quinidina (IDV/r)	Piroxicam	*Hypericum* ¥		
Triazolam	Fárm. que prolonguen el QT	Simvastatina	Pimozida	Rifampicina (IDV + /–RTV)	Propafenona	Imipramina		
Vardenafilo		Tadalafilo (HTP)	Propafenona	Salmeterol	Quinidina	Lidocaína(sistémica)		
Voriconazol		Terfenadina	Quinidina	Sildenafilo (HTP)	Salmeterol	Lopinavir/ritonavir		
		Triazolam	Rifampicina	Simvastatina (IDV + /–RTV)	Sildenafilo (HTP)	Lovastatina		
		Voriconazol	Salmeterol	Terfenadina	Simvastatina	Lumefantrina		
			Saquinavir/ritonavir	Triazolam(IDV + /–RTV	Terfenadina	Metadona		
			Sertindol		Triazolam	Midazolam oral		
			Sildenafilo (HTP)		Voriconazol	Nevirapina		
			Simvastatina		Zolpidem	Omeprazol y afines		
			Terfenadina			Pentamidina		
			Tolterodina			Pimozida		
			Triazolam			Propafenona		
						Quinidina		
						Rifampicina		
						Salmeterol		
						Sildenafilo		
						Simvastatina		
						Sotalol		
						Tadalafilo		
						Terfenadina		
						Tioridazina		
						Trazodona		
						Triazolam		
						Vardenafilo		
						Voriconazol		
						Ziprasidona		
						Fármacos que prolonguen el QT o PR		

*En caso de insuficiencia renal o hepática. **Reducción de eficacia del omeprazol; si es imprescindible, aumentar la dosis.
¥: *Hypericum* o hierba de San Juan; HTP: hipertensión pulmonar; inh.: inhalada.

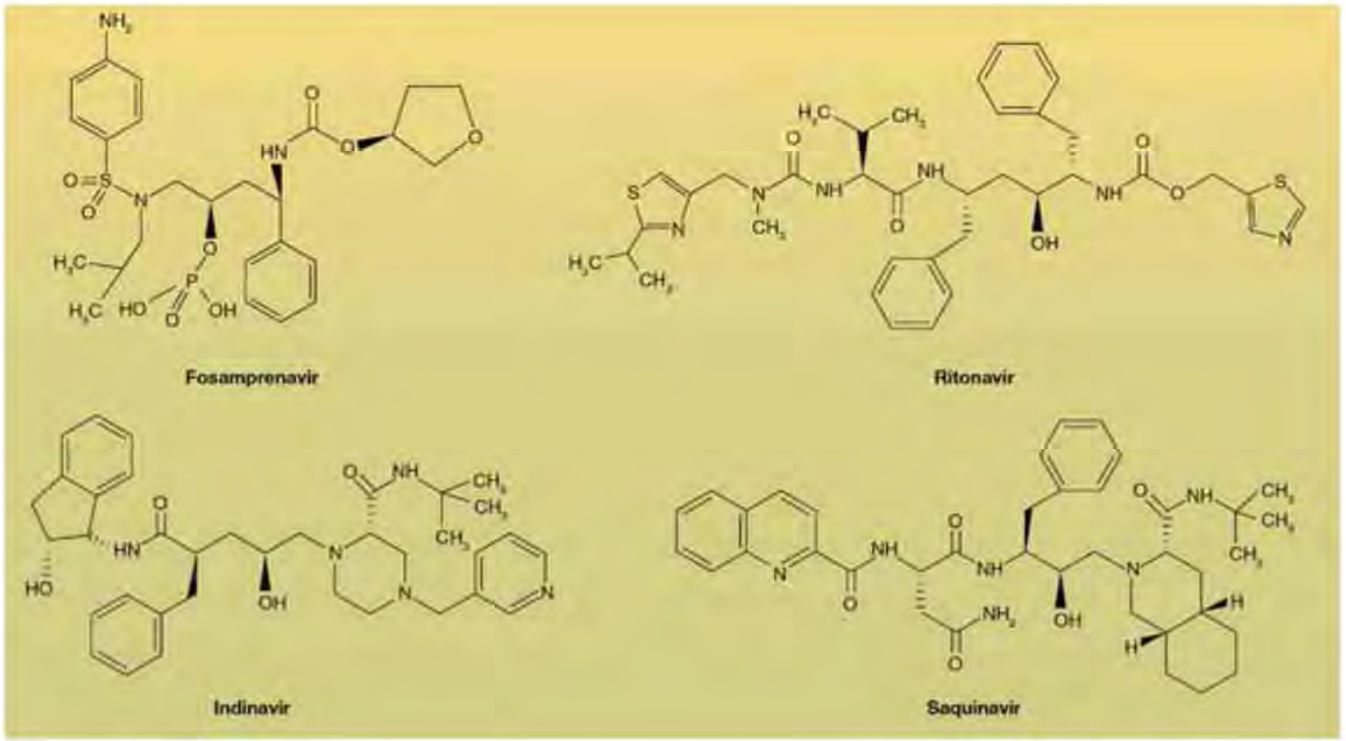


Figura 69-4 Fármacos anti-VIH inhibidores de la proteasa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sido relacionados, junto con otros factores, con la aparición de osteopenia y osteoporosis.

1.6. Monitorización del tratamiento

La creciente complejidad del tratamiento de la infección por VIH y el aumento de resistencias a diferentes fármacos aconsejan realizar controles del tratamiento que permitan confirmar el cumplimiento terapéutico, mejorar la respuesta y reducir la aparición de efectos adversos. La monitorización de las concentraciones plasmáticas constituye, en principio, una herramienta válida. Téngase en cuenta que la monitorización carece de validez en el tratamiento con análogos nucleósidos, puesto que requieren su transformación intracelular en derivados trifosfato como forma farmacológicamente activa, y que las concentraciones plasmáticas se correlacionan poco con las intracelulares.

La monitorización está justificada durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa por los siguientes motivos: *a)* notables diferencias farmacocinéticas interindividuales; *b)* gran número de interacciones derivadas de su acción sobre el sistema CYP450; *c)* probable relación entre concentraciones plasmáticas elevadas y toxicidad, y *d)* dificultad para un adecuado cumplimiento terapéutico. En relación con este último punto, conocer si la concentración plasmática del antirretroviral es adecuada en un paciente con mala respuesta al tratamiento hará pensar en la existencia de resistencias, por lo que la realización simultánea de pruebas de resistencias y concentraciones plasmáticas constituye el abordaje terapéutico óptimo.

De acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español del SIDA (GESIDA) y del Plan Nacional de sida, la monitorización de no nucleósidos e inhibidores de la proteasa es de gran ayuda en determinadas situaciones clínicas: embarazo, pacientes con fracaso multiorgánico, cuando exista posibilidad de interacciones farmacocinéticas, como ocurre en los pacientes trasplantados, y en presencia de enfermedad renal o hepática grave.

1.7. Utilización clínica

En la actualidad, salvo excepciones, se emplean de forma generalizada los IP «potenciados», es decir, combinados con dosis bajas de ritonavir como agente potenciador. Han surgido los IP de segunda generación (darunavir y tipranavir) diseñados específicamente para ser útiles ante la aparición de resistencias que afectaban a los de primera generación y para facilitar su administración con regímenes de una o dos tomas diarias. Las actuales guías terapéuticas en los países desarrollados han desplazado buena parte de los primeros IP (ritonavir a dosis plenas, indinavir y nelfinavir) por sus efectos indeseables y elevado número de tomas, mientras que otros se mantienen como alternativas en situaciones especiales (saquinavir y fosamprenavir). Por el contrario, se recomienda el uso de los últimos IP comercializados (lopinavir, atazanavir, darunavir y tipranavir) por las ventajas señaladas y la posibilidad de rescatar fracasos terapéuticos con los primeros.

2. Saquinavir

Fue el primer inhibidor de proteasas del VIH aprobado para uso clínico y continúa siendo uno de los que mantienen una mayor potencia *in vitro*. Es un peptidomimético (fig. 69-4) con actividad antivírica a concentraciones 1.000 veces menores de las que se requieren para causar citotoxicidad o para inhibir otras proteasas humanas (renina, pepsina, etc.): su índice terapéutico es superior a 3.000.

Su escasa biodisponibilidad oral (tabla 69-8) mejora por la presencia de alimentos, especialmente los grasos. Se une intensamente a proteínas y se difunde ampliamente a los tejidos, no atraviesa la

Tabla 69-8 Inhibidores de la proteasa. Características farmacocinéticas y dosificación

	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir	Fosamprenavir	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir
Biodisponibilidad oral (%)	70	57-80	37 82 potenciado	—	—	65	80	4-12	20-80
Semivida plasmática (h)	5-6	6,5 12 potenciado	15 potenciado	6	7,7 15-23 potenciado	1,8	5 (100 mg/24 h) 8 (200 mg/12 h)	7	3,5-5
$C_{máx}$	12 µg/mL	4,460 µg/mL	6 µg/mL	77 µM	6 µg/mL	8 µg/mL	0,84 µg/mL (100 mg/24 h) 4,5 µg/mL (200 mg/12 h)	5,208 µg/mL	3 µg/mL
$C_{mín}$	8 µg/mL	654 ng/mL	2,282 µg/mL	35 µM	2,1 µg/mL	0,15 µg/mL	0,08 µg/mL (100 mg/24 h) 0,6 µg/mL (200 mg/12 h)	1,100 µg/mL	1,4 µg/mL
Concentración inhibidora	50: 4,6 µg/mL	50: 0,002-0,004 µg/mL	50: 1,2-8,5 nM	50: 0,03-0,07 µM	50: 0,41 µM	95: 50-100 nM	90: <0,1 µg/mL	50: 1-10 nM	95: 58 nM
Metabolizacion	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad en el emabarazo (FDA)	C	B	C	C	C	C	B	B	B
Presentación	Comp. 200/50, 100/25 Sol. oral 80/20	Comp. 150, 200, 300	Comp. 400, 300, 75, 150	Cáps. 250	Comp. 700 Susp. oral 50 mg/mL	Caps. 200, 400	Cáps. 100 Comp. 100 Susp. oral 80 mg/mL	Comp. 200, 500	Comp. 500 Polvo 1 g = 50 mg nefinavir
Restricción de comidas	± comidas	Con comida	Con comida	Con comida	± comida	Sin comida	Con comida	Con comida	Con comida grasa
Potenciación habitual con ritonavir	Sí (integrado)	opcional	Sí	Sí	Sí	Sí	NA	Sí	No
Dosis sin potenciar	NA	400 mg/24 h	NA	NA	NA	800 mg/8 h	600 mg/12 h (escalada)	600 mg/8 h	1250 mg/12 h
Dosis con potenciación	400/100 bid 800/200 qd	300/100 qd	800/100 qd 600/100 bid	500/200 bid	700/100 bid	800/100 bid	—	1.000/100 bid	—

NA: no aplicable; ND: sin datos; bid: dos veces al día; qd: dosis única diaria.
Modificado de Recomendaciones GESIDA y PNS, 2012.

BHE y tiene un V_d medio de 700 L. Se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4. Tiene un amplio metabolismo de primer paso, originando metabolitos inactivos mono- y bihidroxilados, que se eliminan por las heces (80%) y la orina.

El saquinavir se tolera muy bien. Sus efectos adversos son banales y probablemente secundarios a los fármacos a los que se asocia o a la propia enfermedad. Se han descrito erupciones cutáneas, cefalea, neuropatía periférica (<4%), diarrea, malestar abdominal, úlceras orales, náuseas, astenia, fiebre, anemia hemolítica y alteración de pruebas hepáticas.

Aunque débil, el saquinavir es un inhibidor de CYP3A4, por lo que puede potenciar la acción de fármacos como terfenadina, astemizol, cisaprida, derivados ergotamínicos, etc. (v. tablas 69-6 y 69-7). La rifampicina y la rifabutina disminuyen la concentración plasmática del saquinavir en un 80%, por lo que se desaconseja su administración simultánea. Otros fármacos inductores de CYP3A4 también reducen sus concentraciones, como la rifabutina (40%), el fenobarbital, la fenitoína, la dexametasona, la carbamazepina, etc. Los fármacos que inhiben CYP3A4 (imidazólicos, terfenadina, astemizol, cisaprida, bloqueantes de los canales de calcio, clindamicina, dapsona, cinina, triazolam, midazolam, etc.), por el contrario, pueden aumentar sus niveles, por lo que se deberán controlar. La ranitidina y el zumo de pomelo aumentan los niveles de saquinavir sin que sea preciso ajustar la dosis.

La asociación con otros IP, como ritonavir, indinavir y nelfinavir, logran aumentar el área bajo la curva del saquinavir, siendo este un mecanismo eficaz (en especial en el caso de ritonavir) para lograr aumentar las concentraciones plasmáticas de saquinavir, disminuyendo el número de dosis y de tomas.

La formulación CGD, actualmente en desuso, se administraba a dosis de 600 mg/8 h con alimentos (v. tabla 69-8). La potenciación del saquinavir con ritonavir permite mejorar la eficacia y posología. Las dosis de 1.000/100 (1.000 mg saquinavir CGD con 100 mg de ritonavir) cada 12 h o 1.600/100 en dosis única diaria son ejemplo de ello.

3. Ritonavir

Es un peptidomimético (v. fig. 69-4) que inhibe las proteasas del VIH-1 y VIH-2, con una selectividad 10 veces mayor por las del VIH-1 que por las del VIH-2, y unas 500 veces mayor por las proteinasas de estos virus que por las proteinasas aspárticas humanas, lo que le confiere una potencia antivírica elevada, con un índice terapéutico muy alto. La aparición de fármacos mejor tolerados y más potentes ha relegado su empleo, en los últimos años, a la potenciación de otros antirretrovirales, como ya se ha explicado.

Su biodisponibilidad oral es alta y aumenta cuando se administra con alimentos (v. tabla 69-8). Se une a proteínas plasmáticas en el 99%. Alcanza una concentración más elevada en el hígado, suprarrenales, páncreas, riñón y tiroides, con buena difusión al tejido linfoide. Atraviesa mal la BHE y existen pocos datos sobre la difusión placentaria o la excreción en la leche materna. Se metaboliza en el hígado por CYP450, eliminándose el 90% por la bilis y el 10% por vía renal.

Las reacciones adversas son numerosas, especialmente al comienzo del tratamiento, por lo que se deben escalonar las dosis en las primeras 2 semanas, para reducirlas. Provoca molestias gastrointestinales, cefalea, alteraciones del gusto y parestesias periorales. Se ha observado elevación de transaminasas y triglicéridos. En pacientes hemofílicos se han descrito episodios hemorrágicos espontáneos.

Por ser potente inhibidor de CYP3A4, provoca numerosas interacciones farmacológicas (v. tablas 69-6 y 69-7) al aumentar las concentraciones de otros sustratos de la isoenzima: otros IP, terfenadina, ciclosporina, dapsona, bloqueantes de los canales de calcio, macrólidos, anticonceptivos, lovastatina, midazolam, carbamazepina, etc. Su acción inhibidora es menor sobre CYP2D6 (antidepresivos, antiarrítmicos clase I, antitusígenos, astemizol, β-bloqueantes) y CYP2C9 (fenitoína, tolbutamida, etc.). Paradójicamente, es inductor de CYP1A2 y de la glucuronil transferasa, y reduce las concentraciones plasmáticas de sustratos que emplean esas vías (teofilina, etinilestradiol, etc.). Por otra parte, se aconseja evitar la asociación de ritonavir con rifampicina y rifabutina, potentes inductores de CYP3A4. En el caso de la rifabutina, la contraindicación es absoluta, dada la posible aparición de alteraciones oculares graves. También debe evitarse la asociación con ketoconazol y claritromicina. La interacción con metadona puede dar lugar a un cuadro de abstinencia.

Si bien se empleó como componente de un tratamiento combinado en dosis de 600 mg/12 h en adultos, en la actualidad se usa a dosis bajas (100-200 mg/12-24 h) para mejorar la biodisponibilidad de otros inhibidores de proteasa («potenciación» de otros IP), como ya se ha explicado, despreciando su acción antirretroviral propia. De hecho, el lopinavir lo incorpora directamente en el mismo comprimido.

4. Indinavir

Es un peptidomimético (v. fig. 69-4) con potente y selectiva acción inhibidora de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Su selectividad es 10 veces mayor por la proteasa del VIH-1 que por la del VIH-2, con un índice terapéutico muy alto. Muy utilizado inicialmente (TARGA), sus inconvenientes farmacocinéticos y efectos adversos lo han relegado en la actualidad.

Se absorbe de forma rápida en ayunas (v. tabla 69-8), pero los alimentos ricos en grasas o con alto contenido proteico reducen su biodisponibilidad. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, en un 60%; en menor grado se une a una globulina de fase aguda (glucoproteína ácida α_1) que se encuentra aumentada en más del 50% en los pacientes infectados por VIH. Alcanza concentraciones en el LCR de un 2-6% de las plasmáticas, superiores a la CI_{95} *in vitro;* tales concentraciones no alcanzadas por otros IP pueden ser útiles en la afectación neurológica por VIH, si bien las concentraciones terapéuticas en el LCR o en el tejido cerebral no están bien definidas. Se metaboliza en un 90% por CYP3A4 en los hepatocitos y enterocitos de la pared intestinal, originando metabolitos inactivos que se eliminan por las heces en el 80% y por la orina en un 20%.

Por su limitada hidrosolubilidad, tiende a formar cristales y cálculos urinarios, favoreciendo la presencia de alteraciones desde la cristaluria asintomática a la nefrolitiasis franca, pasando por clínicas intermedias con dolor en flancos, disuria o hematuria. Hasta un 9% de los pacientes puede presentar un cólico nefrítico, pero la correcta hidratación logra que menos del 3-4% deba abandonar el tratamiento por este motivo. No se acompaña de disfunción renal, aunque se han descrito insuficiencias renales agudas y nefritis intersticiales. Otros efectos adversos son la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (10%) y la presencia de náuseas, vómitos, cefalea, astenia, piel seca, alteraciones del gusto, etc. En algún caso se ha descrito hemorragia espontánea en hemofílicos.

Inhibe CYP3A4 en menor grado que el ritonavir, pero mayor que otros IP. Los fármacos que inhiben el citocromo incrementan su concentración plasmática (imidazoles, macrólidos, cimetidina e IP), mientras que los inductores (carbamazepina, fenobarbital, rifamicinas, etc.) la disminuyen (v. tablas 69-6 y 69-7).

La dosificación inicial en adultos era de 800 mg/8 h en ayunas, acompañada de una ingestión líquida de agua superior a 1,5 L/día y de 250-350 mg/m²/8 h en suspensión oral en menores de 16 años (v. tabla 69-4). La tendencia a la simplificación de tratamientos, buscando dosificaciones más fáciles, redujo la dosificación a dos veces al día sin necesidad de estar en ayunas: se emplea la pauta de 800/100 (IND/RITO) cada 12 h de una forma cada vez más generalizada, si bien también se han ensayado las de 800/200 cada 12 h y la de 1.200/100 una vez al día en casos especiales.

5. Nelfinavir

El mesilato de nelfinavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa con potente acción sobre VIH-1 y VIH-2. En los últimos años, por la aparición de IP más eficaces y fáciles de administrar (precisaba una gran cantidad de comprimidos), ha disminuido su utilización.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones máximas a las 2-4 h (v. tabla 69-8); la absorción mejora con alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%. Su metabolismo es esencialmente hepático: en un 52% por CYP3A4 y en menor cuantía por CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, etc. La acción inhibidora sobre CYP3A4 es sensiblemente menor a la del ritonavir e indinavir. La mayor parte se elimina por heces, bien en forma de metabolito oxidado (78%), con actividad similar al fármaco origen, o en forma de fármaco inalterado (20%); el 1-2% se elimina por la orina. Su V_d es de 2-7 L/kg, lo que indica una amplia penetración tisular del fármaco, que se acumula especialmente en el hígado. Los niveles en el LCR, detectados en

el hombre, son muy bajos. Los datos disponibles en embarazadas, siempre escasos, hacían de nelfinavir (NFV) uno de los fármacos más empleados en esta situación por su buena tolerancia.

Las interacciones observadas derivan del metabolismo por los CYP450 (v. tablas 69-6 y 69-7). Si bien potencialmente puede disminuir los niveles de metadona, en la práctica no se suele necesitar ajustar su dosis. Puede aumentar el área bajo la curva del saquinavir en un 400% y la del indinavir en un 51%, mientras que el saquinavir aumenta el área bajo la curva del nelfinavir en un 15% y el indinavir en un 83%.

Muestra muy buena tolerancia. La diarrea, habitualmente leve o moderada y que responde a tratamiento sintomático, es el efecto adverso más frecuente (16%), siguiéndole, con menos del 5%, náuseas, astenia, cefalea, etc.

Las dosis habituales son de 750 mg/8 h o de 1.250 mg/12 h, coincidiendo con comidas. En niños, las dosis son de 20-30 mg/kg/8 h (v. tabla 69-4).

6. Amprenavir/fosamprenavir

El amprenavir es un inhibidor no peptídico (sulfonamida) de la proteasa viral del VIH con selectividad por esta enzima unas 5.000 veces mayor que la mostrada para las humanas, lo que le confiere un alto índice terapéutico. El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir (v. fig. 69-4) carente de actividad antiviral por sí mismo. Se hidroliza rápidamente en el epitelio intestinal mediante la fosfatasa alcalina, dando lugar al amprenavir, que se absorbe. Su desarrollo desplazó al amprenavir al mejorar sus características farmacológicas, tolerancia y dosificación.

El amprenavir se absorbe rápidamente por vía oral; los alimentos apenas modifican su absorción (v. tabla 69-8). Con una biodisponibilidad próxima al 90%, se une a proteínas plasmáticas en el 90%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1, y su V_d es de 430 L. En el LCR alcanza concentraciones <1% de las plasmáticas, si bien con dosis repetidas alcanza el 3%. Es uno de los primeros IP que penetra en el aparato genital masculino, alcanzando cerca del 20% de la concentración plasmática en el líquido seminal. Atraviesa la barrera placentaria.

Se metaboliza en el hígado fundamentalmente a través de CYP3A4, comportándose simultáneamente como sustrato e inhibidor. Menos del 1% se encuentra en la orina sin modificar. Su $t_{1/2}$ de eliminación de 7-10 h permite su administración cada 12 h.

Tiene buena tolerancia, y sus efectos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarreas, etc.) de intensidad leve o moderada, erupciones cutáneas y posible aparición de parestesias bucales o peribucales. Puede provocar hipertrigliceridemia y ocasionalmente elevación de transaminasas y amilasa. Debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a sulfamidas por su similitud estructural.

Sus interacciones derivan de su calidad de sustrato e inhibidor de la CYP3A4 (v. tablas 69-6 y 69-7). Su poder inhibidor es mucho menor que el del ritonavir, y similar al del indinavir y nelfinavir. Por ello se desaconseja su empleo conjunto con fármacos como rifampicina, rifabutina, anticonceptivos orales, etc.

En la actualidad el fosamprenavir ha desplazado al amprenavir del formulario (v. tabla 69-8). También se emplea potenciado con ritonavir en dosis de 700/100 (fosamprenavir/ritonavir) cada 12 h, aunque se ensayan otras dosificaciones, como la de 1.400/200 en una sola toma al día. En caso de insuficiencia hepática grave, debería valorarse disminuir las dosis.

7. Lopinavir

Es un inhibidor peptidomimético de las proteasas del VIH-1 y VIH-2, obtenido mediante modificación de la molécula del ritonavir para vencer la aparición de sus resistencias. Es 10 veces más potente que el ritonavir. Su magnífico perfil de resistencias rescata buena parte de fracasos terapéuticos previos con otros fármacos.

Fue el primer IP presentado en forma de coformulación, incluyendo el ritonavir a dosis bajas en la misma cápsula para incrementar las concentraciones plasmáticas de lopinavir mediante la inhibición del metabolismo, llegando a ser muy superiores a las obtenidas por lopinavir (LPV) solo; eso permite mantener niveles valle medios superiores en más de 75 veces la IC_{50}. Su biodisponibilidad oral del 70% disminuye hasta el 30-40% en ayunas, por lo que se aconseja administrarlo con alimentos (v. tabla 69-8). Su unión a las proteínas plasmáticas es del 98%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1, pero también a la albúmina.

Se metaboliza mediante CYP3A4 y en menor grado por CYP2D6. El ritonavir induce su propio metabolismo, por lo que el estado de equilibrio solo se alcanza tras 2 semanas de tratamiento. Se conocen, por lo menos, 13 metabolitos oxidativos sin actividad antirretroviral. Su $t_{1/2}$ de 5-6 h permite su administración cada 12 h. Un 20% del fármaco se elimina de forma inalterada por las heces y menos del 3% por la orina.

De buena tolerancia, sus efectos indeseables disminuyen con el tiempo. Destacan la diarrea (20%) y náuseas (12%). A largo plazo se puede detectar aumento del colesterol (25%) e hipertrigliceridemia (25%).

Las *interacciones* se derivan de su capacidad inhibidora sobre CYP3A4 (v. tablas 69-6 y 69-7). También inhibe la CYP2D6, aunque con menos potencia. Respecto a las *interacciones con otros antirretrovirales*, merece la pena destacar que, asociado con efavirenz, se deben aumentar las dosis de lopinavir sin modificar la de efavirenz, y si se emplea con otros IP (amprenavir, indinavir y saquinavir), deberán disminuirse las dosis de estos, puesto que la administración simultánea de ritonavir, al que el lopinavir se encuentra asociado, aumentará las concentraciones plasmáticas de los primeros. Con la metadona puede ser necesario un aumento de la dosis para mantener los niveles previos.

Actualmente los nuevos comprimidos contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir, que permiten tomar la misma dosis (400/100) con menos pastillas (2 cada 12 h) que los preparados más antiguos, con una mejor tolerancia gastrointestinal. En el niño, véase la tabla 69-4.

8. Atazanavir (ATV)

Es un azapéptido peptidomimético que posee acción potente y selectiva frente a la proteasa del VIH. *In vitro* su potencia antiviral supera a la de la mayoría de los IP, y tiene un cociente de inhibición ($CE50/C_{mín}$), sin refuerzo farmacológico, superior a la mayoría.

Su biodisponibilidad oral mejora con los alimentos. Se une a proteínas en un 86%. No presenta una farmacocinética lineal, alcanzando el equilibrio entre los días 4-8. Su volumen de distribución en la fase de equilibrio es de 88 L. Aunque las concentraciones en el LCR y el semen son bajas, superan la CE50. Su asociación al ritonavir permite aumentar 5-7 veces la $C_{mín}$ del atazanavir. Es metabolizado e inactivado por CYP3A4, al que inhibe. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 7 h; se elimina por vía biliar, recuperándose de forma inalterada (20%) o metabolizada en las heces (79%), y un 13% en la orina (el 7% de forma inalterada). Inhibe la enzima UDPGT que glucuroniza la bilirrubina, lo que justifica las elevaciones de bilirrubina indirecta observadas por un mecanismo similar al síndrome de Gilbert.

Es un fármaco bien tolerado, con pocos efectos gastrointestinales y ocasionalmente cefalea o mareos. También se han descrito exantemas y cólicos nefríticos por formación de cálculos. Más importante es la elevación de la bilirrubina indirecta, que ocurre en el 25-50% de los pacientes por el mecanismo señalado; de ellos, el 6-8% desarrollará ictericia cutánea o escleral. Tiene escaso efecto sobre el perfil lipídico y la generación de lipodistrofia.

Los fármacos que aumentan el pH gástrico reducen la solubilidad del ATV y sus concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda evitar los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 69-7) o la separación de 12 h con los anti H_2. Puesto que el ddI presenta sustancias *buffer* en la cápsula entérica, se aconseja separar las tomas de ambos. El tenofovir disminuye las concentraciones de ATV, por lo que su uso conjunto solo se admite en caso de potenciar ATV con ritonavir.

En caso de emplear el atazanavir sin potenciar, la dosis recomendada es de 400 mg/día en una sola toma en presencia de alimentos (v. tabla 69-8). Potenciado con ritonavir, la dosis es de 300/100 mg (atazanavir/ritonavir) en una sola toma. No precisa ajustes en presencia de insuficiencia hepática o renal moderadas.

9. Tipranavir

Es un inhibidor no peptídico (dihidropirona sulfonamida), potente y selectivo de las proteasas del VIH-1 y VIH-2 con alto índice terapéutico y activo frente a la mayoría de cepas resistentes a otros IP. Su desarrollo se basó en la necesidad de disponer de nuevos fármacos con perfiles de resistencias nuevos para rescatar tratamientos fracasados, y en la demostración de su alta barrera genética.

Tiene una biodisponibilidad oral baja, pero mejora en presencia de alimentos (v. tabla 69-8), y una elevada unión a proteínas (>99,9%), especialmente albúmina y glucoproteína ácida, por lo que se precisan concentraciones plasmáticas altas para un adecuado efecto antiviral. Estas se alcanzan asociando ritonavir. Se metaboliza en el hígado por CYP3A4, a la que induce. Actúa también como sustrato e inductor de la glucoproteína P. El V_d se acerca a los 10 L. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 6 h; se elimina por las heces (82%) de forma predominantemente inalterada y un 4% en la orina.

Produce molestias gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal). La diarrea suele autolimitarse y el resto mejora con la ingesta simultánea de alimentos. Puede producir erupciones cutáneas y, por contener una molécula de sulfonamida, debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a sulfamidas, aunque no está demostrada alergia cruzada. Se han observado elevaciones de las transaminasas e hiperlipidemia.

Por interacción galénica con ddI, se recomienda separar las tomas de ambos al menos 4 h (v. tabla 69-6). Reduce de forma importante las concentraciones de saquinavir, amprenavir, lopinavir y etravirina, con los que no se deben asociar. Debe separarse unas horas la toma de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones. Asociado a ritonavir, tiene un efecto neto inhibidor sobre CYP3A4 que obligará a monitorizar los fármacos que empleen esta vía (v. tablas 69-6 y 69-7). Además, la necesidad de potenciarlo con dosis más elevadas de ritonavir que otros IP favorece la aparición de interacciones.

Se usa, potenciado con ritonavir, a dosis de 500/200 mg (TPV/ritonavir) cada 12 h en presencia de alimentos. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

10. Darunavir

Es un inhibidor no peptídico de segunda generación con actividad frente a cepas resistentes a otros IP. Se presenta en forma de etanolato de estructura química flexible, formada por bisfurán-sulfonamida, y puede adaptarse a la forma cambiante de la proteasa mutada con una afinidad 100 veces mayor que otros IP. No afecta a las proteasas humanas. Su eficacia y alta barrera genética han hecho de él uno de los IP más empleados en la actualidad.

Tiene una biodisponibilidad oral del 37%, que asciende hasta el 82% en presencia de ritonavir y mejora en presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la glucoproteína ácida α_1, en un 95%. El V_d pasa de 88 a 131 L en presencia de ritonavir. Se metaboliza de forma casi exclusiva por CYP3A4, a la que inhibe. Se han identificado varios metabolitos oxidativos prácticamente inactivos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 15 h; se elimina en las heces (79%) y en la orina (14%) de forma inalterada (50%) o como metabolitos oxidativos.

Puede producir náuseas, vómitos, diarrea (menos que otros IP) cefalea y astenia. Se pueden observar elevaciones de colesterol, triglicéridos y amilasa. Por su grupo sulfamida, se debe usar con precaución en pacientes alérgicos a esta.

Es potenciado por ritonavir que, al inhibir CYP3A4, aumenta más de 14 veces sus concentraciones; por el contrario, los inductores aumentarán la eliminación de darunavir. Se desaconseja su asociación a lopinavir y saquinavir.

Las dosis recomendadas son 600/100 mg (darunavir/ritonavir) dos veces al día, si bien la de 800/100 una vez al día ha mostrado eficacia.

IV. Inhibidores de la entrada

El proceso de la entrada viral en la célula huésped consta de diferentes etapas que pueden ser objeto de bloqueo o inhibición, que se convierte en una nueva diana de acción. La fusión de membranas y la unión a los correceptores celulares son las fases de la entrada para las que se dispone de fármacos ya comercializados o en fase de investigación. Mencionaremos tan solo los que ya se están usando en la práctica clínica (v. tabla 69-1).

1. Inhibidores de la fusión

La **enfuvirtida (T-20)** es un péptido sintético que reproduce la secuencia de 36 aminoácidos de la región HR2 de la glucoproteína transmembrana gp41 del VIH. Al unirse de forma competitiva con la región HR1 del virus, evita que esta se una a la HR2 viral y, de esta forma, no aparece la estructura de seis hélices necesaria para que se fusionen las membranas celular y viral. Se emplea en combinación con otros antirretrovirales, con los que presenta una actividad aditiva o sinérgica. Mantiene actividad frente a cepas resistentes a las demás familias de fármacos.

Por su carácter peptídico, se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad media del 84%. De V_d reducido, se une a proteínas plasmáticas en un 92%. Se cataboliza en sus correspondientes aminoácidos, que son reciclados en el organismo. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 3,8 h. El principal efecto adverso (90%) son reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema, induración, nódulos, etc.), aunque solo el 11% precisa tratamiento sintomático y es causa de abandono en menos del 5%. Aunque infrecuentes (<1%), pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, hipotensión, escalofríos, etc.). Carece de interacciones farmacológicas relevantes.

El fracaso al tratamiento se atribuye a resistencias secundarias a mutaciones en los aminoácidos 36-45 de la gp41 del VIH.

La dosis recomendada es 90 mg (1 mL)/12 h por vía subcutánea; en niños, 2 mg/kg/12 h.

La **tifuvirtida** (T-1249) es un péptido de 39 aminoácidos sintetizado a partir de secuencias HR2 de los virus VIH-1, VIH-2 y SIV, por lo que tiene también acción sobre VIH-2. De mayor potencia que la enfuvirtida, permite su administración una vez al día. Las reacciones locales en la zona de inyección subcutánea siguen siendo el principal efecto adverso. No está disponible en España.

2. Antagonistas de los correceptores

En los mecanismos de entrada del virus en la célula, además de la envoltura viral (gp120, gp41) y el receptor CD4, intervienen otros correceptores o quimocinas celulares de las que CCR5 y CXCR4 son las principales. Los virus con tropismo por CCR5 se denominan cepas R5, cepas X4 si lo tienen por CXCR4, y cepas duales si por ambas.

En la actualidad existen fármacos que impiden la unión del VIH a estos receptores. Su diana, por tanto, es un receptor celular y no una proteína o enzima viral, por lo que probablemente sea más difícil generar resistencias. Este hecho, además, confiere una ventaja farmacodinámica, al no precisar la entrada en la célula.

En la infección por VIH pueden predominar cepas con uno u otro tropismo que es necesario determinar.

Los antagonistas de CCR5 son los más desarrollados, siendo el maraviroc el único comercializado. También existen antagonistas de CXCR4 en fase de desarrollo.

2.1. Maraviroc

Es un inhibidor selectivo del receptor CCR5, de estructura derivada de la imidazopiridina. No posee actividad frente a otros correceptores, canales iónicos ni enzimas humanas. Bloquea la unión entre la envoltura viral (gp120) y el CCR5, impidiendo que las cepas R5 se introduzcan en las células. No elimina los correceptores de la superficie celular ni provoca cambios intracelulares. Su acción es no competitiva, lentamente reversible y específica. Es activo frente a cepas multirresistentes a otras familias de antivirales.

Su absorción tras la ingesta oral, no modificada en presencia de alimentos, es variable. Tiene múltiples picos plasmáticos, con una biodisponibilidad del 33%, y alcanza el equilibrio estable tras 1 semana. Se une en un 76% a proteínas plasmáticas. Su V_d es de 194 L y alcanza concentraciones mayores en la vagina que el resto de antirretrovirales.

Se metaboliza a través de CYP3A4, originando metabolitos inactivos. Es sustrato de la glucoproteína P. La excreción es fundamentalmente por las heces (76%), y solo el 25% lo hace como fármaco inalterado. Por la orina se elimina un 8% también sin modificar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 10,5 h.

Se han descrito resistencias de mecanismo desconocido. Se tolera muy bien. Los efectos adversos más frecuentes son astenia, cefalea, mareos, náuseas, rinitis y, sobre todo, hipotensión ortostática. También se han descrito exantemas, molestias musculares y algún caso de osteonecrosis. Puede alterar las cifras de transaminasas y amilasa.

No inhibe ni induce el CYP450, por lo que no afecta al metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, es sustrato de dicho sistema enzimático, por lo que los fármacos inhibidores aumentarán su concentración y los inductores la disminuirán. La dosis más aceptada es de 300 mg/12 h por vía oral. En caso de asociarlo a inductores de CYP3A4 (efavirenz, nevirapina, rifampicina, etc.), se aumentará a 600 mg/12 h, y si se asocia a fármacos inhibidores, se disminuirá a 150 mg/12 h. En caso de insuficiencia hepática o renal leves, no se modifican las dosis.

2.2. Vicriviroc

Es un inhibidor potente de los virus R5, actualmente en fase de ensayos clínicos. Tiene alta biodisponibilidad oral y se une en un 84% a proteínas plasmáticas. Por su $t_{1/2}$ superior a 24 h, es administrado en una dosis única diaria. Se metaboliza esencialmente a través de CYP3A4 y en mucha menor medida por CYP3A5 y 2C9. No induce ni inhibe el CYP3A4 y, a diferencia del maraviroc, no es sustrato de la glucoproteína P; se elimina por vía hepática y renal.

Sus efectos adversos más frecuentes son: cefalea, dolor abdominal, náuseas y faringitis. Inicialmente se objetivó un incremento de neoplasias, lo que requiriere su cuidadosa monitorización en los subsiguientes ensayos. Su dosificación y posibles interacciones con otros antirretrovirales todavía no están bien establecidas.

V. Inhibidores de la integrasa

La doble cadena de ADN vírico, formado en el citoplasma celular por acción de la TI vírica, se transporta al núcleo, donde se integra en el genoma de la célula con la ayuda de la integrasa vírica, única proteína necesaria para esta integración (v. fig. 69-1). De entre los fármacos capaces de inhibir esta fase viral, disponemos del raltegravir y otros se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos.

El **raltegravir** es el primer fármaco de esta nueva familia de antirretrovirales. Inhibe de una forma muy selectiva la actividad catalítica de la integrasa del virus VIH, con lo que evita la inserción covalente o integración del genoma VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, con lo que se evita su propagación. Es activo frente a virus con tropismo tanto CCR5 como CXCR4. La mayoría de los virus resistentes a este fármaco presentan una mutación en posición 155, 148 o 143 de la integrasa junto con una o más adicionales (74, 92, 97, 138, 140, 151, 163 y 230). Presenta gran variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual. Se une en un 83% a proteínas plasmáticas. En el LCR alcanza un 5% de la concentración plasmática. Es glucuronizado por la UGT1A1 en metabolitos inactivos. Se excreta por las heces en un 5% (forma libre) y por la orina en un 32% (el 9% en forma libre). Su $t_{1/2}$ de eliminación en primera fase es de 1 h, seguida de una segunda fase de eliminación β de 9 h. Al ser metabolizado por la UGT1A1, son posibles interacciones con fármacos inductores (rifampicina, fenitoína, fenobarbital) o inhibidores (atazanavir) de esta enzima. Los inhibidores de la bomba de protones y otros medicamentos antiulcerosos aumentan las concentraciones del raltegravir, por lo que se desaconseja su uso. Se tolera muy bien, aunque se han descrito diarrea, náuseas, cefalea, fiebre, mareos, vértigos, distensión abdominal, exantemas, elevación de transaminasas y amilasa. Raramente aparece rabdomiólisis y miopatía con elevación de CPK, por lo que se recomienda precaución a la hora de administrarlo junto fibratos, estatinas, daptomicina, etc. Se recomienda una dosis de 400 mg cada 12 h con o sin alimentos. No es necesario ajustar dosis en presencia de insuficiencia renal o hepática.

El **elvitegravir** es un inhibidor de la integrasa. Su absorción oral aumenta tres veces en presencia de alimentos. La $t_{1/2}$ es de 3 h, que sube a 9 h en presencia de 100 mg de ritonavir. A diferencia del raltegravir, es sustrato del CYP3A4 y, en menor medida, se glucuroniza mediante UGT1A1 y UGT1A3. Sus metabolitos son inactivos. Se elimina en un 94% por las heces y en un 6% por la orina. Las concentraciones alcanzadas aumentan significativamente si se administra cada 24 h asociado a ritonavir. En la actualidad, en su desarrollo se contempla su asociación a un inhibidor del CYP3A4, el cobecistat, que carece de actividad antiviral. El producto, en vías de comercialización, combinará elvitegravir 150 mg + cobecistat 150 mg + tenofovir 300 mg + emtricitabina 200 mg, para ser administrado en forma de comprimido único diario.

El **dolutegravir** inhibe poderosamente la integrasa con un perfil de resistencias diferente al raltegravir; se encuentra en vías de comercialización. Se metaboliza fundamentalmente por la UGT1A1 y en 10-15% por CYP3A. No induce ni inhibe los CYP o UGT. El atazanavir aumenta significativamente sus concentraciones y la etravirina las reduce de forma importante. El darunavir, el fosamprenavir, el tipranavir, el efavirenz y la rifabutina las reducen, pero de forma poco significativa. Asociado a rifampicina, obliga a administrarlo en dos dosis y debe separarse de la toma de antiácidos. Los escasos efectos indeseables observados son: aumento de transaminasas en pacientes coinfectados con VIH. No requiere potenciación y se administra en una sola dosis en pacientes no pretratados o en dos dosis en pacientes pretratados. Las dosis están por determinar, pero las más recomendadas son 25 o 50 mg diarios.

VI. Otros antirretrovirales

Con el creciente conocimiento del ciclo del VIH se han identificado nuevos sitios susceptibles de ser bloqueados en el diseño de nuevos agentes, con la consiguiente aparición de nuevos fármacos inhibidores, al menos *in vitro*,

de la replicación del virus. Es indudable que en el futuro la acción, probablemente combinada, de estos nuevos fármacos constituya la base terapéutica de la infección, pero todavía se dispone de pocos datos sobre muchos de ellos que en la actualidad se encuentran solo en fases muy tempranas de investigación clínica. De forma escueta se mencionan los que están en fase más avanzada y algunos de los más prometedores.

1. Inhibidores de la maduración

Actúan bloqueando la última etapa del ciclo viral. A partir del producto **bevirimat,** un derivado del ácido betulínico que actúa sobre la poliproteína precursora viral antes de ser escindida por la proteasa, se han obtenido varios compuestos de los que se espera que muestren una gran sinergia con los IP, impidiendo la formación de partículas virales maduras.

2. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

Su inhibición puede alterar la composición de los desoxinucleótidos que influyen en la síntesis del ADN provírico. En este sentido, ya existen datos sobre la utilidad clínica de la hidroxiurea asociada a otros fármacos, y han comenzado a estudiarse otros agentes, como el didox y el trimidox.

La **hidroxiurea** (hidroxicarbamida) es un citostático (v. cap. 59) que ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento antirretroviral combinado con otros fármacos (nunca en monoterapia). Su acción beneficiosa se debe a diversos mecanismos. En primer lugar, bloquea la enzima celular ribonucleótido reductasa, provocando una disminución intracelular de desoxinucleótidos-TP, que favorece la acción de alguno de los análogos nucleósidos (especialmente de la ddI). Pero, además, bloquea la división celular durante la fase G1-S', estimula la apoptosis de las células infectadas por VIH y, por último, reduce la hiperactivación inmune que presentan los linfocitos CD4 y CD8 como consecuencia de la infección por virus. Es así como ha surgido la llamada *Terapéutica Antiviral-Limitadora de la Activación (AV-HALT)*, dirigida a reducir no solo los niveles de ARN del VIH1 (con ddI u otros), sino la hiperactivación crónica del sistema inmune (con hidroxiurea).

Se han ensayado diversas dosis de hidroxiurea en combinación con diversas dosis de agentes antirretrovirales. Debe tenerse precaución especial con la posible mielotoxicidad de la hidroxiurea, que puede limitar el incremento de CD4 o, incluso en algunos casos, provocar su descenso, por lo que no se recomendará en pacientes con CD4 muy bajos.

3. Agentes con acción de base inmunológica

La **interleucina 2** o aldesleucina se estudia en el capítulo 59 (apartado XI, 8.3). Al inducir la proliferación tanto de CD4 como de CD8 y NK, aumenta la actividad citolítica y favorece la secreción de diversas linfocinas «proinflamatorias» (IL-10, INF-γ, etc.), entre otras funciones. Su capacidad de expandir el *pool* periférico de linfocitos, facilitando la respuesta inmunocelular, motivó su valoración terapéutica en la infección por VIH.

Por su carácter proteico no puede ser administrada por vía oral. Ensayada inicialmente por vía intravenosa, actualmente se prefiere la administración subcutánea, que mantiene concentraciones elevadas con menos efectos secundarios, conservando el mismo nivel de eficacia. Administrada junto con TARGA, consigue un aumento significativamente superior de la repoblación celular. La respuesta es dependiente de la dosis, por lo que se han buscado dosis eficaces que compensen los posibles efectos adversos. Su semivida de eliminación es de 3 h aproximadamente. La dosis estándar admitida es de 7,5 millones de unidades cada 12 h, en ciclos de 5 días que se repiten cada 2 meses, con un mínimo de tres ciclos.

BIBLIOGRAFÍA

Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection. Drugs 2005;65:633-59.

Azanza J, Garcia Quetglas E, Sádaba B, Gomez-Giu A. Tenofovir: farmacología e interacciones. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(supl 8):2-6.

Back D, Sekar V, Hoetelmans R. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. Antiviral Ther 2008;13:1-13.

Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current satatus and future directions. AIDS 2002;16(Suppl 1):5-37.

Bang L, Scott I. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. Drugs 2004;48:1300-6.

Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin Pharmacokinet 1999;32:289-304.

Bergensen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV infection. Impact of antiretroviral therapy. Drugs 2006;66:1971-87.

Bruno R, Regazzi MB, Ciappina, et al. Comparison of the plasma pharmacokinetics of lamivudine during twice and once daily administration in patients with HIV. Clin Pharmacokinet 2001;40:595-700.

Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000;356:1423-30.

Casado JL, Moreno S, Hertogs K, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. AIDS 2002;16:47-52.

Castagna A, Biswas P, Beretta, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors Drugs 2005;65:879-904.

Cheer SM, Goa KL. Stavudine once daily. Drugs 2002;62: 2667-74.

Clerici M, Clivio A, Shearer GM. Resistance to HIV infection: the genes are only part of the solution. Trends Microbiol 1997;5:2-4.

Croom KF, Keam SJ. Tipranavir. A ritonavir-boosted protease inhibitor. Drugs 2005;65:1669-77.

Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. Drugs 2003;63:2755-66.

Deeks E, Keating G. Etravirine. Drugs 2008;68:2357-72.

DHHS guidelines, marzo 2012. Disponible en: http//aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH (actualización enero 2012). Enf Infecc Microbiol Clin 2012; 30: 315-24.

EACS guidelines, version 6.1 noviembre 2012. Disponible en: www.europeanaidsclinicalsociety.org.

Frampton JE, Croom KF. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Triple combination tablet. Drugs 2006;66:1501-12.

Grinsztejn B, Nguyen B, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir /MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. Lancet 2007;369:1261-9.

Guardiola JM, Soriano V, editors. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. 12.ª edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2012.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. JAMA 2006;296:827-43.

Heath KV, Montaner JS, Bondy G, et al. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. Curr Drug Targets 2003;4:13-22.

Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002;34:1137-42.

Hurts M, Faulds D, Lopinavir. Drugs. 2000;60:1371-9.

ICAP (International Center for AIDS Care and Treatment Programs. Updated 2006. Pediatric Antiretriniral Dosing in Resource- Limited Settings. Disponible en: http://www.who.int.hiv.

Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate. Clinical pharmacology and pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2004;43:595-612.

Kewn S, Hoggard PG, Sales SD, et al. Development of enzymatic assays for quantification of intracellular lamivudine and carbovir triphosphate levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:135-43.

Lea AP, Faulds D. Stavudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection. Drugs 1996;51:846-64.

Lea AP, Faulds D. Ritonavir. Drugs 1996;52:541-6.

Lemberg DA, Palasanthiran P, Goode M, Ziegler JB. Tolerabilities of antiretrovirals in paediatric HIV infection. Drug Safety 2002;25:973-91.

Lori F, De Forni D, Katabira E, et al. VS411 Reduced Immune Activation and HIV-1 RNA Levels in 28 Days: Randomized Proof-of-Concept Study for AntiViral-HyperActivation Limiting Therapeutics. PLoS One. 2012;7(10):e47485.

Marzolini C, Telenti A, Decosted LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001;15:71-5.

Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule Current role in patients with HIV-1 infection. Drugs 2007;67:1441-62.

Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. HIV Med 2001;2:105-13.

Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2006;66:1275-99.

Orman J, Perry C. Tipranavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2008;68:1435-63.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med 1998;338:853-60.

Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001;344:984-96.

Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir. A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003;63:1299-324.

Qian K, Bori ID, Chen CH, Huang L, Lee KH. Anti-AIDS agents 90. novel C-28 modified bevirimat analogues as potent HIV maturation inhibitors. J Med Chem 2012;55:8128-36.

Rainey PM. HIV drug interaction: the good, the bad and the other. Ther Drug Monit 2002;24:26-31.

Reeves JD, Piefer AJ. Emerging drug targets for antiretroviral therapy. Drugs 2005;65:1747-66.

Sabbatani S, Cesari R. Cost assessment of antiretroviral drugs used in the treatment of patients with HIV infection. Focus on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Drug Invest 2002;22:253-62.

Sanford M. . Rilpivirine. Drugs. 2012;72:525-41.

Soriano V, Poveda E. Maraviroc: farmacocinética, interacciones y mecanismo de acción. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(supl. 11):12-6.

Swainston T, Scott LJ. Atazanavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2005;65:2309-36.

Tambussi G, Ghezzi S, Onza S, et al. Efficacy of low-dose intermittent subcutaneous interleukin-2 (IL-2) in antiviral drug-experienced human immunodeficiency virus-infected persons with detectable viral load: a controlled study of 3 IL-2 regimens with antiviral drug therapy. J Infect Dis 2001;183:1467-84.

Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistanse testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. HIV Clin Trials 2002;3:1-8.

Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Drug-class-widw resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. Antiviral Ther 2006;11:553-60.

Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. JAIDS 2004;37(Suppl 1):36-43.

Wilkin A, Feinberg J. New targets in antirretroviral therapy 2006. Curr Opin HIV AIDS 2006;1:437-41.

http://www.hivpharmacology.com/.

Capítulo **70**

Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos

M.D. Galán y J. Flórez

Las enfermedades parasitarias continúan siendo un problema sanitario en todo el mundo. En los países poco desarrollados, lo son porque constituyen grandes focos de infección y de diseminación a otras naciones; en los países desarrollados, porque, junto con el declive de ciertas parasitosis (p. ej., la malaria), aumentan con más fuerza otras relacionadas con una mayor permisividad sexual. Además, el incremento del movimiento turístico e inmigratorio acelera el intercambio y aumenta la probabilidad de contagio. Por ello, la terapia antiparasitaria, que en épocas precedentes formaba parte casi exclusiva de la denominada medicina tropical, se utiliza con mayor frecuencia y debe ser mejor conocida y valorada. En la primera parte del presente capítulo se describen los fármacos antiparasitarios (apartados I y II), dedicada a las enfermedades producidas por protozoos, y la segunda (apartados III y IV a las producidas por helmintos. Pero pocos de los fármacos descritos están comercializados en España, si bien pueden ser solicitados a la sección de «medicamentos extranjeros» de la Dirección General de Sanidad.

I. Protozoos

Las cuatro clases de protozoos tienen agentes patógenos para la especie humana; en la tabla 70-1 se indican los principales protozoos patógenos. La clase *Sarcodina* provoca la enfermedad amebiana, la *Mastigophora* (flagelados) causa giardiasis (lambliasis), leishmaniasis, dientamebiasis, tricomoniasis y tripanosomiasis; la *Ciliophora* (ciliados) produce balantidiasis, y los *Sporozoa* originan malaria, toxoplasmosis, neumocistosis y coccidiosis (isosporiasis y criptosporidiasis).

A. Amebiasis

1. Clasificación y selección de amebicidas

En función de los sitios de localización de las amebas, los amebicidas se clasifican en:

Amebicidas en la luz intestinal o de contacto: el **yodoquinol** (diyodohidroxiquinoleína), el **diloxánido** y el antibiótico **paromomicina.**
Amebicidas tisulares: la **emetina** y su análogo **deshidroemetina,** y la **cloroquina.**
Amebicidas intestinales y tisulares: el **metronidazol.** Otros nitroimidazoles de semivida más prolongada son: **tinidazol, ornidazol** y **secnidazol.**

La selección de amebicidas se realiza basándose en los siguientes criterios (tabla 70-2):

a) La *amebiasis crónica,* no disentérica y asintomática, propia del portador de quistes, responde a un amebicida de la luz intestinal. El diloxánido es el fármaco de elección, aunque su uso se encuentra aún restringido; el yodoquinol es recomendado siempre que se guarden estrictamente las indicaciones de dosis; puede ser útil la paromomicina.
b) En la *amebiasis intestinal,* el parásito se encuentra en la luz, en la superficie de la mucosa y en el interior de la pared intestinal; por ello es de elección el metronidazol, que penetra en la pared, seguido del yodoquinol. Si la enfermedad es grave, el metronidazol puede ser sustituido por la emetina o la deshidroemetina, junto con el yodoquinol.
Las tetraciclinas no son amebicidas, pero, al modificar la *microbiota* (flora) necesaria para la supervivencia de las amebas, resultan útiles en las amebiasis intestinales.
c) Los *abscesos hepáticos* se tratan con metronidazol, siendo conveniente administrar también un amebicida de la luz (yodoquinol o diloxánido) para eliminar la fuente primaria. Si es necesario, se sustituye el metronidazol por emetina o deshidroemetina, o por cloroquina.

2. 8-hidroxiquinolinas

El **yodoquinol** o diyodohidroxiquina es un derivado de las 8-hidroxiquinolinas (fig. 70-1), activo exclusivamente sobre amebas localizadas en la luz intestinal. Actúa también sobre *Dientamoeba fragilis* y *Balantidium coli.*

Se absorbe en escasa cantidad, aunque a dosis altas lo hace en grado suficiente como para provocar efectos tóxicos. Menos del 10% de una dosis oral se recoge en la orina, en forma metabolizada.

Las reacciones adversas pueden manifestarse en forma de náuseas, molestias abdominales, prurito anal, erupción dérmica y tumefacción del tiroides; puede originar reacciones alérgicas en pacientes sensibles al yodo. La reacción más grave es la neuropatía mielooptica subaguda, que aparece cuando se administran dosis superiores a las recomendadas en el tratamiento de la amebiasis. La dosificación se indica en la tabla 70-2. Si hace falta un nuevo tratamiento, hay que dejar transcurrir un intervalo de 2-3 semanas.

3. Diloxánido-furoato

Es un derivado de la serie de dicloroacetamidas (v. fig. 70-1); el éster furoato es más activo que el compuesto original, probablemente porque alcanza concentraciones mayores en el intestino. Es útil en los portadores asintomáticos o en las amebiasis intestinales ligeras, pero no lo es en las amebiasis intestinales de mayor entidad, en las que están pasando merozoítos, ni en la disentería aguda, en la que

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 70-1 Principales protozoos patógenos en la especie humana

Clase	Género	Especie
Sarcodina	*Entamoeba*	*histolytica*
	Naegleria	*fowleri*
	Acanthamoeba	*culbertsoni*
		castellani
		astronyxis
		poliphaga
Mastigophora (flagelados)	*Leishmania*	*donovani*
		tropica
		braziliensis
		mexicana
	Dientamoeba	*fragilis*
	Trypanosoma	*gambiense*
		rhodesiense
		cruzi
	Giardia	*lamblia*
	Trichomonas	*vaginalis*
Ciliophora (ciliados)	*Balantidium*	*coli*
Sporozoa	*Plasmodium*	*vivax*
		malariae
		falciparum
		ovale
	Toxoplasma	*gondii*
	Pneumocystis	*carinii*
	Isospora	*hominis*
		belli
	Cryptosporidium	

se debe emplear metronidazol o yodoquinol, ni en las amebiasis extraintestinales.

Se absorbe con rapidez en el tubo intestinal. El éster sufre hidrólisis en el propio intestino. El $t_{máx}$ es de 1 h y la $t_{1/2}$ de unas 6 h; se metaboliza en su mayor parte como glucurónido, que se elimina por la orina.

Puede producir molestias gastrointestinales, desde flatulencia hasta náuseas y vómitos, y, en algunos casos, prurito y urticaria.

La dosis en adultos es de 500 mg, tres veces al día durante 10 días, y en niños, 20 mg/kg/día. Puede repetirse el tratamiento si no ha sido eficaz en una primera serie.

4. Metronidazol

Es un derivado de la serie de nitroimidazoles que posee un amplio espectro de acción, no solo como antiparasitario, sino como antimicrobiano (v. fig. 70-1).

4.1. Actividad antiinfecciosa

a) *Protozoos.* Es amebicida frente a *Entamoeba histolytica* tanto intestinal como extraintestinal; pero, como se absorbe con rapidez en el intestino, en caso de amebiasis tisular debe emplearse otro amebicida de la luz intestinal para conseguir la erradicación completa. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis,* tanto en mujeres como en hombres, ya que resulta activo en el semen, la orina y en otros focos, como próstata, vesículas seminales, epidídimo y vagina. Es útil también frente a *Giardia lamblia,* sustituyendo en muchos casos a la quinacrina, y se está ensayando en las balantidiasis.

b) *Bacterias.* Destaca su actividad frente a anaerobios: especies *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* y *Helicobacter (H. pylori);* es parcialmente activo frente a *Actinomyces,* y activo frente a *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis.*

4.2. Mecanismo de acción

El metronidazol es un profármaco que se activa en el interior de células sensibles, reduciendo su grupo nitro por la enzima ferrodoxina del parásito, formando un compuesto activo que interfiere en el transporte de electrones y modifica la estructura helicoidal del ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función. Este mecanismo de acción explica la selectividad del metronidazol por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias

4.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe muy bien, con un $t_{máx}$ de 1-2 h; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son proporcionales a las dosis. Por vía rectal, la absorción es más variable (50-70%). Por vía intravenosa, los niveles son también proporcionales a las dosis. Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), incluidos los abscesos cerebrales, la placentaria y se encuentra en la leche. Se elimina en un 80% por metabolismo, siendo activos algunos de sus metabolitos; la $t_{1/2}$ normal es de 8 h, pero en pacientes con insuficiencia hepática aumenta, por lo que es necesario reducir la dosis. Como los metabolitos activos se eliminan por la orina, también puede ser necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

4.4. Reacciones adversas

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección intravenosa. Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia y convulsiones; si aparecen, debe suspenderse la administración.

En ocasiones puede producir neutropenia y reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol. Aunque el producto o sus metabolitos son mutágenos *in vitro* y carcinógenos en algunas especies, no se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones. Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales. Produce reacción del tipo disulfiram si se consume

Tabla 70-2 Pautas y dosificación del tratamiento de las amebiasis

Forma clínica	Antiamebiásico	Adultos	Niños
1. Asintomática			
De elección	Yodoquinol	650 mg, 3/día, 20 días	30-40 mg/kg/día en tres dosis, 20 días
Alternativas	Diloxánido	500 mg, 3/día, 10 días	20 mg/kg/día en tres dosis, 10 días
	Paromomicina	25-30 mg/kg/día en tres dosis, 7 días	25-30 mg/kg/día en tres dosis, 7 días
2. Intestinal, ligera o moderada			
De elección	Metronidazol	750 mg, 3/día, 10 días	35-50 mg/kg/día en tres dosis, 10 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativa	Paromomicina	Como en 1	Como en 1
3. Intestinal, grave			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	1-1,5 mg/kg/día, i.m. (máximo, 90 mg/día) hasta 5 días	1-1,5 mg/kg/día, i.m. (máximo, 90 mg/día) en dos dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	O emetina	1 mg/kg/día, i.m. (máximo, 60 mg/día) hasta 5 días	1 mg/kg/día, i.m. (máximo, 60 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
4. Abscesos hepáticos			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	Como en 3	Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	600 mg/día, 2 días, seguidos de 300 mg/día, 2-3 semanas	10 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día), 2-3 semanas
		Como en 1	
	Más yodoquinol	Como en 3	Como en 1
	O emetina		Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	Como antes	Como antes
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1

alcohol (v. cap. 33). El metabolismo del metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.

4.5. Aplicaciones terapéuticas

a) Protozoos:
   i) *Amebiasis:* la dosis de adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-10 días; en los niños, 35-50 mg/kg/día en tres tomas (v. tabla 70-2).
   ii) *Giardiasis:* en adultos, 250-500 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-7 días, o 2 g/día en una sola dosis durante 3 días; en niños, 5 mg/kg/día en tres tomas.
   iii) *Tricomoniasis:* la dosis ha de ser individualizada para asegurar un buen cumplimiento y minimizar la reinfección. Tanto en mujeres como en varones puede hacerse tratamiento de un día: 2 g en una sola dosis (si es tolerada) por vía oral o en dos dosis de 1 g; pueden preferirse tratamientos de 7 días: 250 mg, tres veces al día.
   iv) *Balantidiasis:* 750 mg, tres veces al día, durante 5-10 días en adultos, y 35-50 mg/kg/día en niños.

b) Bacterias: las infecciones bacterianas por *anaerobios* que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis sépticas y endocarditis; en cambio, es menos eficaz en las infecciones anaerobias del sistema respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque haya también aerobios: en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios. Es de elección en la endocarditis por *Bacteroides*

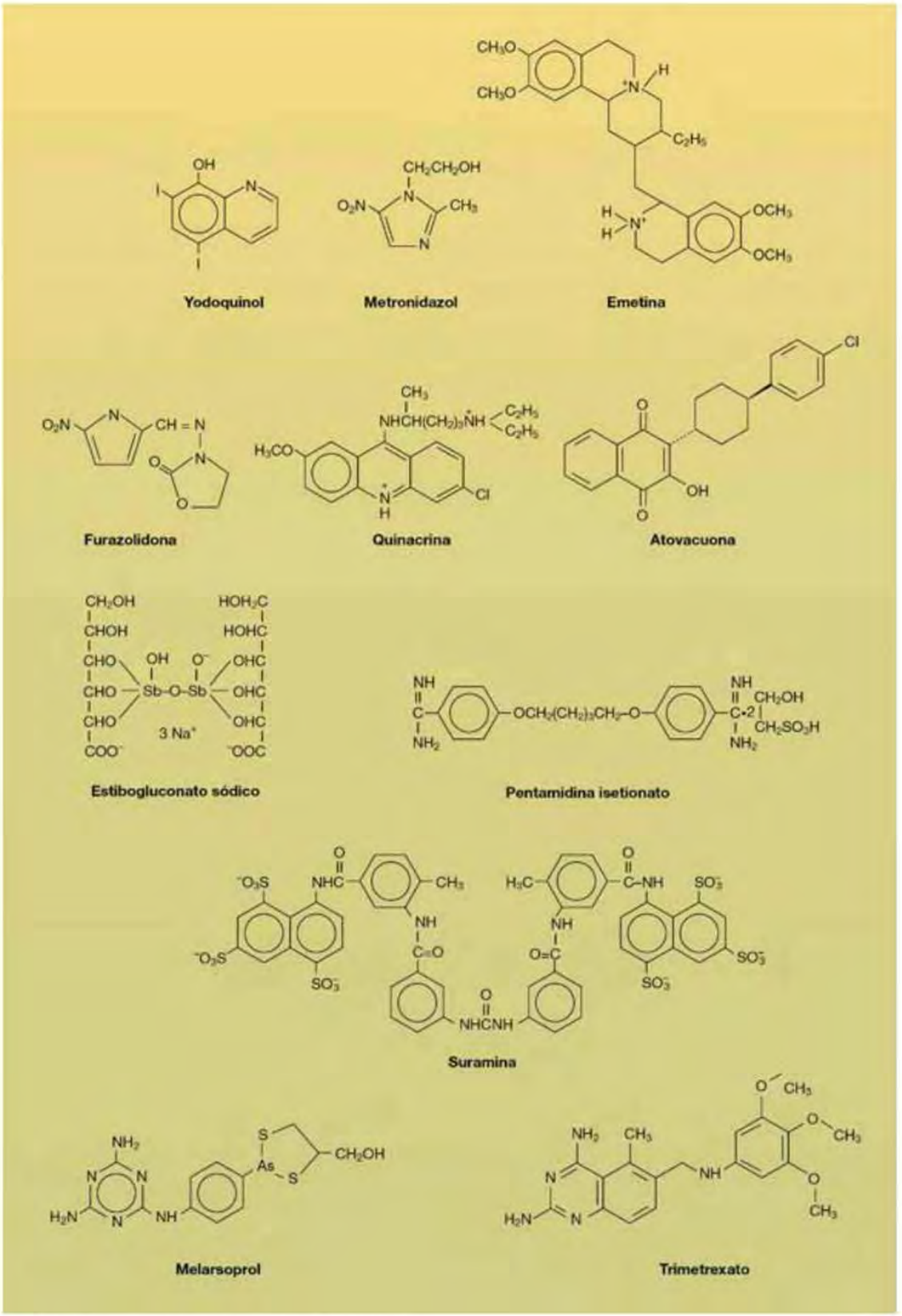


Figura 70-1 Estructura de los fármacos antiprotozoarios.

resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica. En las infecciones bacterianas por anaerobios se recomienda inicialmente la vía intravenosa si su gravedad lo justifica; la infusión ha de ser lenta. En los adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 h seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 h, cada 6-8 h (máximo, 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque, en casos de infección ósea, articular o endocárdica, puede ser superior. Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 h.

i) *Vaginosis bacterianas:* 500 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días.

ii) *Colitis seudomembranosa* por *C. difficile:* 500 mg por vía oral, tres veces al día durante 7-15 días, o 250 mg cuatro veces al día durante 10 días, pero es preferible la vancomicina (v. cap. 64).

iii) Erradicación de *H. pylori* en la úlcera péptica (v. cap. 44).

4.6. Otros nitroimidazoles

Comprenden el tinidazol, el nimorazol, el ornidazol y el secnidazol, que, al poseer semividas más prolongadas, pueden ser más cómodos de utilizar a gran escala. El benznidazol es el medicamento de primera línea para tratar la *enfermedad de Chagas.*

Tinidazol. Para adultos, 2 g al día en una sola toma posprandial durante 2 días; para los niños, 50-60 mg/kg/día durante 2 a 3 días.

Nimorazol. En adultos, 2 g diarios distribuidos en varias tomas, durante 5 a 10 días; y en niños, 25 mg/kg/día durante el mismo tiempo.

Ornidazol. 500 mg en los adultos dos veces al día; entre 7 y 12 años, ¾ de pastilla dos veces al día, entre 1 y 6 años, ½ pastilla dos veces al día, y en menores de 1 año, ¼ de pastilla dos veces al día. En todos los casos la duración del tratamiento es de 5-10 días. En ampollas para uso intravenoso, la concentración es de 1.000 mg por 6 mL.

Secnidazol. Es dos veces más activo que el metronidazol. Se administra una dosis total de 2 g en los adultos y 30 mg/kg para los niños en dosis única. Además de la buena acción tisular, es efectivo en el 56% de portadores de quistes, lo cual indica que también tiene acción luminal.

5. Paromomicina

Es un antibiótico aminoglucósido con actividad frente a E. histolytica en la luz intestinal, así como en infecciones por Cestodes. Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe pobremente en el tubo intestinal, si bien en caso de inflamación o ulceración puede hacerlo y producir la característica toxicidad sistémica del grupo. Por vía oral puede provocar molestias gastrointestinales de diverso tipo y, en ocasiones, erupciones, cefalea, vértigo, vómitos y nefropatía.

Es el fármaco de elección para tratar la colonización intestinal de *E. histolytica* en dosis de 25-35 mg/kg/día. Se emplea como alternativa del yodoquinol en la amebiasis asintomática o como alternativa del metronidazol en la amebiasis intestinal moderada, en las dosis indicadas en la tabla 70-2. Puede repetirse después de un intervalo de 2 semanas.

6. Emetina y deshidroemetina

Son sales de un alcaloide de ipecacuana con actividad amebicida frente a trofozoítos de *E. histolytica,* pero no frente a quistes; por ello son eficaces en las formas tisulares de amebiasis y en las amebiasis intestinales graves. Sin embargo, han sido sustituidas en gran parte por el metronidazol, ya que es igualmente eficaz y más seguro (v. fig. 70-1).

Inhiben el alargamiento de cadenas de oligopéptidos y la síntesis de proteínas en células eucariotas. Se administran por vía intramuscular o subcutánea, pero no por vía intravenosa, debido a su toxicidad. Se concentran en el hígado, riñón, bazo y pulmón. Sus reacciones adversas son frecuentes; las más graves son las cardiovasculares: dolor precordial, disnea, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope, cambios electrocardiográficos, dilatación cardíaca con insuficiencia cardíaca y muerte; la deshidroemetina es ligeramente menos cardiotóxica. Pueden producir náuseas, vómitos y diarrea, cefaleas, debilidad muscular, rigidez, dolor en el sitio de inyección y reacciones urticariales.

La dosificación está señalada en la tabla 70-2.

B. Balantidiasis

Está producida por *Balantidium coli,* que infecta el íleon terminal y el ciego. La incidencia es escasa y suele cursar de modo asintomático: a veces aparecen diarrea y dolor abdominal. En los casos graves, el cuadro es de curso disentérico. El tratamiento se realiza con **tetraciclina** (v. cap. 64) y, como alternativas, el **yodoquinol** y el **metronidazol.** La dosificación de tetraciclina es de 500 mg/6 h durante 10 días; la del metronidazol, 750 mg/8 h durante 7 días, y la de yodoquinol, 650 mg/8 h durante 20 días.

C. Coccidiosis

1. Criptosporidiasis

Cryptosporidium produce generalmente un cuadro benigno en niños con diarrea de 2-4 semanas de duración y un cuadro gripal en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, en los inmunodeprimidos (sobre todo, en pacientes con sida), la diarrea puede ser crónica y grave, de carácter colérico, con debilidad, fiebre, anorexia y dolores cólicos.

En las criptosporidiasis intestinales de los niños se recomienda la **nitazoxanida,** que también es útil en las giardiasis. En los inmunodeprimidos se utiliza también la **espiramicina** en combinación con la **azitromicina;** el control de la diarrea incoercible puede responder sintomáticamente al **octreótido** (v. cap. 43, apartado V, D, 2).

La **nitazoxanida** [N-(nitrotiazolil)salicilamida] muestra amplio espectro de actividad frente a diversos parásitos intestinales, tanto protozoos (criptosporidiasis, giardiasis, amebiasis, blastocitos, ciclosporas, isosporas) como helmintos (*Trichuris, Ascaris* y *Enterobius*). Altera el metabolismo anaerobio de los parásitos por afectar mecanismos de transferencia de electrones.

Se absorbe por vía oral, pero se hidroliza rápidamente y se convierte en su metabolito activo, la tizoxanida, que posteriormente se glucuroniza. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99% y se elimina por la orina y la bilis, tanto en forma activa como en forma de glucurónido.

La dosis en niños de 1 a 4 años es de 100 mg cada 12 h durante 3 días; en niños de 4 a 11 años, 200 mg cada 12 h durante 3 días. En adultos se recomienda 500 mg cada 12 h. Puede producir ligero dolor abdominal, diarrea y vómitos, y cefalea. La orina presenta color verdoso.

2. Isosporiasis

Isospora belli produce una infección febril subaguda con cefalea, anorexia, diarrea y molestias gastrointestinales, que suele resolverse sin tratamiento específico en 1-4 semanas. Si la infección es persistente, se ensaya la **furazolidona** o el **cotrimoxazol** (combinación de sulfametoxazol con trimetoprima; v. cap. 65).

D. Dientamebiasis

Está provocada por *Dientamoeba fragilis.* Puede producir un cuadro crónico de intensidad moderada, con diarreas persistentes. La identificación del trofozoo es difícil a menos que las heces se examinen de inmediato o sean preservadas de modo adecuado para su ulterior análisis. Son eficaces la **tetraciclina** y el **yodoquinol.**

En casos sintomáticos, es de elección el yodoquinol, eficaz en el 83% de los adultos, pero puede ser necesaria la repetición del tratamiento o el recurso a la tetraciclina. En niños se utiliza el metronidazol y la eritromicina.

E. Giardiasis

Producida por *Giardia lamblia*, es el flagelado más común del tracto gastrointestinal; se transmite por contacto con agua o superficies contaminadas. Produce por sí misma abundante patología intestinal, a la que se suma, a menudo, intolerancia a la lactosa.

Son de elección la **quinacrina (atebrina)** y, si no es tolerada por producir náuseas y vómitos, el **metronidazol** (v. dosis en el apartado I, A, 4.5, *a*). Puede emplearse también el **tinidazol**, cuya larga semivida permite administrar dosis únicas de 1,5-2 g/día. En los niños ha mostrado también clara eficacia la **furazolidona** en tratamientos de 7-10 días. En los casos más rebeldes es posible asociar quinacrina y metronidazol.

1. Quinacrina (atebrina)

Es un derivado acridínico (v. fig. 70-1). Su uso actual queda restringido al tratamiento de las giardiasis, sobre todo en adultos, ya que los niños la toleran mal. Se intercala en las hebras de ADN.

Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todos los tejidos y se elimina lentamente, por lo que se acumula con facilidad. Es excretada en la orina, donde persiste aún 2 meses después de haber suspendido el tratamiento.

Produce con frecuencia náuseas y vómitos. En administración prolongada tiñe la piel de amarillo, color que también aparece en la orina. Puede producir mareos y cefaleas.

A dosis altas ha llegado a generar psicosis. Está contraindicada en pacientes con psoriasis porque la exacerba, y no se debe administrar a mujeres embarazadas por el riesgo de provocar teratogenia. Puede provocar también anemia aplásica, dermatitis exfoliativa, liquen plano atípico, necrosis hepática y efectos oculares similares a los de la cloroquina. La dosis es de 100 mg, tres veces al día después de las comidas durante 7 días.

2. Furazolidona

Pertenece al grupo de los nitrofuranos (v. cap. 65). Su espectro abarca *G. lamblia* y bacterias entéricas grampositivas y gramnegativas: estafilococos, enterococos, *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli*. Por ello se emplea en las giardiasis (sobre todo en niños que toleran peor el metronidazol o la quinacrina) y en las infecciones por *E. coli* (diarreas del viajero).

Suele tolerarse bien; en ocasiones produce náuseas y vómitos, erupción morbidiforme con prurito, anemia hemolítica en personas con déficit de G-6-PD y agranulocitosis. Es inhibidora de la monoaminooxidasa (MAO), por lo que puede originar reacciones propias de estos compuestos, y provoca también reacciones de tipo disulfiram si hay alcohol.

La dosis para adultos en las giardiasis y enteritis bacterianas es de 100 mg, cuatro veces al día durante 7 días, y para niños, 5 mg/kg/día en cuatro dosis.

F. Leishmaniasis

1. Características principales

Es una enfermedad con diversas formas según la especie de *Leishmania* responsable y los órganos afectados: visceral o kala-azar (*L. donovani*), mucocutánea (*L. braziliensis*) y cutánea (*L. tropica, braziliensis, mexicana*). Algunas de estas formas evolucionan gravemente si no son tratadas y pueden ser fatales. La eficacia de la terapia farmacológica dista de ser completa.

La enfermedad, preferentemente tropical y subtropical, es transmitida por picaduras de insectos hembras *Phlebotomus* a partir de reservorios en roedores y pequeños mamíferos. El parásito se encuentra en dos formas: extracelular, flagelado o promastigoto libre, que vive en el tubo digestivo y la saliva del insecto, e intracelular o amastigote, que se halla en células del sistema reticuloendotelial y en los fagolisosomas de los macrófagos del mamífero que lo aloja.

Los fármacos utilizados son:

a) Compuestos de antimonio pentavalente: **estibogluconato sódico** y **antimoniato de meglumina.**
b) Diamidinas: **pentamidina** e **hidroxistilbamidina;** son alternativas en caso de que fallen las anteriores.
c) **Miltefosina.**
d) Otros: **anfotericina B, rifampicina, cotrimoxazol, paromomicina, metronidazol** e **interferón γ,** son fármacos alternativos que se describen en otros capítulos o apartados.

2. Antimoniales pentavalentes

Son el **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina** (v. fig. 70-1). El estibogluconato es de elección en la leishmaniasis visceral (kala-azar) y en las formas cutáneas y mucocutáneas de las leishmaniasis mediterránea, india, china y brasileña; la forma de África oriental es bastante resistente. El antimoniato de meglumina es el fármaco de elección en las infecciones cutáneas y mucocutáneas, pero resulta menos eficaz en las viscerales. Posiblemente, su acción en las formas intracelulares se deba a la conversión previa en antimonial trivalente, ya que no son eficaces *in vitro*, mientras que pueden actuar directamente en las variantes flageladas.

Los antimoniales reaccionan ávidamente con grupos SH, por lo que se piensa que su acción letal se debe a la inhibición de enzimas. Interfieren el sistema redox tripanotriona, induciendo un rápido escape de tripanotriona y glutatión de las células, lo que reduce el potencial de reducción por parte de los tioles. No se absorben en el tubo digestivo. Se eliminan con rapidez por el riñón, en su mayor parte de forma activa.

A pesar de ser menos tóxicos que los antimoniales trivalentes, continúan produciendo reacciones graves. Destacan la toxicidad cardiovascular, con anomalías en el ECG y bradicardia, vasodilatación y shock, y los trastornos renales y hepáticos. Reacciones más leves son náuseas, vómitos, erupciones, cefalea, disnea, dolor abdominal, y dolores articulares y musculares.

El estibogluconato sódico se emplea en las leishmaniasis en dosis de 10 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa, durante 6-10 días; para la forma cutánea puede repetirse el tratamiento. En las formas viscerales puede incrementarse a 15-20 mg/kg/día durante 20-30 días. El antimoniato de meglumina se administra por vía intramuscular, 60 mg/kg/día durante 10-12 días; se debe descansar 15 días entre dos series.

3. Pentamidina

3.1. Actividad antiparasitaria

Es una diamidina (v. fig. 70-1) de espectro relativamente amplio, eficaz frente a varias infecciones por protozoos: leishmaniasis, tripanosomiasis y neumocistosis. En las leishmaniasis se usa en las formas viscerales (p. ej., kala-azar del Sudán) si los antimoniales fracasan. En las tripanosomiasis, la pentamidina es de elección en la fase temprana de enfermedad del sueño causada por *T. gambiense*, cuando todavía no hay afectación del SNC; en la causada por *T. rhodesiense* es de segunda elección, cuando ha fallado la suramina (v. más adelante); no es eficaz en la producida por *T. cruzi* (forma sudamericana y enfermedad de Chagas). Finalmente, en las neumonías por *Pneumocystis carinii* es una buena alternativa si falla el cotrimoxazol. Se combina e interactúa con el ADN, inhibiendo la replicación del quinetoplasto del protozoo.

3.2. Características farmacocinéticas

Como se absorbe mal por vía oral, se administra por vía intravenosa o intramuscular o, si se trata de una infección neumónica (relativamente frecuente en el sida), por inhalación. Es rápidamente aclarada del plasma por su afinidad por las proteínas tisulares, presentando un V_d de 3,3 L/kg; se acumula en el hígado, riñón, glándulas suprarrenales y bazo; sin embargo, el paso al tejido pulmonar es más lento y errático, por lo que es más asequible por vía inhalatoria. Cuando se dan cursos repetidos de dosis, las concentraciones tisulares se incrementan con más rapidez y la $t_{1/2}$ de eliminación aumenta desde 6-9 h tras la primera dosis hasta 50 h o más después de varias dosis. La acumulación en los tejidos es prolongada y puede ser la causa de su valor terapéutico en las tripanosomiasis; terminado el tratamiento, se prolonga durante muchos días la excreción por la orina. En 24 h solo se elimina por la orina el 2% del fármaco sin modificar.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son: hipotensión, hipoglucemia por activación de las células β del páncreas, que puede ir seguida de diabetes mellitus, vómitos, discrasias sanguíneas, lesión renal, alteraciones gastrointestinales y dolor en el sitio de inyección. Más raras son el shock, la hipocalcemia, la lesión hepática, las erupciones y la cardiotoxicidad en forma de alteraciones del intervalo QT, bradicardia y *torsades de pointes*. Muy infrecuentes son las reacciones de tipo Herxheimer, la pancreatitis aguda y la hiperpotasemia. La inhalación de pentamidina puede provocar irritación bronquial, tos y broncoespasmo.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En las *leishmaniasis* viscerales (kala-azar), 4 mg/kg/día, tres veces a la semana durante 5-25 semanas según la gravedad. En la cutánea, 4 mg/kg a la semana o cada 2 semanas hasta completar cinco dosis.

En la *tripanosomiasis gambiense*, 4 mg/kg/día durante 10 días, y en la *rhodesiense*, 4 mg/kg en dosis única cada 3-6 meses, con las limitaciones señaladas en el apartado I, F, 3.1.

En la neumonía por *P. carinii*, 4 mg/kg en infusión intravenosa lenta o por vía intramuscular durante 14-21 días; la mejoría se aprecia al cabo de 5-7 días. Por vía inhalatoria puede presentar ventajas, particularmente en pacientes con sida: 600 mg disueltos en 6 mL de solución salina, en nebulizaciones diarias de 20 min durante 21 días. Con fines profilácticos se recomienda en estos enfermos una nebulización al mes de 300 mg.

4. Hidroxistilbamidina

Es una diamidina de segunda elección en el tratamiento de las *leishmaniasis*, al igual que la pentamidina; además, muestra actividad fungostática frente a *Blastomyces dermatitidis*. Se administra por vía intravenosa en infusión de 2-3 h cada día, en dosis de 225 mg en 200 mL de suero. Puede producir anorexia, malestar, náuseas, hipotensión, erupciones y toxicidad hepática.

5. Miltefosina

Es un análogo de la alquilfosfocilina con alta eficacia en la leishmaniasis, tanto visceral como cutánea. Actúa tanto en la fase de promastigoto como en la de amastigoto del parásito. La especie más sensible es *L. donovani* y la menos sensible *L. major*. La miltefosina se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de eliminación de 6-8 días. La dosis es de 100 mg/kg/día en niños. Produce vómitos y diarrea frecuentemente (hasta en el 60%), y ligeros aumentos de transaminasas y de creatinina séricas. Está contraindicada en mujeres embarazadas.

G. Neumocistosis

Producida por el esporozoo *P. carinii*, en general no ocasiona infección a menos que se encuentre alterada la respuesta inmunológica por otra enfermedad, por fármacos o por malnutrición. En su primera fase, los síntomas son generalizados, con tos, disnea con o sin taquipnea, palidez, molestias torácicas, cianosis en la región perioral e hipoxemia. Posteriormente se establece la neumonía intersticial de células plasmáticas con infiltración pulmonar; si no se trata, la mortalidad alcanza el 50%.

El fármaco de elección es el **cotrimoxazol**, pero algunos enfermos inmunodeficientes, sobre todo con sida, presentan excesivas reacciones adversas a este fármaco, por lo que es mejor utilizar **pentamidina** según las pautas descritas en el apartado I, F, 3.4.

1. Atovacuona

Es una hidroxinaftoquinona con actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *P. carinii*, *Plasmodia* y *Toxoplasma gondii*. En las infecciones por *P. carinii* de los pacientes inmunodeprimidos, su utilización está restringida a quienes no toleran el cotrimoxazol o la pentamidina. En cuanto a los pacientes con malaria, véase más adelante.

Como análogo inhibidor de la ubiquinona, interfiere de forma selectiva los procesos de transporte electrónico en las mitocondrias. En la malaria actúa sobre el complejo bc1 de las mitocondrias, inhibiendo así el transporte y colapsando el potencial de membrana.

Se absorbe por vía oral de forma lenta y errática, mejorando en ambiente de comida grasa. Produce dos picos de concentraciones plasmáticas, el primero entre 1 y 8 h, y el segundo entre 1 y 4 días después de la administración, lo que indica la existencia de circulación enterohepática. Se une a proteínas al 99% y se elimina más del 90% sin modificar por las heces.

Puede producir erupciones, diarrea, vómitos, fiebre y cefalea. En infecciones por *P. carinii*, la dosis en el adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 21 días, y en niños de 40 mg/kg una vez al día.

2. Trimetrexato

Es un antimetabolito análogo al ácido fólico que provoca la muerte celular al inhibir competitivamente a la dihidrofólico reductasa (v. cap. 59, apartado II, A). *In vitro* es 1.500 veces más potente que la trimetoprima (v. cap. 65, apartado III) como inhibidor de esta enzima de *P. carinii*. Para evitar sus efectos antifolínicos en las células humanas, se administra en asociación con la **leucovorina** (v. cap. 59, apartado II, A, 1).

Por vía intravenosa se une a proteínas plasmáticas en un 97%; es parcialmente desmetilado y conjugado en el hígado, y algunos de sus metabolitos pueden contribuir a la acción tóxica. Se excreta por la orina en un 10-20% y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 11 h en pacientes con sida. La semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

Sus reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis y anemia), digestivas (náuseas, vómitos y diarrea), cutáneas (erupciones) y neurológicas (confusión). La dosis en adultos es de 45 mg/m²/24 h en infusión intravenosa durante 60-90 min, junto con leucovorina 20 g/m²/6 h en infusión intravenosa de 5 a 10 min. El ciclo es de 21 días. Durante el tratamiento se deben suspender la azidovudina y otros productos mielosupresores. En caso de intoxicación hemática, debe modificarse el tratamiento de ambos productos.

H. Toxoplasmosis

Se debe al protozoo intracelular *T. gondii*. A veces cursa de modo asintomático y otras con síntomas generalizados (retinocoroiditis,

linfoadenopatías, fiebre, erupciones maculares palmares y plantares, cuadros de tipo mononucleosis y meningoencefalitis). La enfermedad se manifiesta más agresivamente en pacientes inmunodeprimidos. Se transmite por vía intrauterina al feto, ocasionando la toxoplasmosis congénita, que puede afectar a varios órganos.

El tratamiento de elección consiste en una **sulfamida** en combinación con la **pirimetamina** (v. apartado II, C, 1); en cambio, el cotrimoxazol es ineficaz. La dosis inicial de pirimetamina es de 50-100 mg/día durante 1-3 días, seguida de 25 mg/día durante 3-4 semanas, junto con 2-6 g/día de alguna trisulfapirimidina divididos en 4-6 dosis al día; si se emplea la sulfadiazina, se administra una dosis inicial de 2-4 g, seguida de 1 g cada 4-6 h. En niños, 2 mg/kg/día de pirimetamina (máximo, 25 mg/día) durante 2-3 días, seguida de 1 mg/kg/día durante 4 semanas; las trisulfapirimidinas se dan en dosis de 100-200 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis. En niños menores de 1 año, se administra la pirimetamina sola.

En caso de contraindicación de esta combinación, se puede usar la **espiramicina,** la cual se emplea también en la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, porque se concentra en la placenta y evita la transmisión al feto. Si hay complicaciones oculares, se añaden clindamicina y esteroides corticales.

I. Tricomoniasis

Trichomonas vaginalis es la responsable de esta enfermedad transmitida, en general, por contacto sexual y que afecta tanto a mujeres como a hombres. La infección suele ser recurrente, lo que indica la existencia de focos de tricomonas que pueden estar alojados en la vagina y en sitios extravaginales: uretra masculina y femenina, glándulas y conductos periuretrales y recto. Originan vaginitis, uretritis y prostatovesiculitis.

Los fármacos de elección son los derivados **nitroimidazólicos:** metronidazol, ornidazol, tinidazol y secnidazol (v. dosis en el apartado I, A, 4.5). Localmente se puede usar el antiséptico **yodopovidona** (v. cap. 65). El tratamiento de la tricomoniasis debe hacerse tanto al paciente como a su compañero sexual.

J. Tripanosomiasis

1. Características principales

La *tripanosomiasis africana* o enfermedad del sueño está producida por la picadura de moscas *tsé-tsé* infectadas por dos subtipos de *Trypanosoma brucei: T. gambiense* y *T. rhodesiense.* Inicialmente, la enfermedad tiene localización hemolinfática y, posteriormente, la enfermedad afecta al SNC.

La efectividad de los fármacos en la tripanosomiasis africana no es satisfactoria y producen reacciones secundarias y tóxicas graves. Para las formas iniciales, sin invasión del SNC, se han utilizado tres fármacos: **suramina, pentamidina** y **berenil.** La suramina se aplica por vía intravenosa para la forma gambiana; la pentamidina, por vía intramuscular para la forma rodesiana y presenta buena acción profiláctica. El berenil es muy utilizado en animales, con efecto beneficiosos para el hombre.

Para los casos de invasión del SNC se usan: **melarsoprol, melarsonil** y **triparsamida.** El melarsoprol es un compuesto arsenical trivalente, considerado de elección en la forma meningoencefalítica, que se aplica por vía intravenosa. El melarsonil potásico, derivado del anterior, es soluble en agua para uso intramuscular. La triparsamida es un arsenical pentavalente que penetra la BHE y se emplea por vía intravenosa.

La *tripanosomiasis sudamericana* o enfermedad de Chagas es transmitida por contaminación fecal de *T. cruzi;* su curso es crónico con múltiples manifestaciones orgánicas, entre las que destacan la miocardiopatía y la meningoencefalitis.

Actualmente hay dos medicamentos activos contra *T. cruzi,* para el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas, aunque su actividad es parcial, pues no se ha demostrado curación completa: el **nifurtimox** y el **benznidazol.**

2. Suramina

Es el fármaco de elección en la etapa hemolinfática de la *tripanosomiasis* rodesiana y una buena alternativa a la pentamidina en la etapa precoz de la gambiense. La actividad tripanosomicida se debe a su penetración en los protozoos y a la consiguiente inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo energético; llega a producir la lisis de los tripanosomas. Además, la suramina destruye las filarias adultas de la *oncocercosis* (v. fig. 70-1).

No se absorbe bien por vía oral. Presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, de las que se disocia muy lentamente para pasar a los tejidos; de ahí que persista en el plasma mucho tiempo. No atraviesa la BHE. Se elimina lentamente, sobre todo por el riñón, donde se acumula.

Las reacciones adversas son numerosas y, algunas, graves: debe hacerse inicialmente una prueba con 100-200 mg para analizar el grado de tolerancia. Puede originar un cuadro agudo con náuseas, vómitos, *shock* y pérdida de conciencia (0,3%); posteriormente puede desarrollar prurito, urticaria, erupciones dérmicas y dermatitis exfoliativa, alteraciones neurológicas en forma de parestesias e hiperestesias palmares y plantares, y fotofobia; puede ocasionar proteinuria, hematuria y cilindruria de origen renal, y rara vez discrasias sanguíneas y anemia hemolítica.

En las formas de tripanosomiasis antes señaladas, se administra en dosis de 10-15 mg/kg en los días 1, 3, 7, 14 y 21 para adultos, y en dosis de 20 mg/kg en los mismos días para niños. Puede emplearse como profiláctico, aunque para este fin es preferible la pentamidina. En la oncocercosis se administra una dosis única de 1 g a la semana durante 5-6 semanas; es conveniente administrar una dosis inicial de prueba de 100 mg, para probar la tolerancia.

3. Melarsoprol

Es un arsenical trivalente (v. fig. 70-1), derivado del dimercaprol, de igual eficacia y menor toxicidad que otros arsenicales utilizados anteriormente (melarseno y triparsamida).

Es de elección en la etapa encefalítica de la tripanosomiasis rodesiana y gambiense. Como arsenical, tiene gran capacidad para reaccionar con grupos SH de las proteínas, por lo que inactiva diversas enzimas, como la piruvato cinasa, particularmente sensible al melarsoprol, sobre todo de origen protozoario. El fármaco penetra con mayor facilidad en el parásito que en las células humanas; dentro de estas se oxida en formas pentavalentes que se eliminan con rapidez, por lo que es mayor la sensibilidad de la célula del parásito que la del organismo en que se aloja. Se administra por vía parenteral; atraviesa la BHE en grado suficiente para actuar en el SNC. Se elimina con rapidez por el riñón.

Es muy tóxico, pudiendo provocar una encefalopatía reactiva a los pocos días de iniciado el tratamiento, que puede ser fatal o recuperarse espontáneamente; otras veces, la encefalopatía es de carácter hemorrágico. Puede ocasionar reacción de Herxheimer tras la primera dosis. Otras veces provoca dolor abdominal, vómitos, hipotensión, albuminuria, neuropatías periféricas, artralgia, angioedema y erupciones. Puede producir anemia hemolítica en enfermos con déficit de G-6-PD. Algunas de las reacciones de carácter alérgico son controlables con corticoides. Puede ocasionar lesión miocárdica e hipertensión.

En la fase encefálica de las tripanosomiasis se administra en infusión intravenosa lenta; si la situación es buena, la dosis es de 3,6 mg/kg/día

durante 3-4 días; se repite la serie una semana después e incluso se puede administrar una tercera. Si la situación es muy mala, se inicia con 2-4 dosis de 250-500 mg en días alternos.

4. Nifurtimox

Es un derivado nitrofurano (v. fig. 70-1), de elección en la fase aguda de la tripanosomiasis sudamericana o enfermedad de Chagas. Actúa tanto sobre las formas extracelulares como intracelulares de *T. cruzi*. Provoca la producción de derivados tóxicos del oxígeno: peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y superóxidos; la escasez de enzimas neutralizadoras de estos radicales en estos tripanosomas los hace especialmente sensibles a la acción tóxica del fármaco.

Se absorbe bien por vía oral, difunde con rapidez a los tejidos y se metaboliza abundantemente, eliminándose los metabolitos por riñón.

Son particularmente frecuentes la intolerancia digestiva en forma de anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede aparecer un cuadro neurológico con cefalea, excitación, vértigos, mialgia, insomnio, neuritis y psicosis. Puede suprimir reacciones inmunológicas de mediación celular.

Es eficaz en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, algo menos en la crónica e ineficaz para resolver las lesiones irreversibles de los órganos. En niños de hasta 15 años, la dosis es de 25 mg/kg/día en cuatro tomas durante 15 días, seguido de 15 mg/kg/día durante 75 días; en fase crónica, el tratamiento ha de durar 120 días. En adultos se empieza con 5-7 mg/kg/día durante 15 días y se va aumentando con intervalos bisemanales en 2 mg/kg/día hasta alcanzar los 15-17 mg/kg/día, que se mantienen hasta un total de 120 días. En los adultos se recomienda iniciar durante las 2 primeras semanas con una dosis baja y aumentar 2 mg cada semana, hasta 11 mg como dosis máxima, durante un tiempo aproximado de 4 meses. No se recomienda su administración durante el embarazo.

5. Eflornitina

Es inhibidora irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso limitante de la velocidad de síntesis de poliaminas, necesarias para la división y diferenciación de las células. Tiene cierta acción antitumoral, pero destaca por su actividad citostática frente al tripanosoma *T. gambiense;* en cambio, es muy poco eficaz frente a *T. rhodesiense.* Es incapaz de dividirse y de sintetizar las glucoproteínas de la superficie celular con que se defienden de los anticuerpos del organismo.

Por vía oral, la biodisponibilidad es del 54%, alcanzándose niveles máximos hacia las 2 h. La $t_{1/2}$ de eliminación es de unas 3 h. Se distribuye bien por todo el organismo sin unirse a proteínas plasmáticas y pasa muy bien la BHE. El 80% es aclarado el riñón sin modificar.

Es bastante tóxica. Produce con frecuencia anemia, diarrea y leucopenia (entre el 30 y el 40%). Puede producir convulsiones, trombocitopenia, alopecia, vómitos, mareo, fiebre y anorexia. En cursos prolongados de tratamiento, puede producir pérdida de audición.

Se administra en dosis de 100 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h durante 14 días; en niños hay que aumentar la dosis.

6. Benznidazol

Pertenece al grupo de los nitroimidazoles (v. apartado I, A, 4.6). En la enfermedad de Chagas debe usarse en dosis de 5-8 mg/kg/día, durante 30 días. Dosis mayores después de la cuarta semana pueden llegar a producir manifestaciones cutáneas y polineuropatía periférica. Está contraindicado durante el embarazo, salvo casos especiales. Durante el tratamiento con este fármaco no debe ingerirse alcohol.

II. Protozoos: malaria

A. Principios generales

1. Ciclo biológico y formas del parásito

A escala mundial, la malaria o paludismo continúa siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en términos de morbimortalidad. Está causada por cuatro especies de *Plasmodium: P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae.* Aunque todos provocan la enfermedad, *P. falciparum* es el más agresivo si no está bien tratado y es el que desarrolla mayor número de resistencias a los fármacos, que se ha ido extendiendo por todo el mundo.

La malaria suele ser transmitida por la picadura del mosquito hembra *Anopheles,* aunque también puede hacerse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre (drogadictos). El mosquito inyecta los *esporozoítos* localizados en sus glándulas salivales, que pasan a la circulación y se albergan en las células hepáticas, donde se desarrollan como *esquizontes tisulares* primarios (formas exoeritrocíticas primarias), hasta que maduran en *merozoítos tisulares,* proceso que dura 8-21 días según la especie y es asintomático. Esta multiplicación asexuada se denomina esquizogonia. Los merozoítos pasan a la circulación, invaden los hematíes y se desarrollan en *trofozoítos* o *esquizontes sanguíneos,* comenzando así el ciclo eritrocítico de la esquizogonia, que termina cuando el hematíe infectado se rompe y libera los parásitos, que infectan nuevas células.

En las infecciones con *P. vivax* y *P. ovale* existen formas hepáticas silentes o *hipnozoítos,* que son liberados a la sangre de vez en cuando, originando así recaídas.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoítos se diferencian en gametocitos, formas sexuadas del parásito que son captadas por el mosquito mediante picadura, cerrándose así el ciclo.

2. Fármacos antimaláricos: clasificación y criterios de utilización

Los fármacos antipalúdicos siguen siendo una de las herramientas más poderosas para el tratamiento y control del paludismo, reduciendo la morbimortalidad y previniendo su transmisión, al disminuir el reservorio del parásito.

De acuerdo con su eficacia frente a las diversas etapas por las que transcurre el ciclo vital del plasmodio, resumidas en la tabla 70-3, los antimaláricos se pueden clasificar del siguiente modo:

a) *Esquizonticidas tisulares o hísticos:* eliminan las formas hepáticas.
b) *Esquizonticidas sanguíneos:* actúan sobre los parásitos eritrocíticos.
c) *Gametocidas:* destruyen las etapas sexuales e impiden la transmisión a los mosquitos.

Asimismo, se pueden categorizar según su correspondiente objetivo: profilaxis o tratamiento. La utilidad de los antipalúdicos en la profilaxis o terapéutica depende de su farmacocinética y seguridad. Los perfiles de actividad clínicamente útiles pertenecen a tres clases generales:

a) *Clase I:* no son seguros contra las etapas primarias o hepáticas latentes, ni contra los gametocitos de *P. falciparum.* Su acción se dirige contra las formas eritrocíticas asexuales. Los fármacos en cuestión tratan o evitan el paludismo sintomático clínico. Cuando se utilicen con fin profiláctico, deben ser administrados durante varias semanas después de la exposición, hasta que los parásitos terminen su fase hepática y se tornen susceptibles al tratamiento.
b) *Clase II:* actúan no solo sobre las formas eritrocíticas asexuales, sino también contra las etapas hepáticas primarias de *P. falciparum.* Dicha actividad disminuye (en varios días) el período necesario para la profilaxis después de la exposición.
c) *Clase III:* la primaquina tiene la singularidad de su espectro de actividad, que incluye eficacia contra las etapas primarias y latentes en hígado, y también contra gametocitos. Este fármaco no tiene cabida en el tratamiento del paludismo sintomático y se utiliza para erradicar los hipnozoitos de *P. vivax* y *ovale,* que son los que causan las infecciones recidivantes.

Por último, atendiendo a la realidad clínica, se establecen los siguientes criterios de selección:

Tabla 70-3 Acciones específicas de los antimaláricos

Fármaco	Esporozoíto	Etapa tisular		Etapa eritrocítica	
		Esquizonte tisular (merozoíto)	Hipnozoíto	Esquizonte sanguíneo (trofozoíto)	Gametocito
Clase 1					
Cloroquina	–	–	–	+	±
Mefloquina	–	–	–	+	
Quinina, quinidina	–	–	–	+	–
Pirimetamina + sulfadoxina	–	(+)	–	+	±
Tetraciclinas	–	–	–	±	–
Arteméter + lumefantrina	–			+	+
Artesunato + mefloquina	–			+	+
Clase 2					
Atovacuona + proguanilo	–	(+)	–	+	–
Clase 3					
Primaquina	–	+	+	–	+

a) *Cura clínica.* Los fármacos curan el ataque clínico de malaria, porque eliminan las formas asexuadas del parásito, ya que se comportan como *esquizonticidas sanguíneos*: cloroquina y sus congéneres hidroxicloroquina y amodiaquina, quinina, pirimetamina, las combinaciones pirimetamina/sulfadoxina y pirimetamina/dapsona, proguanilo, mefloquina, halofantrina y artemisinina, y sus derivados artesunato, artemotil, dihidroartemisina y arteméter. *P. falciparum* puede desarrollar resistencia a la cloroquina, en cuyo caso se recurre a la quinina o a derivados de la artemisinina, o el proguanilo en asociación con atovacuona.

b) *Cura radical.* Pretende suprimir tanto las formas asexuadas sanguíneas como tisulares. En el caso de la malaria *falciparum* y *malariae,* basta con un esquizonticida sanguíneo, ya que las formas exoeritrocíticas terminan por desaparecer, pero en la *vivax* y *ovale,* la eliminación de hipnozoitos requiere la administración de un *esquizonticida tisular:* la primaquina; la pirimetamina puede ser útil en caso de *P. vivax.*

c) *Profilaxis clínica.* Se lleva a cabo con los mismos fármacos señalados en el apartado a), siempre que se administren antes, durante y después de un posible contacto.

d) *Profilaxis causal.* Se emplean los *esquizonticidas tisulares* que actúan sobre las formas primarias hepáticas; de este modo se evita la posterior invasión en los hematíes y la transmisión ulterior a los mosquitos. Se emplean el proguanilo y la pirimetamina.

e) *Gametocitocidas.* Destruyen las formas sexuadas eritrocíticas. Tienen esta actividad la primaquina, sobre todo frente a *P. falciparum,* y la cloroquina y la quinina, frente a *P. vivax* y *P. malariae.*

3. Sensibilidad y resistencias

Uno de los mayores desafíos para el tratamiento del paludismo es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte del parásito. Varios medicamentos ampliamente utilizados en los últimos años en programas de erradicación de paludismo, como cloroquina y más recientemente sulfadoxina-pirimetamina y mefloquina, son ahora ineficaces para el tratamiento del paludismo en muchas partes del mundo por el desarrollo de resistencia, en particular en los casos de paludismo por *P. falciparum.* Los medicamentos antipalúdicos más eficaces actualmente son las combinaciones que contienen un medicamento derivado de la artemisinina asociado a otro medicamento antipalúdico, lo que ha permitido retardar la aparición y propagación de resistencia. Sin embargo, ya se ha confirmado aumento en las tasas de fracaso de este tipo de combinación en Asia.

Debe destacarse que la lucha antivectorial es el medio principal de reducir la transmisión del paludismo en la comunidad. Es la única intervención que puede reducir la transmisión de niveles muy elevados a niveles cercanos a cero. A nivel individual, la protección personal contra las picaduras de los mosquitos es la primera línea de defensa en la prevención del paludismo.

B. Derivados quinolínicos

1. Cloroquina

Es una 4-aminoquinolina (fig. 70-2) con poderosa actividad antimalárica y cierta actividad antiamebiásica (v. apartado II, A, 1); presenta actividad antiinflamatoria utilizable en la artritis reumatoide (hidroxicloroquina; v. cap. 23).

1.1. Actividad antimalárica

Su acción se centra sobre las formas eritrocíticas de todas las especies de *Plasmodium;* por esta razón, en principio, es el prototipo de los esquizonticidas sanguíneos y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de un ataque clínico, en el que controla con rapidez la sintomatología; también es gametocida de *P. vivax* (v. tabla 70-3). Presenta, sin embargo, importantes limitaciones: *a)* la aparición creciente de cepas resistentes de *P. falciparum,* que se va extendiendo

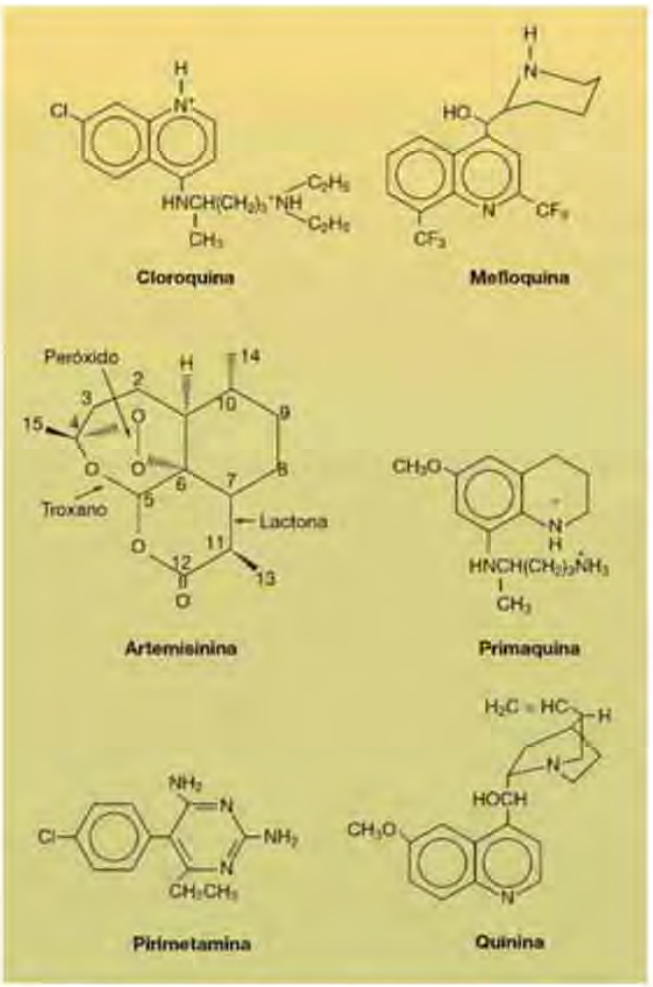


Figura 70-2 Estructura de los fármacos antimaláricos.

a países de Sudamérica, Asia y África; *b)* no ataca las formas exoeritrocíticas, particularmente importantes en caso de *P. vivax* y *P. ovale*, por lo que no previene sus recaídas, lo que obliga a añadir primaquina si se quiere hacer una cura radical de estas dos formas.

1.2. Mecanismo de la acción esquizonticida

En general, los esquizonticidas sanguíneos se caracterizan por ejercer una acción rápida durante la etapa intraeritrocitaria del parásito; por ello, se utilizan en la fase de infección activa de malaria, así como en la profilaxis supresora. Esta toxicidad selectiva se debe a la capacidad que tienen los hematíes infectados de concentrar a los esquizonticidas por un mecanismo de transporte activo.

Se identifican diversos mecanismos por los que la cloroquina mata al *Plasmodium*.

a) Lesión mediada por el hemo acumulado: la cloroquina ingresa en los eritrocitos e interfiere con la acción de una enzima que es esencial para la supervivencia del parásito. Los parásitos, en sus vacuolas digestivas ácidas, digieren la hemoglobina (Hb) de los eritrocitos para obtener aminoácidos esenciales y el Fe que necesitan. Este proceso libera radicales libres y hemo (ferriprotoporfirina IX) como productos secundarios altamente reactivos, tóxicos para el parásito. Con la participación de proteínas (sintetizadas por el parásito), el hemo es secuestrado en forma de un pigmento palúdico no reactivo insoluble llamado hemozoína. La cloroquina se concentra en las vacuolas digestivas de los plasmodios susceptibles, sitio en donde se une al hemo liberado de la degradación de la Hb, interrumpiendo el secuestro de dicha molécula. La incapacidad de inactivar al hemo y la mayor toxicidad de los complejos cloroquina-hemo formados destruyen los parásitos por daño oxidativo de la membrana, y posiblemente intervención de otras biomoléculas de suma importancia.
b) Alcalinización de la vacuola digestiva, lo que conlleva la incapacidad del parásito para efectuar la digestión de la Hb.
c) Disminución de la síntesis de ADN en el interior del parásito, al alterar la estructura terciaria del ácido nucleico

1.3. Resistencia a la cloroquina

El empleo de cloroquina en el tratamiento y prevención de la malaria y la acción insecticida del DDT contra el mosquito fueron dos importantes pilares de la lucha contra la malaria, que llegó a ser erradicada en numerosas zonas endémicas. Sin embargo, la aparición de *Anopheles* insensibles al DDT y la creciente extensión de resistencias de *P. falciparum* frente a la cloroquina en numerosos países de todo el mundo hace de nuevo problemática la erradicación de la enfermedad. A ello debe sumarse la fluida movilización de personas que van y vienen de las zonas endémicas, lo que obliga a considerar cada vez más la profilaxis con fármacos o asociaciones de fármacos capaces de controlar a *P. falciparum*. Esto explica el resurgimiento de la quinina y sus derivados, que parecían ya casi relegados, o del proguanilo.

La resistencia a la cloroquina se ha relacionado con cambios genéticos en los transportadores que reducen las concentraciones de cloroquina en la vacuola digestiva del parásito, que es su principal sitio de acción. Sin embargo, esta resistencia no es siempre absoluta, sino que puede ser parcial y requerir dosis mayores o complementarias de este fármaco.

1.4. Características farmacocinéticas

La absorción por vía oral es buena e incluso puede aumentar administrada con alimentos; alrededor del 30% es metabolizada en monodesetilcloroquina y bisdesetilcloroquina, que son parcialmente activas. Se fija intensamente a los tejidos, en los que alcanza concentraciones muy superiores a las plasmáticas, lo que contribuye a que su eliminación del organismo sea lenta: después de una administración diaria durante 2 semanas, la $t_{1/2}$ es de 6-7 días durante las siguientes 4 semanas, y luego puede aumentar, encontrándose pequeños restos del fármaco en la orina durante meses y años. Aunque la excreción urinaria es solo parcial, la insuficiencia renal grave incrementa su concentración en los tejidos, y la alcalinización de la orina favorece la excreción.

1.5. Reacciones adversas

En la forma empleada en la malaria, la toxicidad es escasa porque las dosis utilizadas en el ataque agudo se dan durante un corto período de tiempo y las usadas en la profilaxis clínica son bajas. En su mayoría son de carácter digestivo, en forma de molestias gástricas, náuseas y diarrea; puede producir picor, erupciones, cefaleas y estimulación central. Puede provocar pérdida de color en las uñas y las mucosas. La retinopatía solo se observa con dosis muy altas y administradas durante períodos prolongados.

En casos clínicos graves se puede administrar por vía intravenosa en la forma de clorhidrato (aunque son de elección otros productos). En este caso puede provocar una caída pasajera de la presión arterial, con lipotimia, náuseas, etc. La sobredosis aguda llega a producir paro cardiorrespiratorio.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar el ataque agudo de malaria (con excepción de *P. falciparum* resistente a cloroquina). Si el paciente no mejora al segundo día de

tratamiento, hay que sospechar la presencia de cepas resistentes y administrar otro esquizonticida sanguíneo de acción rápida. Siguiendo las pautas de la tabla 70-4, la cloroquina resulta muy eficaz en el tratamiento de ataques agudos de paludismo causados por *P. vivax, ovale* y *malariae*, ya que controla rápidamente la parasitemia y los síntomas clínicos. Para evitar recidivas por *P. vivax* y *ovale* se debe administrar con primaquina, o se reserva el uso de esta última hasta que la persona salga del área endémica. También es útil como amebicida tisular, reservándose su uso a las formas graves de amebiasis.

Para la profilaxis clínica, la dosis se administra una vez por semana en el mismo día, comenzando 1-2 semanas antes de que la persona entre en el área de malaria, siguiendo durante su estancia y durante 6 semanas después de abandonarla (v. tabla 70-4). Si la estancia ha sido prolongada, conviene añadir primaquina inmediatamente después de abandonar la región endémica.

1.7. Precauciones

No se recomienda su uso en personas epilépticas o con miastenia *gravis*, ni en pacientes con psoriasis, en quienes puede desencadenar ataques agudos. Se debe utilizar con cautela en pacientes con hepatopatías o con trastornos gastrointestinales, del SNC y hemáticos graves. Su dosis debe ajustarse en casos de insuficiencia renal. Los agentes acidificantes de orina aumentan la excreción del medicamento. No se debe administrar junto con mefloquina, ya que incrementa el riesgo de crisis convulsivas. Aumenta el riesgo de arritmias ventriculares por coadministración con amiodarona o halofantrina. Incrementa los niveles plasmáticos de digoxina y ciclosporina, aumentando el riesgo de efectos tóxicos.

La cloroquina es un fármaco generalmente seguro durante el embarazo, aunque se han demostrado casos de ototoxicidad y retinopatía. Durante el embarazo se necesita mayor dosis del fármaco, ya que su aclaramiento es mayor. La hidroxicloroquina es segura durante el embarazo.

2. Amodiaquina

Es otra 4-aminoquinolina (v. fig. 70-2) de características muy parecidas a las de la cloroquina. En algunos casos, cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina son más sensibles a la amodiaquina; no ofrece otras ventajas sobre la cloroquina. Como profármaco se convierte en desetilamodiaquina,

Tabla 70-4 Dosis de fármacos antimaláricos en adultos y niños

Fármaco	Tratamiento oral en malaria no complicada	Tratamiento parenteral en malaria grave
A. Malaria sensible a fármacos		
Cloroquina	10 mg base/kg, seguida de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h, o de 5 mg base/kg a las 12, 24 y 36 h (dosis total, 25 mg base/kg). Para *P. vivax* y *P. ovale*, añadir primaquina (0,25 mg base/kg/día) durante 14 días para cura radical	10 mg base/kg en infusión durante 8 h seguida de 15 mg base/kg en 24 h o 3,5 mg base/kg i.m. o s.c. cada 6 h (dosis total: 25 mg base/kg)
Sulfadoxina/pirimetamina	20 mg de sulfadoxina y 1 mg de pirimetamina/kg en dosis oral única (adultos: tres tabletas; una tableta = 500 mg sulfadoxina + 25 mg pirimetamina)	
B. Malaria resistente a fármacos		
Mefloquina	En pacientes con cierto grado de inmunidad, 15 mg base/kg en dosis única. En pacientes sin inmunidad o en áreas de resistencia a mefloquina, dar la segunda dosis (10 mg base/kg), 8-24 h después	
Quinina	10 mg/kg (sal) cada 8 h durante 7 días, combinada con tetraciclina (4 mg/kg, cuatro veces al día) o doxiciclina (3 mg/kg, una vez al día) durante 7 días, o clindamicina (10 mg/kg, dos veces al día durante 3-7 días)	20 mg/kg de dihidroclorhidrato en infusión i.v. durante 4 h, seguida de 10 mg/kg en 2-8 h cada 8 h, o 7 mg/kg en 30 min seguida de 10 mg/kg durante 4 h
Quinidina		10 mg base/kg en infusión durante 1 h seguida de 0,02 mg/ kg/min bajo control electrocardiográfico
Halofantrina	8 mg/kg repetidos a las 6 y 12 h. Repetir las dosis 1 semana después en pacientes sin inmunidad	
Artesunato	En combinación con un total de 25 mg/kg de mefloquina, 10-12 mg/kg en dosis divididas a lo largo de 3-5 días (p. ej., 4 mg/kg/día durante 3 días o 4 mg/kg seguidos de 1,5 mg/kg/día durante 4 días). Si se usa solo, se da la misma dosis total en 7 días (4 mg/kg seguidos de 2 mg/kg los días 2 y 3, y 1 mg/kg los días 4 a 7)	2,4 mg/kg i.v. o i.m., seguidos de 1,2 mg/kg a las 12 y 24 h; después, 1,2 mg/kg/día
Arteméter	La misma dosificación que el anterior	3,2 mg/kg i.m., seguida de 1,6 mg/kg al día

Equivalencias. Cloroquina fosfato: 250 mg = 156 mg de base. Cloroquina sulfato: 200 mg = 147 mg de base. Hidroxicloroquina: 200 mg = 155 mg de base. Primaquina fosfato: 26,3 mg = 15 mg de base.

metabolito activo. La semivida de este es muy prolongada. A las reacciones adversas de la cloroquina se añade la agranulocitosis.

Para el tratamiento de la malaria en adultos, se administra una dosis inicial de 600 mg, seguida de 400 mg a las 6, 24 y 48 h. En niños, 10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg en los mismos intervalos. Como profilaxis debe seguirse el mismo ritmo semanal descrito para la cloroquina; la dosis en adultos es de 400 mg; en niños, desde 50 mg a la semana para menores de 1 año hasta 300 mg para niños de 9-12 años. Debe añadirse primaquina si la estancia ha sido larga.

3. Primaquina

Es una 8-aminoquinolina (v. fig. 70-2) que se emplea casi exclusivamente en la cura radical de la malaria producida por las formas exoeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* (hipnozoítos) (v. tabla 70-3). También es capaz de suprimir las formas primarias hepáticas de *P. falciparum* y los gametocitos, pero, en la práctica, su valor actual se centra en la capacidad de impedir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale* o con fines preventivos después de abandonar regiones en las que estos parásitos son endémicos. Su mecanismo de acción no se conoce bien; se cree que puede ser convertida a un compuesto electrofílico que origina radicales libres que interfieren con el transporte de electrones en el parásito en la ubiquinona.

Se administra solo por vía oral, debido a que por vía parenteral causa hipotensión grave. Se absorbe muy bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 h; se distribuye ampliamente a los tejidos y se metaboliza con rapidez y casi en su totalidad; la semivida es de 3-6 h y se excreta por la orina.

Las reacciones adversas son escasas: molestias gastrointestinales, cierto grado de metahemoglobinemia sin trascendencia clínica; la iatrogenia es más grave en los pacientes cuyos hematíes muestran deficiencia en sus sistemas de óxido-reducción, particularmente la G-6-PD (v. cap. 7). No debe administrarse en embarazadas por el riesgo de hemólisis materna y fetal.

4. Mefloquina

4.1. Actividad antimalárica

Es un derivado de la serie 4-quinolino-metanol, de gran eficacia contra las formas habituales del parásito y contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a los otros fármacos (multirresistencia), porque la sensibilidad a la mefloquina es independiente de la resistencia a las 4-aminoquinolinas y los inhibidores de la dihidrofólico reductasa.

Es esquizonticida sanguíneo sin acción sobre formas hepáticas ni gametocitos. Presenta gran afinidad por las membranas de los hematíes, a cuyos fosfolípidos se fija fuertemente; por ello, actúa sobre el parásito durante la etapa de trofozoíto (intraeritrocítico) (v. tabla 70-3).

Aunque en muchos aspectos se comporta como la quinina, no es capaz de interponerse dentro de las hebras de ADN. La mefloquina se centra en los eritrocitos infectados en mayor proporción que en los no infectados, en parte debido a la existencia de los fosfolípidos del parásito, pero, sobre todo, a su fijación al complejo de ferriprotoporfirina IX (hematina) formada en el curso de la degradación de la hemoglobina generada por el plasmodio. Este complejo resulta tóxico para el parásito. La mefloquina inhibe débilmente, además, la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el 75-80%, con un $t_{máx}$ de 2-12 h, y mejora su absorción con la ingesta. Por su gran liposolubilidad, se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando un V_d de 16-25 L/kg, pero apenas atraviesa la BHE. En el plasma se une a proteínas en más del 98%. Su $t_{1/2}$ de eliminación es muy larga: 15-33 días, lo que permite su administración semanal con fines profilácticos. Es metabolizada parcialmente en el hígado y excretada por la bilis y, en escasa cantidad, por la orina.

4.3. Reacciones adversas

En general, se tolera bien; puede producir con cierta frecuencia mareo, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. En ocasiones provoca prurito, urticaria, anorexia, astenia, arritmias, insomnio, artralgias y *tinnitus*. Muy rara vez se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas y convulsiones, a lo que quizá contribuya su acción anticolinesterásica.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es eficaz para el tratamiento del paludismo no complicado por *P. falciparum*, en cuyo caso la combinación artesunato-mefloquina ha demostrado excelente eficacia, siendo tratamiento de primera línea en muchos países, incluido el nuestro. También es eficaz en la quimioprofilaxis contra la mayor parte de las cepas de *P. falciparum* y tal vez contra todos los parásitos que causan paludismo en humanos (excepto en aquellas zonas donde no hay resistencia a la cloroquina, donde se prefiere esta última). Los datos disponibles indican que la mefloquina es segura durante todo el embarazo, aunque es limitada la experiencia en el primer trimestre y se debe evitar durante ese período.

5. Halofantrina

Es un derivado fenantrénico que posee actividad esquizonticida frente a cepas de *Plasmodium* sensibles y resistentes a la cloroquina, incluidas las de *P. falciparum* pluriresistentes. Se absorbe poco y erráticamente por vía oral, pero la absorción mejora con el alimento. Tanto su $t_{1/2}$ como la de uno de sus metabolitos, la *N*-desbutilhalofantrina, oscila entre 80 y 115 h. Se distribuye por todo el organismo, presentando un V_d de 0,6 L/kg, y se excreta principalmente por las heces.

Sus reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal, prurito, vómitos, diarrea, cefalea y erupciones, si bien muchos de estos síntomas son propios de la misma malaria. El prurito aparece con menor frecuencia que con la cloroquina. Puede producir retraso de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular, que son dependientes de la concentración, por lo que no se debe administrar a pacientes con QTc alargado o que toman fármacos que lo prolongan.

Se emplea en el tratamiento de malaria por *P. falciparum*, especialmente resistente a otros antimaláricos; la dosis en el adulto es de 500 mg, en tres dosis con intervalos de 6 h (v. tabla 70-4); en niños, 8 mg/kg con la misma pauta. Puede ser conveniente un segundo curso de tratamiento 1 semana después. También es eficaz en infecciones por *P. vivax*, pero no se dispone de suficiente experiencia en infecciones por *P. ovale* y *P. malariae*.

La **lumefantrina** es otro análogo que se emplea en combinación con arteméter (v. tabla 70-3).

C. Inhibidores de la síntesis de ácido fólico

1. Pirimetamina

1.1. Actividad antimalárica y mecanismos de acción

Pertenece al grupo de las diaminopirimidinas (v. fig. 70-2), que se caracteriza por inhibir con gran selectividad la dihidrofólico reductasa (DFR) de microorganismos e impedir, de este modo, la síntesis de ácido tetrahidrofólico, cuya importancia biológica se refleja en el capítulo 46. A este grupo pertenece la trimetoprima, pero la pirimetamina muestra mayor selectividad inhibidora frente a la DFR de plasmodios, mientras que la trimetoprima la muestra frente a la de bacterias, por lo que la pirimetamina es útil como antipalúdico y la trimetoprima como bacteriostático (v. cap. 65). Afortunadamente, ambos fármacos muestran escasa afinidad por la DFR de células humanas.

La síntesis de tetrahidrofolatos puede ser inhibida en otra etapa: la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA) a la molécula de pteridina.

Como se describe en el capítulo 68, las sulfamidas y las sulfonas actúan sobre este proceso en competencia con el PABA. La inhibición simultánea en dos etapas de la síntesis de tetrahidrofolato produce un efecto sinérgico, multiplicándose la actividad inhibidora sobre el crecimiento de los microorganismos. Esta es la base de la asociación de pirimetamina con la sulfamida sulfadoxina, y de la trimetoprima con el sulfametoxazol. La asociación, además de incrementar la actividad antiinfecciosa, presenta otra ventaja importante: retrasar la aparición de resistencias.

La pirimetamina sola se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de la malaria producida por especies sensibles de *Plasmodium*, pero, como los parásitos desarrollan con facilidad resistencia a los inhibidores de la DFR, el fármaco se emplea principalmente en asociación con sulfamidas para la supresión y profilaxis de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (v. tabla 70-3). Así, en el tratamiento de un ataque agudo de malaria provocado por un organismo resistente a cloroquina, la pauta de elección es la combinación de pirimetamina, una sulfamida (sulfadoxina o sulfadiazina) y quinina (v. tabla 70-4).

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, aunque lentamente. Difunde a los tejidos, se acumula en el riñón, hígado, pulmón y bazo, y pasa a la leche materna; su $t_{1/2}$ es de unos 4 días, manteniéndose concentraciones terapéuticas en sangre durante 2 semanas después de suspendida la medicación. Se metaboliza parcialmente.

1.3. Reacciones adversas

En dosis pequeñas recomendadas para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, la toxicidad es escasa; por su inhibición de la síntesis del ácido fólico, puede afectar la división celular en los órganos de mayor proliferación, como es la médula ósea. Si aparecieran anomalías hematológicas, se debe suspender la aplicación y administrar leucovorina, 3-9 mg por vía intramuscular o 10 mg por vía oral cada día hasta la recuperación.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina, en combinación con sulfadiazina y quinina (pautas en la tabla 70-4). Para la prevención de malaria en regiones con alto riesgo de *Plasmodium* resistente a cloroquina, se usa la combinación pirimetamina con sulfadoxina según las pautas indicadas en la tabla 70-4. Se ha demostrado también la eficacia preventiva de esta combinación en la infancia en aplicaciones intermitentes cada varios meses.

Para la toxoplasmosis, véase el apartado I, H.

2. Proguanilo (cloroguanida)

Es una biguanida que se convierte en un metabolito, el cicloguanilo, de estructura cíclica triazínica, al que se adjudica la actividad inhibidora sobre la timidilato sintetasa y dihidrofólico reductasa del plasmodio. Además, el proguanilo potencia la acción de la **atovacuona** (v. apartado I, G, 1) sobre la cadena oxidativa del transporte de electrones en la mitocondria.

Se absorbe bien, pero lentamente, por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 20 h. En los hematíes alcanza concentraciones dos o tres veces superiores a las plasmáticas.

Se tolera muy bien, pero en dosis de 1 g o más puede producir náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y hematuria.

Posee actividad profiláctica causal y supresora en malaria *falciparum* inducida por esporozoítos, controla los ataques agudos y, por lo general, erradica la infección. Suprime también los ataques agudos de *P. vivax*, pero no afecta la etapa tisular latente, por lo que pueden reaparecer las formas eritrocíticas. No destruye los gametos (v. tabla 70-3). En consecuencia, el proguanilo es eficaz y bien tolerado por vía oral en pacientes con ataques agudos de malaria producidos por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina y otros fármacos; con frecuencia se administra en asociación con atovacuona, a razón de 1.000 mg de atovacuona y 400 mg de cloroguanida una vez al día por vía oral.

D. Quinina y derivados

La **quinina** es un alcaloide que se obtiene de la planta cincona, cultivada originariamente en Sudamérica. De ella se obtienen otros alcaloides, como la **quinidina**, isómero óptico de la quinina (v. cap. 38), la **cinconidina** y la **cinconina**. En su estructura destaca el anillo de quinolina (v. fig. 70-2), origen de los nuevos productos antimaláricos de síntesis, antes descritos. Tanto la quinina como la quinidina tienen acciones antimaláricas, si bien la quinina ha constituido la base de la terapéutica antimalárica durante muchísimos años.

1. Actividad antimalárica

La quinina posee una actividad esencialmente esquizonticida sobre todas las especies de *Plasmodium* y gametocida sobre *P. vivax* y *P. malariae* (v. tabla 70-3). En la actualidad, su empleo queda superado en gran parte por la cloroquina, que es mucho menos tóxica, pero la quinina y la quinidina están indicadas particularmente en las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, en combinación con pirimetamina-sulfadiazina, o bien en los casos graves de malaria que requieren la vía parenteral. De ningún modo sirven como profilácticos.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral y se distribuye en los tejidos; atraviesa con dificultad la BHE, pero pasa bien la placentaria. Se metaboliza principalmente en el hígado, siendo su semivida de 5 a 16 h. Por la orina se elimina de forma activa en pequeña cantidad, pero aumenta al acidificar la orina. En casos de grave afectación hepática, el aclaramiento hepático disminuye y se producen modificaciones en el volumen de distribución.

3. Reacciones adversas

Las dosis que habitualmente se utilizan como antimaláricas suelen ocasionar un ligero o moderado *cinconismo*, que se caracteriza por acúfenos (a partir de 5 mg/L), cefalea, reducción de la agudeza auditiva, vértigo, borrosidad de la visión, náuseas y diarrea. Los síntomas adquieren gravedad con concentraciones superiores a 10 mg/L, pudiendo ocasionar intensos vómitos (de origen periférico y central) y profundas alteraciones de la visión y la audición. En ocasiones aparecen reacciones alérgicas (asma, prurito, urticaria y erupciones dérmicas) y hematológicas en forma de hemólisis, púrpura trombocitopénica, agranulocitosis o hipoprotrombinemia.

También puede provocar hipoglucemia debida a la liberación de insulina y a la incapacidad del hígado para causar la gluconeogénesis. Dosis altas pueden provocar aborto por su acción oxitócica.

Hay personas con una particular sensibilidad a la quinina, de manera que una sola dosis puede precipitar un cuadro tóxico. Se debe suspender su uso si aparecen signos de cinconismo grave, hemólisis o hipersensibilidad. Se debe evitar su uso en pacientes con problemas visuales o auditivos subyacentes, y con precaución en pacientes con patologías cardíacas. Su uso está contraindicado en pacientes con miastenia *gravis* y no se debe administrar concomitantemente con mefloquina, ni en pacientes que la hayan recibido recientemente. Aumenta las concentraciones de warfarina y digoxina. Intensifica el efecto de bloqueadores neuromusculares y antagoniza la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Su absorción se reduce con el uso de antiácidos que contienen aluminio.

4. Aplicaciones terapéuticas

En la malaria resistente a la cloroquina (v. tabla 70-4), junto con pirimetamina y sulfadiazina. En ocasiones se asocia la quinina con tetraciclinas.

E. Artemisinina y derivados

1. Origen y propiedades químicas

La artemisinina es un producto extraído de la planta *Artemisia annua L.*, usada durante siglos en la medicina tradicional china para el tratamiento de las enfermedades febriles. Posee una gran actividad antimalárica. Es un sesquiterpeno (v. fig. 70-2) con estructura tetracíclica que contiene un anillo trioxánico y una lactona; el trioxano posee un puente peróxido que contiene la parte activa de la molécula. La reducción de la lactona en lactol produce el derivado **dihidroartemisinina**, también activo. Otros derivados, aún más activos, son el hemisuccinato sódico o **artesunato,** que es hidrosoluble, el éter metílico o **arteméter,** que es liposoluble, y el éter etílico o **arteéter.** Los dos primeros compuestos se transforman también en el organismo en dihidroartemisinina.

2. Mecanismo de acción y actividad antimalárica

Su actividad antimalárica se debe a la rotura del puente de peróxido, provocada por Fe, y a la consiguiente producción de radicales libres orgánicos. La artemisinina interactúa con el hemo de los parásitos, actuando el Fe del hemo como catalizador. Los radicales libres se fijan después a las proteínas de membrana y se producen radicales alquilo que terminan por destruir el parásito.

La artemisinina y sus derivados son los antimaláricos de más rápida acción. Tanto *in vitro* como *in vivo* actúan contra las diversas formas de *Plasmodium*, y muy especialmente frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina, mefloquina o fármacos múltiples, siendo el arteméter y la dihidroartemisinina más activos que el producto original. Tanto en la malaria grave como en la no complicada consiguen alivio rápido de la fiebre y una pronta limpieza de los parásitos. Tienen también alguna actividad gametocida, pero no frente a esporozoítos (v. tabla 70-3). La capacidad de matar con rapidez los parásitos puede explicar su capacidad para impedir el desarrollo de los gametocitos. Pueden aparecer resistencias.

El uso sistemático de estos productos ha contribuido a reducir drásticamente la incidencia de malaria en el sudeste asiático (Tailandia y Vietnam).

3. Características farmacocinéticas

La artemisinina se absorbe de forma incompleta por vía oral, con una biodisponibilidad del 32%. Atraviesa la BHE y la barrera placentaria. Se metaboliza casi en su totalidad en dihidroartemisinina, activa, y otros cuatro metabolitos inactivos. Es eliminada con rapidez, mostrando una semivida de eliminación de 2-4 h. Por vía rectal son más lentas la absorción y la eliminación.

Como ya se ha explicado, tanto el artesunato como el arteméter originan por metabolismo la dihidroartemisinina. La semivida de estos dos productos es corta, pero la del metabolito es más larga cuando aparece como producto derivado que cuando se emplea sola. El arteméter tiene una semivida muy prolongada (20-70 h).

4. Reacciones adversas

En conjunto, la toxicidad de todos estos componentes es inferior a la de la cloroquina y, a veces, resulta difícil diferenciarla de los síntomas de la propia malaria. A dosis altas se aprecia una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. No se han observado malformaciones congénitas en los hijos de madres que tomaron los productos durante el embarazo. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que niños con malaria cerebral que recibieron arteméter presentaron mayor número de convulsiones y tardaron más en recuperarse del coma que otro que recibió quinina.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se recomienda en las distintas formas de malaria, incluida la multirresistente y las formas graves. En caso de monoterapia, el curso debe ser de 5 días como mínimo, pero se recomienda su uso en diversas combinaciones. En la tabla 70-4 se exponen las dosis en combinación con mefloquina.

Algunas de las combinaciones a base de artemisininas son: artesunato-pirimetamina-sulfadoxina, artesunato-mefloquina, arteméter-lumefantrina y dihidroartemisinina-piperaquina. No deben utilizarse en profilaxis, dada su semivida breve, por su poca confiabilidad terapéutica cuando se utilizan solos y porque se desconoce su inocuidad en personas sanas.

Las combinaciones con otros fármacos mejoran la eficacia, evitan la aparición de resistencia y ayuda a contrarrestar el desarrollo de recaídas con el uso de artemisininas solas, cuya tasa es alta debido a sus vidas medias cortas. La OMS recomienda el uso de las combinaciones durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. En caso de paludismo grave o complicado, puede utilizarse artesunato en el primer trimestre de embarazo.

F. Antibióticos

Diversos antibióticos tienen actividad antipalúdica moderada. Algunos, que son inhibidores de la síntesis de proteínas en bacterias, actúan sobre *Plasmodium* inhibiendo la síntesis proteica. No deben utilizarse como monoterapia, porque su acción es mucho más lenta que la de los antipalúdicos estándar. La tetraciclina y doxiciclina son esquizonticidas sanguíneos activos contra todas las especies que causan patología en humanos. No tienen actividad sobre formas hepáticas.

La **doxiciclina** se utiliza en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* con quinina, lo que permite un ciclo de tratamiento más breve y mejor tolerado. La doxiciclina también se ha convertido en un fármaco quimioprofiláctico estándar en áreas con resistencia documentada a cloroquina y mefloquina. La **clindamicina** es esquizonticida sanguíneo de acción lenta y se puede utilizar en pacientes en quienes no se recomienda el uso de doxiciclina, como en niños y mujeres embarazadas. Las **sulfonamidas** también poseen actividad antipalúdica: son esquizonticidas sanguíneos de acción lenta. Se usan junto con la pirimetamina (antifolato), y a menudo combinadas con quinina, para combatir el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina en algunas zonas de África. Sin embargo, dicha combinación (pirimetamina + sulfadoxina) se ha tornado ineficaz en muchas regiones del mundo por la alta tasa de resistencia; asimismo, su uso como quimioprofiláctico no se recomienda por los efectos tóxicos, posiblemente graves, de las sulfonamidas cuando se utilizan por tiempo prolongado.

III. Infecciones por helmintos

Los helmintos que infectan a la especie humana se dividen en dos *phyla: a)* nematelmintos, que incluyen la clase *Nematoda* o gusanos cilíndricos, no segmentados y con sexos separados, y *b)* platelmintos, gusanos planos, segmentados o no; a su vez, estos se dividen en dos clases: *Cestodes,* segmentados y hermafroditas, y *Trematodes,* no segmentados, hermafroditas o bisexuados.

A. Infecciones por nematodos

1. Clasificación

Este *phylum* se divide en dos grandes clases según que los gusanos posean quimiorreceptores caudales o fásmides: *Phasmidia* y *Aphasmidia.* Desde el punto de vista clínico-terapéutico, resulta más práctico dividirlo, atendiendo a la localización de su parasitismo, en dos grupos: *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en la sangre y los tejidos.

En la tabla 70-5 se indican las principales infecciones producidas por los nematodos y se señalan los fármacos utilizables en cada una de ellas.

Tabla 70-5 Infecciones producidas por nematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
a) Lombrices humanas		
Ascaris lumbricoides	Mebendazol o albendazol	Piperazina o pirantel
Enterobius vermicularis (oxiuro)	Mebendazol o albendazol	Pirantel o piperazina
Trichuris trichiura	Mebendazol o albendazol	
b) Uncinariasis		
Ancylostoma duodenale	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
Necator americanus	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
c) Estrongiloidiasis (diarrea de Cochinchina)		
Strongyloides stercoralis	Tiabendazol	Cambendazol, ivermectina o albendazol
De localización tisular		
a) Larva migratoria cutánea		
Ancylostoma braziliense	Tiabendazol	
b) Larva migratoria visceral		
Toxocara canis y *T. cati*	Mebendazol o tiabendazol + corticoides	Dietilcarbamazina o ivermectina
c) Triquinosis		
Trichinella spiralis	Tiabendazol + corticoides	Mebendazol o pirantel
	Mebendazol	
d) Filariasis		
Onchocerca volvulus	Ivermectina	Dietilcarbamazina o mebendazol
Filariasis linfática		
Wuchereria bancrofti y *W. malayi*	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Otras filariasis		
Dipetalonema perstans	Mebendazol o ivermectina	
Mansonella ozzardi	Ivermectina	
Loa loa	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Dracunculus medinensis	Metronidazol	Tiabendazol o mebendazol

2. Benzimidazoles

Son antihelmínticos de amplio espectro que poseen un anillo bicíclico en donde el benzeno se fusiona a la posición 4 y 5 del imidazol (fig. 70-3). En general son poco hidrosolubles y, por ello, se absorben irregularmente en el tracto gastrointestinal; de ahí que sirvan, sobre todo, para las infecciones helmínticas intestinales, y limitan su eficacia contra gusanos no intestinales.

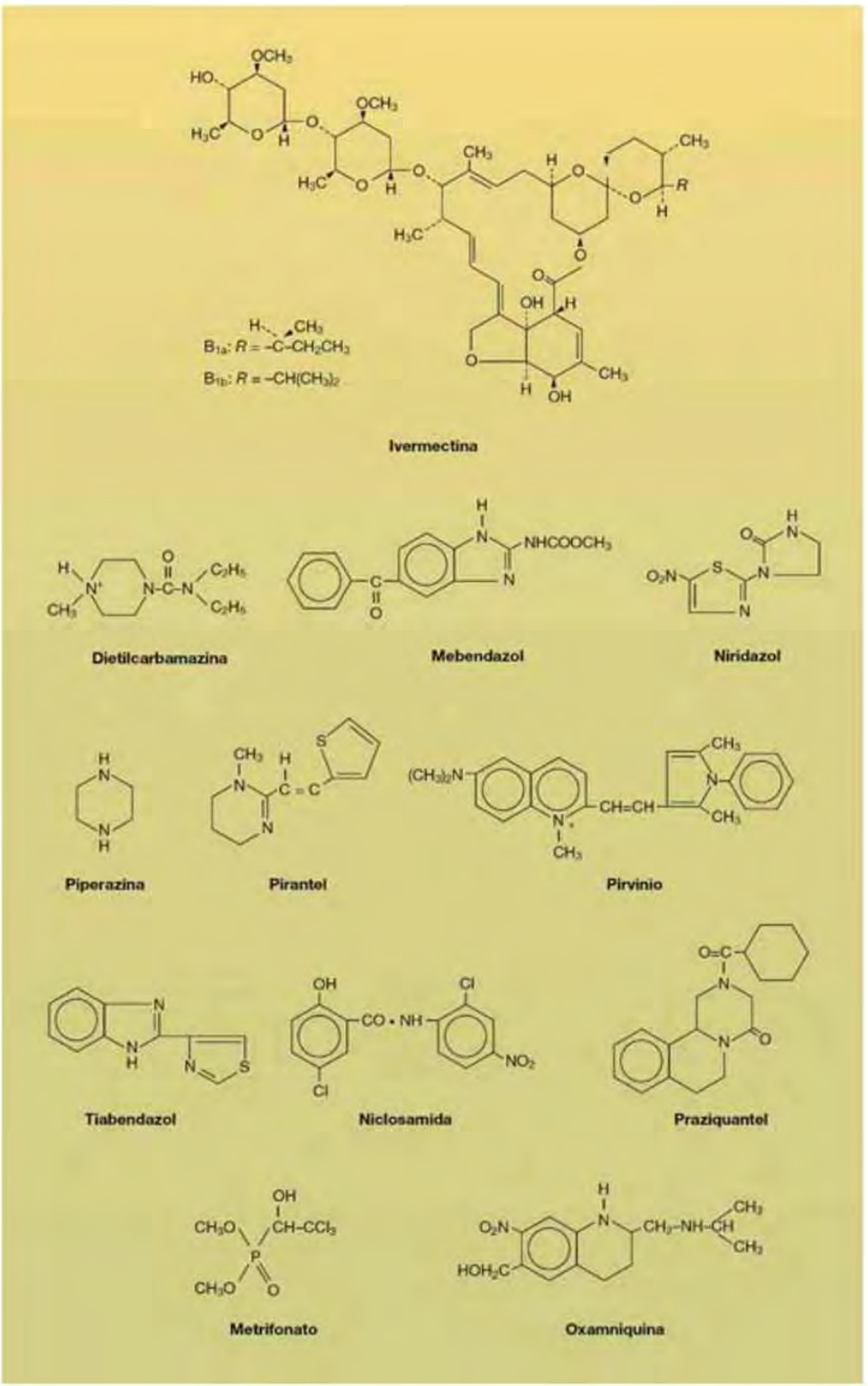
Aunque alteran diversas reacciones bioquímicas del gusano, incluida la captación de glucosa, su acción principal se ejerce mediante una interacción con la tubulina, proteína del citoesqueleto, inhibiendo, de ese modo, la formación de microtúbulos. Así provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos. Su selectividad de acción se basa en la especial afinidad por la tubulina del parásito frente a la de las células mamíferas; por ello, muestran, en general, poca toxicidad.

Los benzimidazoles más utilizados en las diversas infecciones helmínticas son el mebendazol y el albendazol; en menor grado, por su menor eficacia o su mayor toxicidad, el tiabendazol, el flubendazol y el triclabendazol.

2.1. Mebendazol

Es un antihelmíntico de amplio espectro (v. fig. 70-3), de elección en infecciones por *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus;* puede ser un tratamiento alternativo a dosis altas en infecciones por *Toxocara, Trichinella spiralis, O. volvulus* y en el cestodo *Echinococcus granulosus* (v. más adelante). En la tricuriasis y la uncinariasis se alcanzan curaciones hasta del 95% con dosis repetidas; en la enterobiasis, una dosis única llega a producir curación en el 90-100% de los casos; en las ascariasis intensas, el mebendazol puede provocar

Figura 70-3 Estructura química de los fármacos antihelmínticos.



migración de los gusanos hacia la boca, por lo que se prefiere el pirantel, que, además, exige solo una dosis. Debido a este espectro, resulta particularmente útil en infecciones mixtas.

Se absorbe muy escasamente en el tracto gastrointestinal y además sufre una intensa eliminación de primer paso en el hígado (80%); la absorción aumenta con la comida. Tras la administración

crónica, las concentraciones plasmáticas aumentan; el mebendazol absorbido se une intensamente a proteínas (95%), se metaboliza parcialmente en el hígado y es excretado, tanto en forma activa como metabolizada, por la orina. La $t_{1/2}$ plasmática es de 1,5-5,5 h, y aumenta en caso de insuficiencia hepática.

Las reacciones adversas son escasas y de poca intensidad; a veces produce molestias gastrointestinales, picor, erupción dérmica y fiebre. Con dosis altas, como las utilizadas en la triquinosis y el quiste hidatídico, puede provocar neutropenia reversible, alopecia, reacciones alérgicas y aumento de las enzimas hepáticas. Facilita la secreción de insulina, por lo que potencia la hipoglucemia causada por insulina e hipoglucemiantes orales. Produce teratogenia en ratas, pero no en otras especies animales; se recomienda limitar su uso en embarazadas durante el primer trimestre, pero no se han comprobado efectos teratógenos en mayor proporción que en el resto de la población.

En la uncinariasis, la ascariasis y la tricuriasis suele bastar una tanda de 100 mg, mañana y tarde, durante 3 días seguidos, tanto para adultos como para niños; en las enterobiasis (oxiuros) basta incluso una sola dosis. Si no se alcanza la curación con esta terapéutica inicial, se debe repetir una segunda tanda 2 semanas después.

En las triquinosis, 200-400 mg, 3 veces al día durante 3 días; después 400-500 mg, 3 veces al día durante 10 días.

En el quiste hidatídico se requieren concentraciones tisulares altas, por lo que es preferible restringirlo a los casos graves. La dosis es de 40-50 mg/kg/día repartidos en cuatro tomas diarias durante 3-9 meses, con el fin de reducir el tamaño del quiste; después de la operación, y si ha habido esparcimiento de quistes, se puede dar la misma dosis durante 3 semanas. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis hasta 200 mg/kg/día, con el fin de alcanzar concentraciones de 80 ng/mL.

Tabla 70-6 Infecciones producidas por cestodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
Taenia saginata	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Taenia solium	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Diphyllobothrium latum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
Hymenolepis nana	Praziquantel	Niclosamida o paromomicina
Dipylidium caninum	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
De localización tisular		
Cysticercus cellulosae	Praziquantel o mebendazol	Albendazol
Echinococcus granulosus	Cirugía	Albendazol
Echinococcus multilocularis		Albendazol

2.2. Albendazol

Es un congénere del mebendazol, que, como él, posee actividad nematocida y cestocida. Aunque también se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y su actividad antihelmíntica es ejercida principalmente en dicho tracto, llega a alcanzar concentraciones plasmáticas 15-50 veces superiores a las del mebendazol y, por consiguiente, en el líquido quístico de una hidátide, por lo que puede ejercer mayor acción letal en la hidatidosis.

Se metaboliza con rapidez en el hígado y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, mantiene actividad antihelmíntica.

En las dosis utilizadas en las infecciones por nematodos, sus reacciones adversas son muy escasas, en su mayoría gastrointestinales. Con dosis múltiples y tratamientos prolongados puede causar trastorno hepático, leucopenia y alopecia. Es teratógeno en animales, por lo que es mejor evitarlo durante el primer trimestre del embarazo.

En dosis única de 400 mg es eficaz frente a *A. lumbricoides*. En dosis única, parece que consigue mayores tasas de curación que dosis únicas de mebendazol en infecciones por lombrices y tricuriasis, si bien se puede repetir durante 3 días en infecciones graves. En la estrongiloidiosis no complicada, 300 mg dos veces al día durante 3 días. En dosis múltiples y tratamientos más prolongados, es también eficaz en estrongiloidiasis, capilariasis intestinal, teniasis, cisticercosis, hidatidosis quística y alveolar, larva migratoria cutánea y visceral, clonorquiasis y triquinosis (tabla 70-6; v. tabla 70-5); por ejemplo, en las equinococosis se emplea la dosis de 400 mg, dos veces al día durante 28 días, repitiendo la tanda si es necesario.

2.3. Tiabendazol

Es otro benzimidazol (v. fig. 70-3) de gran potencia y selectividad frente a varios helmintos. Es de elección en infecciones por *Strongyloides stercoralis*, en las que se alcanzan curaciones del 100%; es también de elección, por vía oral y tópica, en la larva *migrans* cutánea producida por *Ancylostoma braziliense*, y por vía oral en la larva migratoria visceral ocasionada por *Toxocara canis* y *T. cati*. Finalmente, es útil frente a larvas en desarrollo y migratorias de *Trichinella spiralis*, así como en las hembras adultas; en cambio, es ineficaz frente a los quistes. Aunque hay otros fármacos mucho más seguros, el tiabendazol es útil en las infecciones por *Ascaris*, *Enterobius* y en uncinariasis. Inhibe la enzima fumarato reductasa, que es específica de las mitocondrias de algunos helmintos. En el caso de *Strongyloides*, puede inhibir el ensamblaje de microtúbulos, impidiendo así la liberación de acetilcolina, y provocando el desalojo de los gusanos.

Se absorbe muy bien y con rapidez en el tubo digestivo (90%), con un $t_{máx}$ de 1 h. Es metabolizado casi en su totalidad por hidroxilación y ulterior conjugación con glucuronato y sulfato, siendo excretados los metabolitos por la orina en 24 h. Su $t_{1/2}$ es de 1,2 h.

Las reacciones adversas son relativamente numerosas y molestas. Las más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, mareo y somnolencia; otras menos comunes son diarrea, fiebre, dolor epigástrico, escalofríos, enrojecimiento de la piel, angioedema, prurito, letargia, erupciones y cefaleas. Pueden aparecer zumbidos de oídos, congestión conjuntival, borrosidad de la visión, síncope, reacciones anafilácticas, hormigueo, leucopenia, linfoadenopatías, enuresis, hiperglucemia, disfunción hepática, xantopsia, cristaluria y hematuria. Se han descrito casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

En las estrongiloidiasis, 25 mg/kg 2 veces al día (máximo 3 g/día) durante 2 días. En las infecciones diseminadas (síndrome de hiperinfección), que afectan sobre todo a enfermos inmunodeprimidos, debe mantenerse el tratamiento durante 5 días por lo menos.

En la larva migratoria cutánea se administra en aplicación tópica, a menos que las lesiones estén muy diseminadas, en cuyo caso se da por vía oral en la dosis antes prescrita, durante 2-5 días. La misma dosis sirve para la larva migratoria visceral y para la triquinosis; es frecuente en estos casos tener que recurrir a los corticoesteroides para mitigar las reacciones.

Su eficacia en el tratamiento de las diversas formas de lombrices permite utilizarlo en infecciones múltiples.

3. Dietilcarbamazina

Muestra especial actividad por las filariasis (v. fig. 70-3); destruye las microfilarias de *Wuchereria bancrofti* y *W. malayi, Loa loa, Dipetalonema perstans* y *Onchocerca volvulus.* A grandes dosis, administradas durante períodos prolongados, mata también las formas adultas, excepto en el caso de *O. volvulus,* que debe ser tratado con ivermectina o mediante intervención quirúrgica. Provoca parálisis e inmovilización de las microfilarias, favoreciendo su desplazamiento del sitio de fijación; además, modifica sus membranas, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis por parte del sistema de monocitos tisulares.

El metabolismo es del 50% y el resto se excreta por el riñón, por lo que su excreción disminuye en caso de insuficiencia renal. Se absorbe muy bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 h y una $t_{1/2}$ plasmática de 8-12 h. Se metaboliza con rapidez en el 70% como mínimo, eliminándose los metabolitos por la orina.

Las reacciones adversas son de dos tipos: las debidas directamente al fármaco, que son frecuentes, pero leves, y las secundarias a la destrucción de las filarias y liberación de sus productos. Entre las primeras se incluyen malestar, cefalea, dolor articular, anorexia y náuseas. Entre las segundas destacan las debidas al tratamiento de *O. volvulus* y *Loa loa.* En la oncocercosis, a las 16 h de iniciado el tratamiento aparecen erupciones, intenso picor, linfangitis y adenitis, hiperpirexia y taquicardia; estos síntomas ceden en 3-7 días, a partir de los cuales se puede aumentar la dosis. Pueden aparecer complicaciones oculares: queratitis *punctata,* uveítis, atrofia pigmentaria de la retina y coriorretinitis. En *Loa loa,* los síntomas suelen ser más moderados, aunque a veces surge una encefalopatía alérgica. Estas reacciones pueden ser controladas con corticoides, al menos parcialmente. No es teratógena, pero puede facilitar el aborto, por lo que no debe ser utilizada en el embarazo salvo fuerza mayor.

Para evitar o reducir la aparición de reacciones alérgicas, en especial en las formas oculares de la oncocercosis, conviene empezar con dosis pequeñas, aumentándolas gradualmente, y asociar, si es necesario, antihistamínicos y corticoides (p. ej., dexametasona, 2-4 mg, 2 veces al día).

En las infecciones producidas por *W. bancrofti, W. malayi, Loa loa, B. timori* y *D. perstans,* en adultos, 50 mg el primer día, 50 mg 3 veces el segundo, 100 mg tres veces el tercero, y 2 mg/kg tres veces al día en los días 4-21; en niños, se empieza con la mitad de la dosis hasta llegar a los 2 mg/kg en los días 4 a 21.

En las oncocercosis por *O. volvulus,* el fármaco de elección es la ivermectina; si hay que dar dietilcarbamazina, la dosis en adultos es 25 mg/día los primeros 3 días, 50 mg/día los 5 siguientes, 100 mg/día los 3 siguientes y 150 mg/día durante 2-3 semanas; en niños, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg en los períodos antes indicados, y 2 mg/kg durante 2-3 semanas. En cuanto a la dosis de la suramina en las infecciones por filarias adultas hembras de *O. volvulus,* véase sección I, J, 2.

4. Ivermectina

La ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B_{1a} y B_{1b}, que son lactonas monocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis* (v. fig. 70-3). Como fármaco antifilárico, se ha empleado ampliamente en medicina veterinaria, y en la actualidad es reconocida su eficacia en la filariasis humana.

Es microfilaricida frente a *O. volvulus,* siendo de elección en las infecciones dérmicas y oculares, ya que una sola dosis es tan eficaz o más que la complicada dosificación de la dietilcarbamazina, que, además, es más tóxica. Muestra también eficacia en la filariasis linfática y frente a *Strongyloides stercoralis.* Tiene también poderosa actividad microfilaricida frente a *W. bancrofti, B. malayi, L. loa* y *Mansonella ozzardi,* si bien no llega a matar las formas adultas. Es eficaz igualmente frente a *S. stercolaris,* incluso en pacientes inmunodeficientes, en la larva migratoria cutánea, en *A. lumbricoides* y, en menor grado, en *T. trichiura* y *E. vermicularis.*

Provoca un incremento de la entrada de iones cargados negativamente, sobre todo Cl^-, que producen hiperpolarización y parálisis muscular del parásito, quien finalmente muere. Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 h. Es metabolizada ampliamente y su $t_{1/2}$ es de unas 12 h; apenas es excretada por la orina. Pasa a la leche materna.

Puede provocar hipotensión ortostática, que se ha relacionado con el número de microfilarias eliminadas. Puede producir prurito, edema, cefaleas, linfoadenopatías, artralgias y mialgias, efectos que también pueden considerarse reacciones alérgicas a las filarias destruidas. Todas estas reacciones son menos graves que las producidas por dietilcarbamazina.

La indicación principal es la oncocercosis ocular y dérmica; se administra en dosis única por vía oral, 150 μg/kg, repitiendo el tratamiento al cabo de 1 año. En la actualidad se está utilizando en los programas de quimioterapia masiva en las zonas endémicas.

5. Niridazol

Es un nitrotiazol (v. fig. 70-3), con un espectro amplio que abarca protozoos (amebas), helmintos (nematodos: *Dracunculus medinensis;* trematodos: *Schistosoma japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) y bacterias anaerobias. Es de elección en el tratamiento de las dirofilariasis producidas por *D. medinensis* (v. tabla 70-5), y moderadamente eficaz en las esquistosomiasis causadas por los gérmenes antes citados.

La acción antiparasitaria exige la reducción enzimática previa del grupo nitro por parte del microorganismo. Sin embargo, se piensa que parte de su acción beneficiosa en las parasitosis se debe a la formación de un metabolito capaz de reducir la inflamación secundaria de la piel y de suprimir las reacciones inmunológicas mediadas por células.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma completa, pero muy lenta ($t_{máx}$ de 6 h), y está sometido a intenso fenómeno de primer paso; por ello, su concentración plasmática es baja y la de sus metabolitos es alta. Alcanza mayor concentración en la vena porta, que es donde se acantonan *Schistosomas* sensibles al fármaco. Los metabolitos se eliminan lentamente por la orina, a la que confieren un color oscuro.

Las reacciones adversas son menos frecuentes en niños que en adultos. Produce molestias gastrointestinales inespecíficas, pero su toxicidad peculiar es neurológica: insomnio, ansiedad, confusión, agitación, alucinaciones y convulsiones. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática. Puede alterar la onda T del ECG. En enfermos con deficiencia de G-6-PD, produce hemólisis. Debe tenerse especial cuidado en pacientes hepáticos, epilépticos y neuropsiquiátricos. La posibilidad de que sea teratógeno y carcinógeno está todavía en estudio.

Se da en las dirofilariasis por *D. medinensis* y en las esquistosomiasis en dosis de 25 mg/kg/día (máximo de 1,5 g) divididos en dos dosis, durante 5-10 días.

6. Pirantel-pamoato

Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Ascaris* y *Enterobius,* en las que consigue curaciones del 90-100% con una sola dosis (v. fig. 70-3); también es muy útil en las *uncinariasis,* en las que obtiene curaciones en el 50-90% de *N. americanus* y en más del 90% de *A. duodenale.* Un análogo, el **oxantel,** es eficaz frente a *T. trichiura.* Su acción es opuesta a la de la pirenzepina. Ejerce acción nicotínica que se manifiesta en despolarización mantenida y parálisis espástica de los gusanos, que son eliminados del intestino por peristaltismo. Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal; solo el 15% se elimina por la orina de forma activa y metabolizada. Puede ocasionar algunas molestias digestivas, anorexia, mareos, náuseas y alguna erupción. Puede producir aumento de transaminasas.

En la ascariasis y la enterobiasis se administra una dosis única de 11 mg/kg (máximo: 1 g) para niños y adultos. En las uncinariasis, la misma dosis durante 3 días. Si es preciso, se puede repetir el tratamiento 1 mes después.

B. Infecciones por cestodos

1. Clasificación

Desde el punto de vista clínico-terapéutico, es útil dividir a los cestodos según la localización de la lesión en dos grupos (v. tabla 70-6): *a)* intestinales, que viven en el intestino, y *b)* tisulares, que se encuentran en la sangre y los tejidos.

2. Niclosamida

Es de elección en las cestodiasis de localización intestinal producidas por *Taenia saginata* y *T. solium, Diphyllobothrium latum* y *Dipylidium caninum;* aunque también es muy eficaz frente a *Hymenolepis nana,* ocupa un segundo lugar, porque el praziquantel requiere una sola dosis (v. fig. 70-3 y tabla 70-6). Inhibe la fosforilación anaerobia del ADP que se lleva a cabo en las mitocondrias de los cestodos, un proceso que produce energía y depende de la capacidad de fijar CO_2. De esta forma, bloquea el metabolismo energético de los cestodos intestinales

No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que no es activo frente a las larvas de los cestodos y se elimina por las heces. Muy rara vez produce alguna molestia gastrointestinal.

Se utiliza en todas las infecciones por cestodos de localización intestinal; no es necesario utilizar un laxante, con excepción de las infecciones por *T. solium,* para evitar que la siguiente liberación de huevos pueda originar una cisticercosis. Para todos los casos, excepto *H. nana,* basta una sola dosis de 2 g en los adultos, 1,5 g para niños de más de 34 kg, y 1 g para niños de 11 a 34 kg. En las infecciones por *H. nana* se administra durante 5 días seguidos.

3. Praziquantel

Es una pirazinoisoquinolina (v. fig. 70-3) que posee un espectro muy amplio, tanto frente a cestodos como trematodos (v. más adelante). Entre los primeros, es activo frente a *T. solium, T. saginata, D. latum, H. nana* y *D. caninum,* así como en la cisticercosis producida tras la migración de *T. solium.* Entre los trematodos, actúa contra todos los *Schistosomas, Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Fasciola hepatica, Paragonimus westermani, Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokoganrai.*

En su mecanismo de acción destaca su especificidad por actuar contra los gusanos; aumenta la permeabilidad de membranas de las células helmínticas para el paso de iones monovalentes y bivalentes, destacando el calcio entre estos últimos. Sin embargo, esta acción no basta para explicar los complejos efectos sobre los helmintos. A concentraciones pequeñas aumenta la actividad muscular, que termina en contracción y parálisis espástica; con ello, el gusano pierde su capacidad de agarrarse a las paredes del intestino o de los vasos. A concentraciones mayores, el praziquantel provoca modificaciones en los tegumentos del gusano, en forma de vacuolización y vesiculación, que terminan por permitir la fagocitosis del gusano.

Aunque se absorbe por vía oral en el 80%, sufre un intenso fenómeno de primer paso por hidroxilación hepática; el $t_{máx}$ es de 1 h y la semivida plasmática de 0,8-1,5 h. Se desconoce la actividad antihelmíntica de sus metabolitos, cuya semivida es de 4-5 h, siendo eliminados por la orina. Pasa en el 10-20% la barrera hematoencefálica y pasa también a la leche, donde la concentración llega a ser el 25% de la plasmática.

Las reacciones adversas suelen guardar relación con la dosis. Pueden aparecer cierto malestar, cefalea, mareo y molestias digestivas, en general ligeras. Con menor frecuencia produce cansancio, diarrea, urticaria, prurito, sudor, erupción y ligero aumento de transaminasas, que es reversible. Dada su similitud estructural con los ansiolíticos, aparece somnolencia con cierta frecuencia.

Los enfermos con neurocisticercosis presentan un síndrome caracterizado por cefalea, hipertermia, hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis, como reacción local inflamatoria frente a los organismos muertos.

En las teniasis y las difilobotriasis, se emplean 10-20 mg/kg en una sola toma; en la himenolepiasis, 15-25 mg/kg en una toma. En la cisticercosis, 50 mg/kg/día divididos en tres dosis durante 14 días; si hay complicación neurológica, conviene asociar corticoides (prednisona, 30-40 mg/día). Puede ser necesario repetir otra tanda entre los 3 y los 6 meses.

En las esquistosomiasis o bilharziasis se emplean 40 mg/kg en una sola dosis en el caso de *S. haematobium* y *S. mansoni,* y 40-60 mg/kg divididos en tres dosis para *S. japonicum* y *S. mekongi.* En las fascioliasis y fasciolopsiasis, 75 mg/kg divididos en tres dosis durante un solo día; en la paragonimiasis, la misma dosis durante 1-2 días; en la clonorquiasis y la opistorquiasis, la misma dosis durante 1-3 días, pudiendo repetirse la tanda si es necesario.

4. Albendazol

Su eficacia y propiedades son expuestas en el apartado I, A, 2.2.

C. Infecciones por trematodos

1. Clasificación

Los trematodos o distomas patógenos para la especie humana se encuentran señalados en la tabla 70-7. La clínica depende, fundamentalmente, del lugar de penetración y acantonamiento del parásito. El **praziquantel,** descrito en el apartado anterior, muestra un espectro muy amplio, por cuanto es activo frente a todos los trematodos patógenos (v. tabla 70-7). A continuación se describen otros fármacos utilizables como alternativa del praziquantel. El **niridazol** se describe en el apartado III, A, 5.

Tabla 70-7 Infecciones producidas por trematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
Schistosoma haematobium	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum y *S. mekongi*	Praziquantel	Niridazol, tartrato de antimonio y potasio
Schistosoma intercalatum	Praziquantel	Niridazol
Clonorchis sinensis y *Opisthorchis viverrini*	Praziquantel	
Fasciola hepatica	Praziquantel	Bitionol
Paragonimus westermani	Praziquantel	Bitionol
Fasciolopsis buski	Praziquantel	Tetracloroetileno

2. Bitionol

Es un bisfenol clorinado con actividad contra trematodos como *Fasciola hepatica* y *Paragonimus westermani*. Inhibe de manera competitiva la transferencia de electrones al fumarato por la rodoquinona; el resultado es la alteración del metabolismo energético anaerobio, interfiriendo la producción de ATP y provocando la muerte del trematodo. La rodoquinona es exclusiva del parásito, ya que en la cadena respiratoria de los mamíferos, el portador del electrón es la ubiquinona.

En la actualidad, se utiliza como fármaco de segunda elección para *Fasciola hepatica* y *Paragonimus westermani*, ya que el fármaco de elección es el praziquantel. Hay que evitar el uso en el embarazo y en los menores de 8 años. En las paragonimiasis se usa en dosis de 30-50 mg/kg por vía oral, en días alternos hasta un total de 10-15 días. En las fascioliasis, 3 g/día por vía oral en días alternos hasta un total de 15 días.

Provoca molestias gastrointestinales de diverso tipo, mareo, cefalea y erupciones cutáneas. En aplicación tópica provoca, con frecuencia, fotosensibilidad. Rara vez puede producir leucopenia y hepatitis tóxica.

3. Metrifonato

Es un compuesto organofosforado (v. fig. 70-3) que inhibe la colinesterasa (v. cap. 14, apartado III, B). Utilizado inicialmente como insecticida, mostró actividad antihelmíntica; aunque *in vitro* resulta equipotente frente a *Schistosoma mansoni* y *S. haematobium*, en la clínica es eficaz solo contra el *S. haematobium*, quizá por su localización en el plexo vesical. Se piensa que la actividad antihelmíntica es consecuencia de la anticolinesterásica, produciendo parálisis de la musculatura del gusano.

Se absorbe bien por vía oral, transformándose en el organismo en **diclorvos**, metabolito activo. El $t_{máx}$ de ambos compuestos, tras la administración de metrifonato, es de 1 h, y su semivida, de 1,5 h. El diclorvos es inactivado posteriormente en el plasma por esterasas.

Las reacciones adversas, en general, son ligeras y pasajeras: molestias abdominales, debilidad, cefalea, vértigo o mareo. La actividad colinesterásica del plasma desciende intensamente, por lo que debe evitarse el metrifonato en enfermedades en las que ya esté descendida (variantes genéticas, ambientes en los que se empleen abundantemente los organofosforados como insecticidas).

Se emplea como alternativa del praziquantel en la infección por *S. haematobium*; la dosis es de 5-15 mg/kg cada 2 semanas, por un total de 3 dosis.

4. Oxamniquina

Es un derivado tetrahidroquinolínico de gran eficacia frente a *Schistosoma mansoni*; ha logrado curaciones del 100% en Brasil y del 90-100% en África. Los esquistosomas machos son más susceptibles que las hembras, pero las hembras que sobreviven dejan de poner huevos tras la exposición y pierden importancia desde el punto de vista patológico.

Se desconoce su mecanismo de acción. Se absorbe bien por vía gastrointestinal, aunque sufre intensa metabolización y fenómeno de primer paso; el $t_{máx}$ es de unas 3 h; la semivida de eliminación es de 1,5-2 h. Se metaboliza, en su mayor parte, en productos inactivados que se eliminan por la orina.

Puede provocar mareo, somnolencia, molestias digestivas, fiebre, eosinofilia, infiltrados pulmonares, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas, alucinaciones y convulsiones en enfermos predispuestos (epilépticos).

Se utiliza por vía oral en el tratamiento de la infección por *S. mansoni*; en el continente americano, 15 mg/kg en una sola dosis después de la comida o poco antes de acostarse para reducir los efectos secundarios; en África, 15 mg/kg dos veces al día durante 2 días.

IV. Infestaciones por ectoparásitos

1. Principios generales

Los ectoparásitos provocan infecciones en la piel que son cada vez más frecuentes, incluso en los países desarrollados. Las más comunes son la *sarna*, producida por garrapatas, las *pediculosis*, por piojos, la *pulicosis*, por pulgas, y la *cinicosis*, por chinches. Su tratamiento exige un diagnóstico exacto.

La sarna se transmite por el ácaro garrapata *(Sarcoptes scabiei)* mediante contacto piel a piel, en general prolongado y no necesariamente sexual. Son característicos el picor y la existencia de tunelillos o surcos creados por el ácaro en la piel, pero pueden no ser aparentes. Es preciso saber establecer el diagnóstico diferencial y, en último término, identificar el ácaro.

En el hombre, las pediculosis están causadas por tres tipos de piojos: *Phthirus pubis* (ladillas), que infestan inicialmente la piel y el pelo del pubis, *Pediculus humanus* (variedad *corporis* o *vestimenti*), que habita en los vestidos e infestan el tronco y extremidades para alimentarse, y *Pediculus humanus* (variedad *capitis*), que afecta el cuero cabelludo. En las viviendas con buenas condiciones higiénicas, las dos primeras infestaciones son poco comunes; sin embargo, las infestaciones por *P. capitis* no respetan el estado socioeconómico de la familia y ni siquiera los lavados regulares de cuerpo y cabeza evitan que aparezca subrepticiamente, en general a través de los niños, en forma de liendres o piojos, de ahí que se requieran medidas especiales de lavado en áreas o en épocas en que el piojo extienda el contagio.

P. pubis se transmite casi siempre por contacto sexual; los niños lo adquieren si duermen con uno de los padres infectados. *P. corporis* se transmite por contacto de vestidos o de ropa de cama. *P. capitis* salta de una cabeza a otra, de ahí que su transmisión sea mayor en comunidades de mucha gente o por el uso de peines o gorros de personas infestadas.

El tratamiento de piojos y ladillas es similar, porque ambos viven directamente sobre el paciente; es diferente para *P. corporis*, porque viven y ponen sus huevos en los vestidos y solo utilizan el cuerpo humano para nutrirse.

Las cinicosis están producidas por la chinche *C. lectularis*, que en la piel forma placas dérmicas causantes de intenso picor, pueden ser hemorrágicas, induradas y crónicas. El contacto anal con la ropa de la cama puede ser el sistema de transmisión. El tratamiento exige la eliminación del foco y el alivio sintomático del picor.

Las pulicosis pueden estar producidas por distintos tipos de pulgas: *P. irritans* (humanos), *Ctenocephalides canis* (perro), *C. felis* (gato), *Xenopsylla cheopsis* (rata) o *Cerathophyllus gallinae* (pollo). Se adquieren en sitios públicos y tiendas de animales. El tratamiento es sintomático, pero hay que eliminar el foco, tanto en el animal como en su entorno.

2. Piretrinas

Son productos naturales que se obtienen de las flores de la planta *Chrysanthemum cinerariae folium*; contienen no menos del 1% de piretrinas, de las cuales la mitad, por lo menos, es piretrina I. La actividad insecticida de la flor del *Piretrum* se debe a dos grupos de ésteres. Un grupo consta de piretrina I y cinerina I, que poseen el ácido crisantémico en su porción ácida. El segundo grupo de ésteres consta de piretrina II y cinerina II, que contienen ácido pirétrico como componente ácido.

El *Piretrum* es tóxico para muchos insectos y actúa por contacto; de hecho, es más rápido que el dicofano o el lindano. Sin embargo, su acción es relativamente corta, debido a la biotransformación por hidrólisis y por hidroxilación que sufre en el insecto. La acción de las piretrinas suele prolongarse mediante la adición de un inhibidor enzimático, el **butóxido de piperonilo** y el **bucarpolato**. El butóxido de piperonilo, además de inhibir la degradación de las piretrinas, tiene por sí mismo acción acaricida y cierta actividad insecticida; en conjunto, potencia la acción de las piretrinas. De hecho, los preparados comerciales de piretrinas contienen a menudo

asociado el butóxido de piperonilo al extracto de *piretrum* o algún derivado de piretrina.

Las piretrinas que se emplean contra la pediculosis son varias, pero la más utilizada es la **permetrina.** La **tetrametrina,** al parecer, actúa algo más rápidamente. Las piretrinas son efectivas en el tratamiento de piojos de la cabeza en más del 95% de casos, aunque su resistencia es un problema que se debe considerar. Son neurotóxicas para el piojo (actúan sobre axones del SNC y SNP), estimulando su sistema nervioso, paralizándolo y causándole la muerte. La toxicidad es escasa; puede ser irritante sobre los ojos y la mucosa. Se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad.

Se emplea solo para uso externo, en forma de champús, lociones o aerosoles; es preciso que actúe durante varios minutos, limpiándolos después con otro champú y aclarando bien con agua caliente. Las liendres deben ser extirpadas con un peine de puntas finas y con pinzas. Conviene repetir la limpieza 7 días después. La permetrina al 5% en aplicación única sirve también para el tratamiento de la sarna (infecciones por *S. scabiei*). Para esta última, se requiere una aplicación en masaje, de la cabeza a los pies, dejándolo durante 8-14 h antes de aclarar. Puede producir picor, edema y eritema, escozor y parestesias.

3. Lindano

Es el isómero γ del hexacloruro de benceno o **hexaclorociclohexano.** Es de elección para el tratamiento de la sarna, por cuanto basta una sola aplicación; es también útil para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza y el pubis, y tiene cierta acción ovicida. Por su liposolubilidad penetra en los parásitos y paraliza su sistema nervioso.

Deben guardarse ciertas precauciones en su uso, debido a su toxicidad potencial. Se absorbe por cualquier vía, incluida la piel y las mucosas, tanto más cuanto más lipofílico sea el vehículo. Se distribuye por todo el organismo; es metabolizado abundantemente en el hígado por enzimas inducibles para originar diversos clorofenoles. A su vez, el lindano es inductor de CYP1A1, CYP2B2, CYP1A2, glutatión-S transferasas y glucuroniltransferasas. La semivida es de unas 20 h.

El lindano irrita ojos y mucosas; puede producir dermatitis por contacto si se emplea de manera excesiva o continuada. Una vez absorbido, origina un cuadro neurológico grave, caracterizado por activación del SNC con convulsiones, seguido de depresión. La acción se debe a una combinación de inhibición de los sistemas GABA cerebrales y de los sistemas de transporte relacionados con ATP-asas. Por eso, se deben seguir muy estrictamente las instrucciones de aplicación.

Para el tratamiento de la *pediculosis* de la cabeza, se usa en forma de champú o de loción al 1%, dejándolo actuar durante unos 4 min, seguido de intenso lavado. En las pediculosis púbicas conviene lavar bien el pelo del pubis, la región perineal, el abdomen, los muslos e incluso el tronco y las axilas. En ambos casos se repite el tratamiento 1 semana después. En las pediculosis del cuerpo se aplica una capa fina de loción o crema en el área infestada y en las áreas pilosas adyacentes, dejándola durante 8-12 h; después se lava. En la *sarna* se aplican 20-30 g por todo el cuerpo excepto la cara, evitando ojos y mucosas; se deja durante una noche (8-12 h) y se lava intensamente. Basta con una aplicación, pero a veces se necesita repetir 1 semana después. Su eficacia aumenta al combinarlo con benzoato de bencilo.

4. Crotamitón

Es la *N*-etil-N-O-tolilcrotonamida, que tiene poderosa actividad acaricida; es de elección en el tratamiento de la sarna, aplicándolo en crema o loción al 10% después del baño y dejándolo secar. La aplicación debe comprender todo el cuerpo, especialmente debajo de los pliegues. Es recomendable hacer una segunda aplicación al cabo de 24 h. Se cambia toda la ropa, incluida la de cama, después del tratamiento. Se ha afirmado que tiene, además, actividad antiprurítica por sí mismo, pero es discutible. A veces produce una ligera dermatitis por contacto. Debe evitarse el contacto con ojos, boca y meato uretral.

5. Otros fármacos

El **mesulfeno** es el 2,7-dimetiltiantreno, que tiene propiedades parasiticidas y antiprurítica. Se emplea en las pediculosis, el acné, la seborrea y la sarna. Se debe aplicar diariamente durante 3 días sobre la zona afectada, frotando con fuerza, para lavar después con agua caliente. Se han descrito algunos casos de sensibilización.

El **carbarilo** es el 1-naftilmetilcarbamato, con capacidad de inhibir la colinesterasa, que se ha empleado como insecticida; se emplea también en la pediculosis *capitis* en loción o champú al 0,5-1%.

La toxicidad corresponde a la general de los carbamatos anticolinesterásicos; los síntomas de intoxicación son más cortos y menos intensos que con los organofosforados (v. cap. 14).

El **benzoato de bencilo** es un ingrediente del bálsamo de Perú que se ha utilizado como insecticida y conservante de perfumes y alimentos. Es activo en la sarna y pediculosis, por lo que se utiliza tópicamente en asociación con lindano para el tratamiento de la sarna.

En situaciones de sarna particularmente resistente se recurre a la **ivermectina** (v. apartado III, A, 4) (oral 0,2 mg/kg) y **tiabendazol** (oral y tópico) (v. apartado III, A, 2.3).

El **malatión** es un organofosfato que se une irreversiblemente a la colinesterasa. Presenta una toxicidad relativamente baja, pero su absorción o ingestión causan malaoxón, que es considerablemente más tóxico. La loción de malatión al 0,5% es muy efectiva. Un estudio demostró que el malatión es más efectivo que las piretrinas y el lindano, ya que tiene una excelente actividad ovicida. Sin embargo, por su olor desagradable y porque su ingestión puede causar depresión respiratoria, es considerado un fármaco de segunda elección.

BIBLIOGRAFÍA

Parasitología general

Becerril Flores M, Romero Cabello R. Parasitología Médica. 3.ª ed. McGraw Hill Interamericana; 2011.

Carranza-Rodríguez C, Mateos-Rodríguez F, Muro A, Pérez Arellano JL. Tratamiento antiparasitario. Medicine 2010;10(54):3664-72.

Guerrant R, Walker D, Weller P, editors. Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens, and practice. 3th edition. Elsevier, EUA; 2011.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.

Prats G. Microbiología y Parasitología Médica. 1.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.

Zeibig E. Clinical Parasitology, a Practical Approach. 2th ed Saunders; 2011.

Zhou X, Bergquist R, Olveda R, Utzinger J. Advances in Parasitology. Vol. 72: Important Helminth Infections In Southeast Asia: Diversity And Potential For Control And Elimination, Part A. 1st edition. 2010.

Antiparasitarios: protozoos

Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. Adv Parasitol 2006;61:223-74.

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med 2005;352:1565-77.

Barradell LB, Fitton A. Artesunate: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. Drugs 1995;50:714-41.

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. JAMA 2006;296:2234-44.

Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 2006;19:111-26.

Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety Of artemisinins during pregnancy: A pressing question. Malar L 2007;6:15.

Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combinations therapies: A vital tool in efforts to eliminate malaria. Nat Rev Microbiol 2009;7:864-74.

Freedman DO. Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. N Eng J Med 2008;359:603-12.

Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs 1997;54:679-708.

German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. Clin Pharmacokinet 2008;47:91-102.

Griffiths JK. Human cryptosporidiosis: epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis. Adv Parasitol 1998;40:37-85.

Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. Ann Pharmacother 1993;27:1488-94.

Hoffman SL. Artemether in severe malaria. Still too many deaths. N Engl J Med 1996;335:124-5.

Kennedy PG. The continuing problem of human African trypanosomiasis. Ann Neurol 2008;64:116-26.

Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. Clin Pharmacokinet 1999;36:353-73.

Ortega YR, Adam RD. Giardia: overview and update. Clin Infect Dis 1997;25:545-50.

Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Eng J Med 2008;358:1829-36.

Schalenghauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: Strategies for risk groups. Clin Microbiol Res 2008;21:466-72.

Wang CC. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995;35:93-127.

WHO-World Health Organization. Global malaria control and elimination: report of a technical review. January 2008.

WHO-World Health Organization. Global report of antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010.

Antiparasitarios: helmintos y ectoparásitos

Albonico M. Methods to sustain drug efficacy in helmint control programmes. Acta Trop 2003;86:233-42.

Aragon AD, Imani RA, Blackburn VP, et al. Towards an understanding of the mechanism of action of praziquantel. Mol Biochem Parasitol 2009;164:57-65.

Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, et al. Adverse drug reactions to anthelmintics. Ann Pharmacother 2004;38:383-8.

Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascarisis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521-32.

Broker S, Bethony J, Holtez PJ. Hookworm infections in the 21st century. Adv Parasitol 2004;58:197-228.

Dayan AD. Albendazole, mebendazol and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. Acta Trop 2003;86:141-59.

Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin: a review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. Drugs 1991;42:640-58.

Horton J. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. Trends Parasitol 2003;19:405-9.

Hotez P. Mass drug administration and integrated control of the world's high prevalence neglected tropical diseases. Clin Pharmacol Ther 2009;85:659-64.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony J, et al. Current concepts: hookworm infection. N Eng J Med 2004;351:799-807.

Keiser J, Ultzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;299:1937-48.

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. Parasitol Today 1990;6:107-12.

Morris DL. Albendazole: objective evidence of response in human hydatid disease. JAMA 1985;253:2053-7.

Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HF, Bickers DR. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. Drugs 2001;61:1067-88.

Stephenson I, Wiselka M. Drug treatment of tropical parasitic infections. Recent achievements and developments. Drugs 2000;60:985-95.

Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. Curr Opin Infect Dis 2001;14:727-31.

WHO. Health of school children: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis; 1995 WHO/SCHISTO/95.112, WHO/CDS/95.1.

WHO. The control of schistosomiasis. WHO Technical report Series 830. Ginebra: WHO; 1993.

WHO. WHO model prescribing information-drugs used in parasitic diseases. 2nd ed. Ginebra: WHO; 1995.

Sección XII

Miscelánea

71 Metales: toxicología y antídotos *1129*
72 Farmacología dermatológica *1138*
73 Terapia génica *1154*

Página deliberadamente en blanco

Capítulo 71

Metales: toxicología y antídotos

J. Flórez

I. Toxicología de los metales

1. Concepto de la farmacología

Existen elementos metálicos en todos los organismos vivos, en los que desempeñan papeles muy diversos: pueden comportarse como elementos estructurales, estabilizadores de estructuras biológicas, activadores enzimáticos y componentes de sistemas redox. Por ello, algunos metales son elementos esenciales de funciones biológicas, pero, si se presentan en exceso, todos se convierten en elementos tóxicos.

En la naturaleza, los elementos metálicos se encuentran en varias formas de oxidación: compuestos inorgánicos convencionales, como las sales iónicas simples, complejos metálicos o compuestos de coordinación y compuestos organometálicos. Los átomos que forman los compuestos metálicos pueden estar unidos por enlaces iónicos, covalentes y enlaces que poseen un carácter intermedio. Cuando se disuelven en agua, muchos compuestos metálicos se disocian en iones, comportándose a menudo como cationes, aunque, en ocasiones, pueden ser oxoaniones. Pueden formar también compuestos con otros metales.

La exposición de los seres humanos a los elementos metálicos, así como la contaminación del ambiente, se debe tanto a factores naturales (p. ej., erosión de los depósitos de minerales metálicos en la superficie) como a factores derivados de las actividades humanas (p. ej., minería, fundiciones, combustión del petróleo y de sus múltiples derivados, y aplicaciones industriales de los metales). El uso industrial y comercial de los metales continúa creciendo con rapidez, por lo que aumenta considerablemente la descarga de metales al medio ambiente humano; varía la distancia que puedan recorrer desde su origen, pero a veces es considerable, tanto por aire como por agua o por tierra.

Desde el punto de vista de la toxicología ambiental, los elementos que causan mayor preocupación son el cadmio, el plomo, el mercurio y el arsénico, debido a la abundancia y extensión de su presencia y a su capacidad de incorporarse a amplios sectores de población.

Los metales no sufren procesos de *metabolización* o *desintegración*. Una vez absorbidos, el metal queda en el organismo hasta ser excretado; del mismo modo, resulta muy difícil eliminarlo del ambiente. De ahí que muchos de ellos posean una semivida biológica muy larga y tiendan a acumularse en el organismo a lo largo de la vida.

Las principales *vías de exposición* a los metales son la respiratoria, la digestiva y, en menor grado, la dérmica, pero la más importante, como vía de exposición ocupacional, es la inhalatoria. Además, el aire contaminado afecta al suelo y el agua, con lo que contamina también los cultivos y alimentos de origen animal que después serán ingeridos. La inhalación del tabaco es también una fuente importante de contaminación, ya que el humo contiene cadmio, níquel, arsénico y plomo.

Como regla general, el primer efecto biológico de un metal surge en un órgano determinado, que es específico para ese metal y en circunstancias específicas. Para que aparezca dicho efecto es necesario que el metal alcance cierta concentración en las células de ese órgano. La *concentración crítica celular* se ha definido como la concentración de metal a la que aparecen cambios funcionales lesivos, sean reversibles o irreversibles. La *concentración crítica en un órgano* es la concentración media alcanzada en un órgano, capaz de afectar a un número suficientemente grande de sus células más sensibles. Como es evidente, estas concentraciones críticas pueden variar de un individuo a otro en función de sus diferencias biológicas de sensibilidad. Es útil también el término *órgano crítico*, que en el pasado designaba al órgano que era afectado más gravemente, pero que en la actualidad sirve para identificar al órgano que primero alcance una concentración crítica en unas circunstancias determinadas de exposición y para una población determinada. De este modo, el término adquiere un valor claramente preventivo, ya que, al detectar el comienzo de una intoxicación, se convierte en alarma para prevenir efectos más graves.

2. Aluminio

El aluminio es el metal más abundante en la corteza terrestre. Desde el punto de vista industrial y comercial, se emplea cada vez más en la tecnología eléctrica, en la industria de transporte, embalaje y construcción, así como en utensilios domésticos y envasados. Los compuestos de aluminio se utilizan en el procesamiento, empaquetamiento y preservación de alimentos y como adicionantes de alimentos; el sulfato de aluminio se usa también mucho para sedimentación de partículas en el tratamiento de agua potable. Desde el punto de vista terapéutico, los derivados de aluminio se emplean como antiácidos (v. cap. 44) y forman parte también de numerosos *antiperspirantes* de aplicación tópica, en forma de cloruro, sulfato, etc. (v. cap. 72).

Aunque suele afirmarse que no se absorbe en el tubo digestivo, existe cierta absorción que es fácilmente equilibrada por la excreción renal, pero, en caso de insuficiencia renal, la administración de aluminio en forma de hidróxido puede provocar acumulación creciente en el organismo, depositándose, sobre todo, en el tejido pulmonar, el cerebro y los huesos. En algunas regiones existen también aguas que contienen una concentración elevada de aluminio; el empleo de estas aguas en la diálisis de pacientes con insuficiencia renal provoca una acumulación importante de aluminio en el organismo, que ha provocado brotes epidemiológicos de intoxicación, toxicidad aguda y crónica.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La exposición continuada al polvo de aluminio causa una reacción fibrótica pulmonar, que llega a ser mortal. En los pacientes urémicos dializados con agua rica en aluminio aparece encefalopatía con signos agudos de mioclonías y disartria, signos crónicos que pueden llegar a la demencia y osteodistrofia renal con dolores óseos y abundantes fracturas, resistente a la vitamina D. En los pacientes que toman hidróxido de aluminio para controlar la hiperfosfatemia, existe también cierto riesgo de que aparezcan estos signos tóxicos.

Su tratamiento exige la desionización del agua de diálisis y la reducción de la ingesta de aluminio. En algunos casos, la **deferoxamina** ha mostrado cierta capacidad de deplecionar los depósitos de aluminio.

3. Antimonio

Forma parte de aleaciones con otros metales. Los compuestos de antimonio se emplean para producir materiales y tejidos resistentes al fuego, para fabricación de cerámica y vidrios, y para sostener otros metales y pigmentos. Se utiliza también en algunos compuestos con fines terapéuticos (v. cap. 70).

El antimonio se absorbe principalmente por vía digestiva y se elimina con rapidez por la orina y las heces, siendo mayor la vía urinaria para los compuestos pentavalentes; sin embargo, una pequeña fracción puede permanecer en el organismo durante un tiempo prolongado.

La acción tóxica aguda y crónica observada más a menudo se debe a la exposición ambiental de carácter industrial. Provoca signos irritativos respiratorios que pueden ocasionar edema agudo de pulmón. Los efectos crónicos aparecen después de varias semanas de exposición, en forma de rinitis, faringitis, hemorragias nasales, traqueítis, cuadros de tipo neumoconiótico y enfisema pulmonar. En la piel puede producir erupciones pustulares. Puede originar alteraciones en el electrocardiograma (ECG), y se han notificado algunas muertes repentinas en trabajadores expuestos a altas concentraciones de antimonio. Por vía oral, puede inducir cuadros agudos intestinales. No existe un tratamiento específico de esta intoxicación.

4. Arsénico

Los compuestos de arsénico se clasifican en tres grupos: *a)* compuestos con arsénico inorgánico; *b)* compuestos con arsénico orgánico, y *c)* el gas arsina. Tanto los compuestos orgánicos como los inorgánicos pueden tener el arsénico en forma trivalente y pentavalente.

En la naturaleza, el arsénico se encuentra en las minas de sulfuro; la arsenopirita es el mineral más común que contiene arsénico. Los usos más frecuentes del arsénico son: como pesticidas (arsenato de plomo, arsenato cálcico o arsenito sódico), como herbicidas (arsenato monosódico, ácido dimetilarsínico o ácido cacodílico), como desecante de algodón (ácido arsénico) y como conservante de madera (arsenato de cinc y cromo). Sirve también para modificar el color del vidrio, para la fabricación de vidrio ópalo y esmaltes, y para la purificación de gases industriales. El arsénico elemental se utiliza también en la fabricación de diversas aleaciones con el fin de aumentar su dureza y su resistencia al calor.

En el ambiente, el arsénico se encuentra a concentraciones elevadas en ciertos alimentos marinos (peces y mariscos) y en alimentos obtenidos de áreas sometidas a tratamiento con arsénico (insecticidas y herbicidas); en las aguas naturales, la concentración es muy variable, dependiendo del terreno y de la existencia de posibles fuentes de contaminación. Las fábricas de fundición, la combustión de la hulla y las fábricas de insecticidas u otros productos que contengan arsénico constituyen focos de particular peligro de exposición, ya que el arsénico puede acceder por vía inhalatoria y depositarse a lo largo de la mucosa de las vías respiratorias y penetrar después en el organismo.

La absorción intestinal de los derivados orgánicos e inorgánicos es elevada (80%); se distribuye por todo el organismo y se elimina preferentemente por vía renal; una parte se almacena en músculos, huesos, piel y sus tegumentos (pelo y uñas).

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera es infrecuente en la actualidad y la segunda se debe a la exposición ambiental del aire o del agua contaminados. La dosis letal por vía oral de trióxido arsénico oscila entre 70 y 180 mg. El trióxido arsénico, el tricloruro arsénico y los gases arsénicos de guerra producen intensa irritación y vesicación en las mucosas de las vías respiratorias, la conjuntiva ocular y la piel. Por vía oral, la intoxicación aguda provoca un cuadro intestinal grave, con intenso dolor gástrico, vómitos y diarrea, que puede terminar en shock; oliguria, hematuria y anuria pueden complicar el cuadro. Si no es mortal, este cuadro puede ir seguido de fiebre, anorexia, afectación hepática, melanosis, perturbación de la función cardíaca, edema facial, lesiones de la piel y signos neurológicos.

En la intoxicación crónica destacan las lesiones de la piel y las mucosas, que, en ocasiones, se transforman en neoplásicas. Son características las lesiones de palmas y plantas, la melanosis y, a veces, la leucodermia, la hiperqueratosis y la existencia de estrías blancas en las uñas. En las mucosas aparecen conjuntivitis y queratoconjuntivitis, afectación de vías respiratorias y perforación del tabique nasal. Son frecuentes las alteraciones neurológicas en forma de neuritis simétrica y dolorosa, con disfunción motora y parestesias, y anomalías en el electromiograma. Aparecen anemia moderada y leucocitopenia. Puede haber alteraciones cardíacas que se manifiestan en el ECG.

Parece que existe una relación clara entre la duración de la exposición al arsénico y la aparición de cáncer de piel de diversas características y de cáncer de pulmón.

La intoxicación oral aguda se trata con medidas generales de apoyo, quelación con **dimercaprol** (3 mg/kg por vía intramuscular cada 4 h) y carbón oral. Posteriormente, se puede recurrir a la **penicilamina** oral durante 4 días. En caso de intoxicación aguda con lesiones respiratorias o dérmicas graves, puede recurrirse al dimercaprol. En las intoxicaciones crónicas con dermatosis se prefiere la penicilamina. Las lesiones dérmicas y neurológicas pueden persistir durante años, progresando la queratosis hacia la enfermedad de Bowen, que se puede extender por todo el cuerpo en forma múltiple.

En la intoxicación por **arsina** (AsH_3), gas inflamable que se genera siempre que se libere hidrógeno naciente si existe material que contenga arsénico, el efecto principal es una hemólisis grave, acompañada de náuseas, cólicos abdominales, vómitos, disnea y hematuria. La terapia debe ser predominantemente sintomática, ya que el dimercaprol es poco eficaz.

5. Berilio

Es un metal ligero que se emplea mucho en diversas aleaciones de metales que se usan como componentes de misiles, reactores nucleares, piezas aeronáuticas, pantallas de rayos X y diversos componentes de material de alta tecnología.

La intoxicación por berilio es, fundamentalmente, de carácter ocupacional o por contaminación a partir de gases y humos de determinadas industrias. El berilio apenas se absorbe por vía digestiva, pero puede ser inhalado y permanecer durante semanas en las mucosas de las vías respiratorias. Provoca neumonitis aguda, granulomatosis pulmonar crónica, dermatitis alérgica y eccematosa. La granulomatosis crónica cursa de modo insidioso y es responsable de una mortalidad elevada. Aunque en animales muestra un alto poder cancerígeno, no se ha podido confirmar este extremo en la especie humana.

6. Bismuto

El bismuto se emplea en la industria metalúrgica de aleaciones y como aditivo en aplicación electrónica y termoeléctrica. Ha sido también muy utilizado como astringente, formando parte de numerosos productos de aplicación gastrointestinal, en forma de sales antiácidas, adsorbentes, etc. Es componente habitual de las combinaciones para erradicar *Helicobacter pylori* (v. cap. 43). Aún hoy se producen algunas intoxicaciones por ingestión de estos preparados.

La absorción es escasa por vía digestiva, aunque algunas sales administradas de forma crónica pueden llegar a hacerlo en grado suficiente y acumularse en el organismo. Se elimina, sobre todo, por el riñón.

La intoxicación crónica por bismuto afecta al sistema nervioso, produciendo una encefalopatía caracterizada por confusión, temblor, torpeza, mioclonías y alteraciones de la marcha; puede lesionar también el hígado, el riñón, la piel y las mucosas.

7. Cadmio

Se ha convertido en uno de los metales con mayor capacidad contaminante, dado que su utilización es cada vez más abundante y su reciclaje es muy lento. En la naturaleza se encuentra asociado al cinc, plomo y cobre, extrayéndose de manera conjunta con estos metales. Su producción aumenta cada año debido a la diversidad de aplicaciones: galvanización y electrochapeado, protección del hierro frente a la oxidación y corrosión, pigmentación de plásticos y pinturas, estabilización de plásticos, endurecimiento del cobre y aumento de su resistencia frente a cambios mecánicos y térmicos, fabricación de pilas y electrodos, etc.

El cadmio se encuentra en diversos alimentos, tanto animales como vegetales, en el agua y en el aire del ambiente; su concentración puede aumentar considerablemente por contaminación a partir de las industrias que lo trabajan. El humo del tabaco es una de las fuentes de exposición más importante de cadmio en la vida ordinaria.

La vía de entrada más peligrosa del cadmio es la respiratoria, ya que la absorción por vía digestiva es solo del 5%. Dependiendo del tamaño de las partículas inhaladas, el cadmio se deposita en los alvéolos pulmonares, desde donde se absorbe al organismo. Una vez distribuido, se acumula en el hígado y el riñón, y atraviesa mal la barrera hematoencefálica y placentaria. El cadmio se une a la proteína *metalotienina*, que puede fijar hasta el 11% del cadmio y cinc, porque una tercera parte de sus aminoácidos contiene grupo –SH. La metalotienina se encuentra abundantemente en el hígado, puede ser filtrada en el glomérulo y reabsorbida en el túbulo, concentrándose, sobre todo, en la corteza renal. La excreción renal de cadmio es muy lenta, por lo que su semivida es muy alta, sobre todo en los compartimentos profundos (riñón, hígado y músculo), donde la semivida alcanza varios años. La concentración de cadmio en el organismo aumenta a lo largo de la vida, desde 1 μg en el recién nacido hasta 10-30 mg en el adulto; naturalmente, estas cifras varían según el grado de exposición ambiental.

La *intoxicación aguda* por vía inhalatoria consiste en una neumonitis química, con disnea, debilidad, fiebre e insuficiencia respiratoria, que puede llegar al edema agudo de pulmón. Por vía digestiva produce náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y shock.

La *intoxicación crónica* afecta, sobre todo, el riñón, y si la vía de entrada es inhalatoria, también el pulmón. Aparece primero una lesión del túbulo proximal, con proteinuria consistente en β_2-microglobulina y luego afectación glomerular; la concentración crítica de cadmio es de 200 μg/kg. En el pulmón aparecen lentamente fibrosis, enfisema e insuficiencia pulmonar. El cadmio altera la absorción de hierro, lo que puede originar anemia. Aunque en Japón se detectó la intoxicación con una elevada proporción de osteomalacia (enfermedad *itai-itai*), no se ha confirmado este dato en otros países. Se ha descrito una relación entre concentración de cadmio e hipertensión, y se discute todavía el posible papel carcinógeno del metal.

El *tratamiento* con fármacos quelantes solo es útil si se instituye inmediatamente después de la exposición al cadmio. Si la vía es inhalatoria, las medidas han de ser de apoyo ventilatorio, pudiendo añadirse corticoides. El **edetato Na_2-Ca** se administra en dosis de 75 mg/kg/día en 3-6 tomas durante 5 días; si se instaura otro curso de tratamiento, deben dejarse 2 días de descanso. El dimercaprol aumenta la nefrotoxicidad, pero también puede hacerlo la modificación del cadmio corporal por el edetato, al aumentar su acceso al riñón.

8. Cobre

Es un metal esencial, cuya principal aplicación industrial es la de equipos eléctricos; forma parte también de diversas aleaciones, y algunas de sus sales se emplean como pesticidas.

Se absorbe por vía digestiva, principalmente en el estómago; se distribuye por todo el organismo y se almacena en el hígado, corazón, cerebro, riñón y músculo. Desde el hígado, el cobre es transportado en la proteína *ceruloplasmina*, producida en el hígado, pero se fija también a otras proteínas plasmáticas o tisulares de carácter enzimático. Se elimina principalmente por la bilis; su semivida es de varias semanas.

La ingestión accidental de sales de cobre produce molestias gastrointestinales con abundante vómito; si la dosis es alta, puede producir hemólisis, y lesiones hepáticas y renales. No se conocen datos sobre la intoxicación crónica.

El tratamiento de la intoxicación se realiza con **D-penicilamina.** En la intoxicación endógena de cobre, degeneración hepatolenticular o *enfermedad de Wilson*, el cobre se almacena en el hígado y puede afectar los ganglios de la base en el cerebro. Su tratamiento específico consiste en la **D-penicilamina** y la **trientina** (v. apartado II, 4 y 5).

9. Cromo

En su forma trivalente se encuentra en la naturaleza y en los organismos como metal esencial; la forma hexavalente es de origen industrial y resulta muy tóxica. Se absorbe por vía inhalatoria y gastrointestinal. Puede producir ulceraciones de la piel, dermatitis y reacciones alérgicas de localización bronquial y dérmica. También llega a provocar ulceraciones de la mucosa y perforación de la mucosa del tabique nasal. La inhalación de cromo hexavalente puede desencadenar carcinoma bronquial.

10. Hierro

En el capítulo 46 se exponen las propiedades biológicas del hierro y su utilización terapéutica. En el presente capítulo se aborda su papel toxicológico.

Existen cuatro formas principales de intoxicación o de exceso de hierro en el organismo humano: el envenenamiento agudo por ingestión excesiva, la toxicidad pulmonar por inhalación crónica de polvo rico en hierro, la hemocromatosis hereditaria por acumulación lenta de hierro en el organismo y la sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas.

La intoxicación aguda ocurre generalmente en niños, por ingestión excesiva de medicinas que contienen hierro. Se han producido muertes con 2-4 g de sulfato ferroso, pero pueden conseguirse recuperaciones tras la ingestión de hasta 14 g. En una primera fase, durante la primera hora después de la ingestión, aparecen vómitos, dolor abdominal, a veces con hematemesis, diarrea y melenas; puede sumarse una profunda acidosis metabólica con hiperventilación, palidez y colapso vascular. Si no se trata en 4-6 h, puede sobrevenir la muerte. El tratamiento en esta fase puede conseguir la recuperación completa o puede ser solo temporal, con un agravamiento a las 12-48 h, con fiebre, ictericia, convulsiones, coma y muerte. Finalmente, pueden quedar secuelas que aparecen a las 6 semanas, en forma de obstrucción pilórica y fibrosis esofagicogástrica.

El tratamiento requiere: *a)* eliminar el hierro del tracto gastrointestinal mediante provocación de vómitos con ipecacuana, lavado de estómago con soluciones de bicarbonato y control radiográfico para búsqueda de restos de tabletas de hierro ingeridas; *b)* medidas generales de apoyo para el tratamiento de la acidosis y el shock, y *c)* administración de **deferoxamina** por vía oral, para fijar el máximo del hierro en el tubo digestivo, y por vía parenteral, en la forma descrita en el apartado II, 6, de este capítulo.

En cuanto al tratamiento de la hemocromatosis, la deferoxamina carece de utilidad terapéutica; sí la tiene, en cambio, en las postransfusionales, como se indica en el apartado II, 6.

11. Mercurio

El mercurio se encuentra en forma elemental o formando parte de compuestos inorgánicos y orgánicos; cada una de estas formas posee sus propias cualidades toxicológicas. El mercurio circula de modo natural en la biosfera, siendo liberadas de 30.000 a 150.000 toneladas a la atmósfera como gas a partir de la corteza terrestre y los océanos. Además, son liberadas otras 20.000 toneladas cada año al ambiente, a partir de la combustión de petróleo y derivados, y de la industria. Otras 10.000 toneladas se producen cada año para usos industriales, de las cuales una pequeña parte se emplea para sintetizar compuestos orgánicos.

A la temperatura ambiente, el metal mercurio es líquido. Los compuestos de mercurio lo poseen en forma monovalente o bivalente; en la naturaleza puede formar compuestos organometálicos, en los que el metal se encuentra unido al carbono mediante enlace covalente en forma R-Hg⁺ o R-Hg-R'. Entre los compuestos inorgánicos, tienen interés toxicológico el mercurio elemental y las sales bivalentes (mercúricas). Los compuestos orgánicos se dividen, a su vez, en estables e inestables; los compuestos alquilmercurio son estables, mientras que los fenilmercurio y los metoxialquilmercurio, empleados como pesticidas y conservantes, se rompen fácilmente en el organismo. Los más peligrosos son los compuestos alquilmercurio, entre los que predomina el metilmercurio.

El mercurio se emplea en la industria cloroalcalina, en equipos eléctricos, pinturas, sistemas de medición, agricultura, detonadores, catalizadores, conservantes, germicidas y fungicidas que se incorporan a productos farmacéuticos, plásticos, pinturas y otros productos. En la actualidad, después de ocurridas varias catástrofes, el uso de metilmercurio y etilmercurio para el tratamiento de semillas se ha sustituido por el metoxietilmercurio. Por todo ello, la existencia del mercurio en el ambiente es importante, sobre todo en las áreas urbanas, pero, por razones industriales y agrícolas, existen áreas particularmente contaminadas: minas, fábricas de cloroalcalinos o de instrumentos, y laboratorios de física y química.

La elevada toxicidad del mercurio se debe a su gran reaccionabilidad con los grupos –SH presentes en las proteínas del organismo; de este modo se fija a membranas e inactiva múltiples enzimas de los seres vivos. La estructura molecular de cada compuesto de mercurio, su estabilidad en el organismo y sus vías de eliminación conforman sus propiedades toxicológicas, específicas para cada compuesto.

11.1. Mercurio elemental y compuestos mercuriales inorgánicos

El mercurio elemental penetra como vapor en el organismo, fundamentalmente por inhalación y en mucho menor grado por vía digestiva. Difunde con rapidez a través de la membrana alveolar, se oxida en parte en los hematíes, pasando a ión mercúrico, y penetra en abundancia en el sistema nervioso y en otros órganos de origen ectodérmico. Se acumula en dichos órganos, con una semivida de eliminación muy prolongada. Se excreta en forma mercúrica por la bilis, la orina y otras secreciones; en el hombre, la semivida biológica es de unos 60 días.

La intoxicación aguda por vapor de mercurio provoca signos respiratorios en forma de bronquitis, bronquiolitis y neumonitis, con insuficiencia respiratoria; estos signos se combinan con otros síntomas de carácter neurológico.

En la intoxicación crónica, el órgano crítico es el cerebro. Aparece un cuadro asténico con fatiga, debilidad, anorexia, pérdida de peso y temblor intencional interrumpido por sacudidas musculares. Sobreviene también el eretismo, que se caracteriza por alteraciones de la personalidad y de la conducta, irritabilidad, pérdida de memoria, insomnio, delirio y alucinaciones. A veces se observan alteraciones de las encías, con abundante salivación.

11.2. Mercurio mercúrico

Las sales de mercurio se absorben principalmente por vía gastrointestinal, donde producen intensa lesión de la mucosa. Se distribuyen por el organismo y se acumulan en el riñón, donde provocan la lesión crónica más característica, el hígado, la piel, el bazo, los testículos y el cerebro.

La intoxicación aguda consiste en signos gastrointestinales, que pueden llegar a ser muy graves, con colapso circulatorio por intensa afectación de toda la mucosa. El envenenamiento crónico provoca, fundamentalmente, necrosis tubular renal y síndrome nefrótico. En ocasiones causa eritema y dermatitis exfoliativa; puede aparecer acrodinia o enfermedad rosa, con erupción dérmica, escalofríos, inflamación e irritación de manos, pies, mejillas y nariz, seguidas de descamación, pérdida de pelo y ulceración; puede acompañarse de fotofobia, insomnio y respiración profusa.

11.3. Compuestos de mercurio orgánico

Los compuestos alquilo de cadena corta resisten la degradación química de los organismos, por lo que su presencia persiste durante mucho tiempo. Entre ellos, el metilmercurio se forma de modo natural en el ambiente acuático y en la propia corteza terrestre a partir del mercurio elemental y del mercúrico, siendo ingerido después por los organismos vivos o transformado en gases de dimetilmercurio que son liberados al aire.

Los compuestos orgánicos penetran, en general, en los organismos con mayor facilidad que los inorgánicos, debido a su mayor liposolubilidad, tanto por vía inhalatoria, en el caso de los gases, como por vía digestiva. Además, al ser menos irritantes, no lesionan la mucosa, por lo que penetran mejor y en mayor cantidad. En la sangre están unidos a proteínas e incorporados a los hematíes, donde alcanzan una concentración muy elevada. Se distribuyen por todo el organismo y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, llegándose a acumular el metilmercurio en el cerebro hasta concentraciones superiores a las del plasma, que perduran largo tiempo; se acumulan también en el pelo. Se eliminan escasamente por biotransformación; son excretados por la bilis y, en menor grado, por la orina; la semivida de eliminación del metilmercurio es de unos 60 días, pero la del etilmercurio es menor.

A diferencia de los compuestos alquilmercúricos, existen otros orgánicos que son más inestables en el organismo y se degradan más fácilmente en mercurio inorgánico, formando sales mercúricas. Son los compuestos fenilmercúricos y alcoxialquilmercúricos, en especial el metoxietilmercurio. Se absorben también con facilidad por todas las vías (inhalatoria, digestiva y dérmica) y son biotransformados en el hígado.

La intoxicación por mercuriales orgánicos es de carácter crónico, no agudo, concentrándose primordialmente en el sistema nervioso. Por su capacidad de atravesar la barrera placentaria, afecta también al organismo fetal. En los adultos produce inicialmente perturbaciones sensoriales, como parestesias en la porción distal de las extremidades, la lengua y la región perilabial; después aparecen ataxia, reducción concéntrica del campo visual, alteración de la audición y signos extrapiramidales. En los casos graves hay convulsiones. El mercurio provoca degeneración en varias áreas de la corteza cerebral, con gliosis, atrofia y lesiones en las células granulares del cerebelo. Pueden afectar al feto incluso sin que se produzcan lesiones visibles en la madre.

11.4. Tratamiento de la intoxicación

El objetivo fundamental es reducir la concentración de mercurio en el órgano lesionado y retirarlo del organismo. Si la intoxicación es grave, el método de elección es la hemodiálisis, combinada con la administración de agentes quelantes.

En el caso de la intoxicación por vapor de mercurio, es preciso retirar al paciente de la fuente intoxicante, prestar apoyo de carácter ventilatorio y administrar terapia quelante de acuerdo con las concentraciones del metal en sangre y orina. Si se trata de una sal de mercurio inorgánico ingerida por vía oral, habrá que provocar

su eliminación mediante vómitos, lavado gástrico, administración de carbón activado y catárticos salinos. Al mismo tiempo se iniciará tratamiento quelante: el **dimercaprol** en casos de exposición grave, o la **penicilamina** en casos más moderados. El dimercaprol se administra en dosis de 5 mg/kg por vía intramuscular, seguida de dosis de 2,5 mg/kg por vía intramuscular cada 12 h durante 10 días. La penicilamina se administra en dosis de 250 mg cada 6 h. Si se aplica hemodiálisis, se administra también el quelante, porque el complejo quelante-mercurio es sustraído por la diálisis.

Con los derivados alquilmercúricos, en particular el metilmercurio, el tratamiento de la intoxicación es más complejo: el dimercaprol no es válido, porque favorece la movilización del mercurio y el complejo formado penetra más fácilmente en el cerebro. La penicilamina ha de ser administrada a dosis más altas (2 g/día), y es recomendable asociarla a productos que, por vía oral, fijen el mercurio y no sean reabsorbidos; este es el caso de las resinas ricas en grupos tioles. La hemodiálisis es válida solo si se consigue movilizar el metilmercurio acumulado en los hematíes; para ello se emplea **cisteína** o **ácido 2,3-dimercaptosuccínico;** administrados en la sangre arterial que entra en el dializador, forman complejos con el metilmercurio, difunden desde el hematíe hasta el plasma y son dializados.

12. Plomo

Los usos industriales y corrientes del plomo son muy numerosos, por lo que las intoxicaciones han sido frecuentes. Se emplea en la fabricación de pilas, en la producción de tetraetilplomo que sirve como antidetonante de la gasolina, en la fabricación de pigmentos y de pinturas, en depósitos y contenedores de bebidas y alimentos; si estos se encuentran mal recubiertos, pueden ser origen de intoxicaciones. Por todo ello, la contaminación en mayor o menor grado del aire, aguas y alimentos con plomo es frecuente.

El plomo penetra por inhalación del aire contaminado, en proporción relacionada con el tamaño de las partículas; por absorción intestinal se incorpora el 10% de la cantidad ingerida. En la sangre se concentra, sobre todo, en los hematíes; se distribuye por el organismo, localizándose inicialmente en el riñón (epitelio tubular) e hígado, y luego en el hueso, los dientes y el pelo, de forma que la acumulación mayor se produce en el hueso. La excreción es principalmente por la orina. La semivida depende del compartimiento en cuestión; es de unos días para el plasma y tejidos blandos, y de varios años para el esqueleto.

La *intoxicación aguda* por plomo es poco frecuente y se debe a la ingestión de compuestos de plomo acidosolubles o a la inhalación de vapores. Provoca un cuadro agudo gastrointestinal, con abundantes vómitos y dolor abdominal, heces negras, diarrea o estreñimiento. Si la ingestión ha sido grande, sobre todo en niños, puede ocasionar una encefalopatía aguda con vómitos, ataxia, estupor, somnolencia e irritabilidad; para ello, la concentración en plasma es de unos 100-300 µg/100 mL.

La *intoxicación crónica* ha sido más frecuente y afecta a varios sistemas, pudiendo hacerlo por separado o en combinación.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la intoxicación crónica, pero no guardan relación con la concentración de plomo en el organismo. Destaca la aparición de cólicos difusos, a veces de extraordinaria intensidad, que ceden con el gluconato cálcico mejor que con la morfina. Otras veces solo hay anorexia, estreñimiento, malestar y sabor metálico.

La afectación de la hemopoyesis es constante; aparece una anemia microcítica hipocrómica que se debe a la inhibición de la síntesis de hem y al acortamiento de vida del hematíe. Puede verse también un moteado basófilo en los hematíes, aunque este signo no es patognomónico. La inhibición de la síntesis del hem por parte del plomo ocurre en varios niveles, fundamentalmente dos: inhibición de la δ-aminolevulinato (δ-ALA)-deshidratasa (que convierte al δ-ALA en porfobilinógeno) y de la ferroquelatasa (antigua hemosintetasa que convierte la protoporfirina IX en hem). Ambas enzimas poseen grupos –SH activos. En consecuencia, se aprecia acumulación de protoporfirina IX y de Fe^{2+} libre en el hematíe y acumulación de δ-ALA en el plasma y la orina. Existe una buena correlación entre la concentración de plomo en sangre y la inhibición de δ-ALA-deshidratasa en el hemolizado; lo mismo sucede con los niveles de δ-ALA en orina. Por este motivo, las mediciones de estos dos parámetros resultan buenos indicadores del grado de intoxicación por plomo.

El sistema nervioso central puede afectarse de forma aguda o crónica; la primera se manifiesta por una encefalopatía subaguda o aguda con signos de hipertensión craneal que no cede con la descompresión, aunque puede hacerlo con una terapia que reduzca la presión intracraneal. Cedido el cuadro agudo, pueden permanecer secuelas neurológicas. El cuadro neurológico crónico se ve en niños: presentan deterioro mental, conducta hipercinética o agresiva, pérdida de apetito, insomnio y dolores abdominales. Pueden permanecer así largo tiempo, siendo difícil el diagnóstico si no se piensa en este factor, o pueden avanzar hacia una encefalopatía más aguda.

Existe una neuropatía periférica en casos avanzados, que actualmente no suele verse, caracterizada por la caída de la muñeca, por parálisis del radial y parálisis de los músculos oculares externos.

Finalmente, el plomo llega a afectar al riñón de forma aguda y reversible (intoxicación aguda en niños) o de forma irreversible al provocar una nefropatía intersticial. Clínicamente toma la forma de enfermedad de Fanconi.

Otros síntomas de intoxicación son la anemia, la palidez, el punteado de la retina, la línea gris o negra en el margen de las encías y la debilidad muscular.

El diagnóstico instrumental de la intoxicación por plomo es rico en procedimientos, ya que se dispone de mediciones de plomo en plasma y orina, concentración de δ-ALA-deshidratasa en los hematíes y δ-ALA en la sangre y la orina. Si se quiere valorar la carga de plomo en un individuo que ha estado expuesto cuyo diagnóstico es dudoso, se realiza la prueba de edetato de Na_2-Ca, capaz de movilizar el plomo. Se administra durante 1 h una infusión de 1 g de edetato disuelto en 250 mL de suero glucosado y se recoge la orina de 4 días. El límite superior de excreción normal de plomo en un adulto es de 600 µg.

El tratamiento consiste en la retirada inmediata de la fuente de exposición, tratamiento sintomático de los cuadros más graves y eliminación del plomo con quelantes (tabla 71-1). Se suele emplear inicialmente el **edetato de Na_2-Ca,** solo o en combinación con **dimercaprol,** seguidos de **D-penicilamina.** El más corrientemente empleado es el edetato, que produce una rápida desaparición de los cólicos abdominales y de la paresia. La dosificación se expone en la tabla 71-1; la combinación de edetato y dimercaprol es más eficaz que cualquiera de los dos solos, ya que aumenta la velocidad de excreción del plomo y puede ser necesario emplearla en

Tabla 71-1 Dosificación en el tratamiento de la intoxicación por plomo

Fármaco	Dosis y vía
Edetato Na_2-Ca	50 mg/kg/día, intravenosa o intramuscular, durante 5 días. Descansar 2 días antes de iniciar un nuevo curso
Dimercaprol	3 mg/kg, intramuscular profunda, cada 4 h durante 2 días; 3 mg/kg cada 6 h durante 1 día; 3 mg/kg cada 12-24 h durante 7 días
D-penicilamina	0,9-1,5 g/24 h, oral. Crónica: hasta 40 mg/kg por 24 h
Succímero	En niños: 350 mg/m² oral cada 8 h durante 5 días; 350 mg/m² cada 12 h durante 2 semanas más

intoxicaciones graves con concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 900 µg/L. Si se emplea esta combinación, se debe administrar la primera dosis de dimercaprol 4 h antes que la primera de edetato. Debe vigilarse, sin embargo, la función renal, ya que la movilización del plomo y su acumulación excesiva en el riñón pueden causar insuficiencia renal o agravarla si ya existía previamente; de ahí que algunos autores recomienden ajustar la dosis de edetato a la eliminación del plomo en la orina: entre 1 y 2 g de plomo en 24 h. En niños, el producto más indicado es el **succímero** (v. apartado II, 3).

La terapia quelante de mantenimiento en pacientes con encefalopatía residual o con concentraciones de plomo en sangre por encima de 60 µg/dL y demostración de plomo en hueso se consigue con D-**penicilamina** oral, 40 mg/kg/día como máximo.

II. Antagonistas de metales

1. Edetato cálcico disódico

El EDTA forma sales con Na^+ (edetato disódico), con lo que se hace hidrosoluble. Introducido en el organismo, y por su capacidad de quelar iones bivalentes y trivalentes, muestra avidez por el Ca^{2+} y produce intensa hipocalcemia. En cambio, la combinación del EDTA con Na^+ y Ca^{2+} resulta inocua y puede ser utilizada para la quelación de metales que tengan mayor avidez por el EDTA que el propio calcio (fig. 71-1). De este modo, los iones metálicos se fijan al edetato, desplazando al Ca^{2+}, son movilizados de los tejidos y son excretados. Puede quelar varios iones endógenos (Zn, Mn y Fe) y exógenos, siendo esto último su principal aplicación. Su eficacia es máxima en las intoxicaciones por plomo, es discutible en las producidas por cadmio, cromo, manganeso, níquel, vanadio y cinc, y es inútil frente al mercurio, ya que la capacidad de quelar el mercurio es inferior a la afinidad de este por los grupos –SH a los que se encuentra unido dentro del organismo; tampoco es útil en las intoxicaciones por oro y arsénico.

Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que hay que administrarlo siempre por vía parenteral. Desaparece pronto del plasma y difunde con facilidad a los tejidos. Tiene una $t_{1/2}$ de 20-50 min, excretándose el 50% de una dosis por orina en 1 h. La velocidad de excreción requiere una buena función renal, por lo que es necesario asegurar un flujo urinario correcto antes de iniciar la administración.

La principal es su capacidad de lesionar el riñón en su porción proximal; a ello se puede sumar la posible acción nefrotóxica del metal quelado. Si en el curso del tratamiento aparece anuria, debe suspenderse el tratamiento. También puede producir un cuadro de malestar, fatiga, sed, escalofríos y fiebre, y mialgias. Otras veces provoca un cuadro histamínico con estornudos, congestión nasal y lagrimeo, y puede originar glucosuria, anemia, dermatitis, aumento del tiempo de protrombina e inversión de la onda T del ECG. En pacientes con insuficiencia renal se debe usar con precaución y a dosis reducidas.

En las intoxicaciones por plomo se aplica en inyección intramuscular o infusión intravenosa (administrada por lo menos en 1 h), como se ha pautado en el apartado I, 7 y en la tabla 71-1. No es útil como profiláctico, pero sí como diagnóstico de la carga de plomo en el organismo, según lo expuesto anteriormente.

2. Dimercaprol

Es el 2,3-dimercaptopropanol (v. fig. 71-1), inicialmente diseñado durante la Segunda Guerra Mundial para neutralizar un gas arsenical muy vesicante llamado *lewisita;* por ello, el producto se denomina BAL *(british anti-lewisite)*. Su acción se basó en la conocida capacidad del arsénico de fijarse a los grupos –SH de los tejidos; el dimercaprol resultó un compuesto ditiólico con capacidad de formar quelatos estables y no tóxicos con el arsénico, así como con el oro, el mercurio y el plomo. Su capacidad de quelar estos metales en el organismo es tanto mayor cuanto menos tiempo se dé para que se fijen a los grupos –SH del organismo; de ahí que la eficacia del dimercaprol dependa de la rapidez con que se instaure su administración.

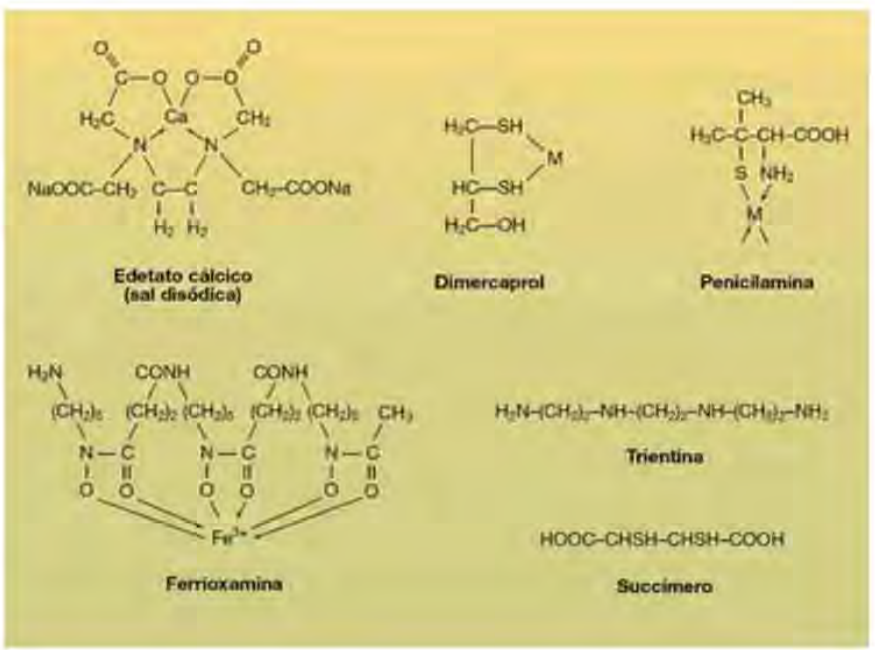


Figura 71-1 Estructura química de varios quelatos de metales (M). La eliminación del Fe^{3+} en la ferrioxamina la convierte en deferoxamina.

Además, el complejo dimercaprol-metal puede disociarse en el propio organismo, antes de su eliminación, o el dimercaprol puede oxidarse y perder su capacidad quelante. Por este motivo, la dosificación está dirigida a mantener una concentración de dimercaprol capaz de favorecer la formación continua del complejo estable dimercaprol-metal (2 de dimercaprol-1 de metal). El problema reside en que la toxicidad intrínseca del dimercaprol es bastante alta y no es posible aumentar la concentración todo lo que podría ser necesario.

No se absorbe por vía oral; se administra por vía intramuscular profunda, alcanzándose el $t_{máx}$ en 30-60 min. Se elimina con rapidez por metabolización y excreción, con una $t_{1/2}$ de 2-3 h.

El 50% de pacientes que recibe una dosis de 5 mg/kg tiene alguna reacción: aumento de presión arterial, taquicardia, náuseas y vómitos, cefalea, sensación de quemazón en los labios, garganta o pene, conjuntivitis, blefaroespasmo, lagrimeo, rinorrea, salivación, hormigueo en las extremidades, sudoración, dolor abdominal, ansiedad e inquietud. Puede producir también anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G-6-PD. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

En las intoxicaciones por mercurio, arsénico y cadmio se debe seguir la pauta de dosis recomendada en la tabla 71-1. Es conveniente alcalinizar la orina, porque, en medio ácido, el complejo con el metal puede disociarse y lesionar el riñón. No sirve para la desintoxicación de derivados orgánicos de mercurio, porque el metal se separa muy lentamente del C; tampoco es útil para reducir las concentraciones de mercurio en el cerebro, por lo que no alivia los síntomas neurológicos del vapor de mercurio.

En las intoxicaciones por cadmio es elevado el riesgo de que produzca insuficiencia renal.

3. Succímero

Es el ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico, que, como el dimercaprol, posee dos grupos –SH (v. fig. 71-1). Es capaz de quelar el plomo, el mercurio y el arsénico, en mucho menor grado el cinc y el cobre, y nada el hierro, el calcio, el cadmio y el magnesio. El complejo quelado es eliminado por la orina, por lo que se necesita una buena función renal.

A diferencia del dimercaprol y del edetato, se absorbe bien por vía oral, aunque de manera variable, y puede administrarse con seguridad en niños; en su distribución queda confinado al espacio extracelular.

Se ha utilizado en la intoxicación por plomo en los niños. La dosis es de 10 mg/kg o 350 mg/m² cada 8 h durante 5 días, seguida de la misma dosis cada 12 h durante 2 semanas. Puede repetirse otra o más tandas al cabo de 15 días, ya que puede haber aumento de rebote del plomo en la sangre.

En ocasiones produce molestias gastrointestinales (10%), elevación de aminotransferasa y fosfatasa alcalina séricas, somnolencia, síntomas gripales, congestión nasal, dolores musculares y reacciones alérgicas.

4. D-penicilamina

Es la β,β-dimetilcisteína, aislada inicialmente por hidrólisis de la penicilina (v. fig. 71-1). Es un quelante de cobre, mercurio, arsénico, hierro, plomo y cinc. La **N-acetilpenicilamina** es aún más eficaz en la intoxicación por mercurio, porque resiste mejor la degradación metabólica.

Por vía oral su biodisponibilidad del 40-70%. se une a proteínas en un 80% y se metaboliza ampliamente en el hígado, eliminándose por bilis y orina, con una $t_{1/2}$ de unas 2 h. Las reacciones adversas son abundantes en forma de: *a)* erupciones cutáneas (5-50%), síndrome tipo lupus (2%), reacciones tipo pénfigo, *b)* polimiositis, *c)* reacciones diversas del aparato gastrointestinales, *d)* proteinuria y hematuria, *e)* depresión de médula ósea.

Se emplea en la *intoxicación* por los metales señalados (v. dosificación en la tabla 71-1), así como en la enfermedad de Wilson, la cistinuria y la artritis reumatoide. En la *enfermedad de Wilson* capta y fija el cobre almacenado en el hígado y los ganglios basales, y lo elimina por el riñón; la dosis es de 1,5-2 g/día por vía oral, administrada en tres tomas, pero, si la situación clínica es grave, se puede alcanzar la dosis de 3 g/día en los primeros 3 meses. La dosis de mantenimiento es de 1,5 g/día o algo menor, para evitar efectos tóxicos. La respuesta clínica está en relación con la precocidad de instauración del tratamiento y el grado de alteración de los ganglios basales del cerebro. En cuanto a la eficacia de la trientina, véase el apartado siguiente.

En la *cistinuria* forma complejo con la cisteína, reduciendo así la formación de cálculos renales de cistina. La dosis habitual es de 2 g/día en cuatro tomas; se ajusta en función de la eliminación urinaria de cistina.

5. Trientina

Es un compuesto quelante, el diclorhidrato de trietilenotetramina (trien) (v. fig. 71-1), cuyo empleo ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que no toleran la D-penicilamina. Puede producir una cupriuresis tan grande o mayor que la penicilamina.

Puede provocar dermatitis de contacto, bronquitis, asma, fiebre y lesiones dérmicas, y anemia ferropénica. En pacientes que desarrollaron lupus por penicilamina, este vuelve a aparecer con la trientina; no así las demás reacciones, como el síndrome nefrótico, el pénfigo, la miastenia o la hematocitopenia.

Se administra por vía oral con el estómago vacío, 1 h antes o 2 h después de las comidas. La dosis inicial en adultos es de 750-1.250 mg/día en 2-4 tomas; en niños menores de 10 años, la dosis es de 500-750 mg/día. Si en 6 meses no mejora la respuesta clínica, o si la concentración sérica de Cu libre permanece por encima de 20 μg/dL, se aumenta a 2 g/día en adultos y 1,5 g/día en niños.

6. Quelantes del hierro

6.1. Deferoxamina

Se obtiene de *Streptomyces pilosus*, en el que se encuentra como un quelato férrico, por lo que es preciso separar previamente el hierro (v. fig. 71-1). Muestra gran afinidad por el ión férrico, con el que forma la *ferrioxamina*, compuesto estable e hidrosoluble. Es capaz de combinarse con el hierro de los depósitos de ferritina y hemosiderina, en mucho menor grado con el de la transferrina y de ningún modo con el de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Aproximadamente, 100 mg de deferoxamina se combinan con 8,5 mg de hierro.

Se absorbe mal por vía digestiva; se metaboliza con rapidez en los tejidos y en el plasma. La deferoxamina tiene una semivida plasmática de 5-10 min, porque se convierte rápidamente en ferrioxamina; esta se aclara con una semivida de 60-90 min, dos tercios por la orina y un tercio por la bilis y las heces.

La inyección intravenosa rápida puede producir hipotensión, taquicardia, eritema y urticaria. Provoca reacciones histamínicas o de tipo alérgico. Puede provocar disuria, diarrea y molestias abdominales; calambres musculares, taquicardia y fiebre.

En ocasiones, ha causado neurotoxicidad visual y auditiva, de carácter reversible. Está contraindicada en el embarazo y en la insuficiencia renal.

En la *intoxicación oral aguda* por hierro es preciso practicar primero el vaciado gástrico. Se administra deferoxamina por vía intravenosa cuando hay signos de shock cardiovascular, un nivel de hierro sérico mayor de 500 µg/dL o hierro libre en plasma. La dosis es de 10 mg/kg/h durante 4 h seguida de 5 mg/kg/h durante 8 h y después 2-5 mg/kg/h hasta que las concentraciones séricas bajen de 100 µg/dL. Nunca se debe pasar de 6 g en 24 h. Si no hay shock, se emplea la vía intramuscular: 1 g inicial, seguido de dos dosis de 0,5 g cada 4 h y después 0,5 g cada 4-12 h según la necesidad.

En la *hemocromatosis primaria*, la deferoxamina es poco útil, siendo preferible la flebotomía. En la *hemocromatosis secundaria* a las transfusiones múltiples debidas a anemias crónicas (p. ej., en la talasemia), se administra deferoxamina mediante infusión lenta, intravenosa o subcutánea, o por vía intramuscular en bolo. La dosis en adultos es de 0,5-1 g/día por vía intramuscular, más 2 g en infusión lenta con cada transfusión (no mezclar con la sangre). Por vía subcutánea, la dosis es de 20-40 mg/kg/día en infusión lenta en la pared abdominal, durante 12 h.

6.2. Deferiprona

La deferiprona (1,2-dimetil-3-hidroxipirid-4-ona) es un quelante del hierro que, a diferencia de la deferoxamina, es activo por vía oral, lo que facilita el cumplimiento terapéutico en situaciones en que hay que administrar un quelante de forma crónica; este es el caso de las hipersideremias secundarias a transfusiones repetidas para evitar graves complicaciones (p. ej., en talasemias; tabla 71-2). Ha mostrado su eficacia en situaciones rebeldes a la acción de la deferoxamina.

La deferiprona es un quelante bidentado (tres moléculas rodean a un ión de hierro). El quelato resultante no lleva carga y puede, por tanto, atravesar membranas, lo que facilita la extracción del hierro de los tejidos. Es así como muestra notable capacidad para extraer hierro del tejido miocárdico, uno de los que más sufren en los casos de hemosiderosis.

La deferiprona incrementa la eliminación del hierro en las heces (en menor grado que la deferoxamina) y en la orina; este incremento es proporcional a la carga de hierro corporal y a la concentración del fármaco. Se metaboliza principalmente por glucuronidación y se elimina por orina en su mayor parte, y por heces de modo variable. Tiene una semivida de eliminación de 3 h, lo que obliga a administrarlo tres veces al día, 25 mg/kg/8 h, y se puede llegar a los 100 mg/kg/día.

Las reacciones adversas más graves son agranulocitosis (casi el 2%), neutrocitopenia (5%), molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y gastralgia), aumento de apetito, aumento de la ALT, color rojizo de la orina y una curiosa reacción idiosincrásica: artritis erosiva, especialmente en el sudeste asiático (del 5 al 20% de los pacientes).

6.3. Deferasirox

Es un quelante tridentado. Se une al hierro en la proporción 2:1 (dos moléculas de fármaco por una de hierro, con alta selectividad). También se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas en más del 99% y se metaboliza por glucuronidación. Tiene una semivida de eliminación de 8-16 h, lo que permite administrarlo una vez al día. Su capacidad para extraer hierro del corazón ha sido todavía poco valorada. Produce algunas molestias gastrointestinales y aumenta ligeramente la creatinina.

6.4. Desrazoxano

Es un agente quelante intracelular capaz de evitar la combinación del hierro con el antibiótico antineoplásico **doxorrubicina**, evitando así la formación de radicales de oxígeno libres en el músculo cardíaco; de este modo evita la cardiotoxicidad de la doxorrubicina (v. cap. 59). Apenas se fija a las proteínas del plasma, se metaboliza en el hígado en el 35-50% y el resto se elimina por la orina sin modificar; su semivida es de 2-4 h. Se administra por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² por cada 50 mg/m² de doxorrubicina, 30 min antes de dar el antibiótico. Puede producir leucocitopenia, síntomas gastrointestinales, alopecia, hipotensión, aumento de enzimas hepáticas, de amilasa y de triglicéridos séricos.

Tabla 71-2 Propiedades de los quelantes del hierro

	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Vía de administración	Parenteral, por lo general subcutánea o intravenosa	Oral	Oral
Semivida plasmática	Corta (min); exige administración continuada	Moderada (<2 h); exige administrarla al menos tres veces al día	Larga, 8-16 h; permanece en el plasma durante 24 h
Índice terapéutico	Alto a dosis moderadas, en personas con sobre carga férrica	Los efectos secundarios más importantes son de tipo idiosincrático	Probablemente alto en pacientes con sobrecarga férrica
Eficiencia quelante; carga del complejo	Alta (hexadentada); molécula cargada	Baja (bidentada); molécula no cargada	Moderada (tridentada); molécula no cargada
Capacidad quelante intracardíaca	Probablemente inferior a la de deferiprona y deferasirox	Alta, tanto *in vivo* como *in vitro*	Datos clínicos insuficientes; prometedores en estudios *in vitro*

Adaptado de Neufeld, 2006.

BIBLIOGRAFÍA

Agency for toxic substances disease registry. Draft Toxicological profile for cadmium. Atlanta: ATSDR; 2008.

Agency for toxic substances disease registry. Draft Toxicological profile for chromium. Atlanta: ATSDR; 2008.

Agency for toxic substances disease registry. Draft Toxicological profile for arsenic. Atlanta: ATSDR; 2007.

Agency for toxic substances disease registry. Draft Toxicological profile for lead. Atlanta: ATSDR; 2007.

Dieter RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. Crit Rev Toxicol 2006;36:359-85.

Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. Med Sci Monit 2006;12:RA57-65.

Klaasen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. New York: McGraw-Hill; 2008.

Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. Clin Lab Med 2006;26:67-97.

Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. Blood 2006;107:3436-41.

Sarkar B, editor. Biological aspects of metals and metal-related diseases. Raven Press: New York; 1983.

Capítulo 72

Farmacología dermatológica

J.N. Boada

En el presente capítulo se aborda el estudio de la aplicación tópica de fármacos para el tratamiento de las enfermedades cutáneas; solo de manera secundaria se tratará del uso tópico de medicamentos para el mantenimiento de las propiedades funcionales y estéticas de la piel. El capítulo se compone de cinco apartados. En el primero se exponen las propiedades fisiológicas de la piel de mayor interés fisiopatológico y terapéutico; el segundo se dedica a los preparados tópicos, incluyendo vehículos, tipos de preparados y principios activos más habituales; en el tercero se describen aspectos farmacológicos generales de los medicamentos tópicos, como la farmacocinética cutánea y algunas acciones farmacológicas y terapéuticas generales; el cuarto aborda la utilización clínica de los medicamentos tópicos, y, por último, el quinto presenta los principios básicos de la fotoquimioterapia.

I. Propiedades fisiológicas de la piel

Existen tres propiedades fisiológicas de la piel que poseen especial importancia en dermatofarmacología: la hidratación, la queratinización y la pigmentación.

a) *Hidratación cutánea.* El mantenimiento de una adecuada hidratación es uno de los objetivos inmediatos de la terapia dermatológica. En la práctica, por hidratación cutánea se entiende la hidratación del estrato córneo. En este sentido, se acepta la importancia de los lípidos intercorneocitarios, sobre todo de las ceramidas, en el mantenimiento de la hidratación. Asimismo, el contenido de agua en la piel depende de su interacción con las moléculas proteicas del estrato córneo. El agua de la piel puede adoptar los siguientes estados fisicoquímicos: agua fuertemente ligada, agua débilmente ligada y agua libre. En estados de intensa descamación, como la psoriasis, el agua fuertemente ligada permanece constante. Por el contrario, el agua débilmente ligada varía y parece que desempeña un papel interesante en la plasticidad cutánea. Se considera que el mantenimiento del equilibrio hídrico de la piel, y particularmente del estrato córneo, depende de tres mecanismos: α) de la peculiar disposición laminar intercelular de los lípidos; β) de la presencia de corneocitos maduros unidos por desmosomas, que proporcionan una pronunciada tortuosidad al recorrido del agua, y γ) de los denominados «factores naturales de hidratación». El desajuste de estos mecanismos interactivos conduce a la xerosis, proceso de gran relevancia en muchas enfermedades cutáneas.

b) *Queratinización.* Es el proceso de transformación de las células basales de la epidermis o queratinoblastos en células córneas o corneocitos, las cuales se desprenden de manera constante y equilibrada. Las células cornificadas se mantienen unidas entre sí por una delicada cubierta lipídica y por cemento intercelular, permitiendo, a pesar de todo, la descamación fisiológica. Los corneocitos desarrollan una especie de «cinturón córneo» que contiene proteínas fuertemente entrecruzadas formadas a partir de precursores presentes en el *stratum granulosum*.

c) *Melanogénesis.* La melanina, sintetizada por los melanocitos, constituye un factor de protección fisiológica frente a las radiaciones UV. Para llevar a cabo su cometido, los melanocitos sintetizan la enzima tirosina hidroxilasa, indispensable para la conversión de tirosina en L-dopa, la cual, posteriormente, se transforma en indol-5,6-quinona, cuya polimerización origina la melanina. En realidad, la melanina es una mezcla de eumelanina (de color oscuro), feomelanina (de color amarillo rojizo) y melanina mixta. La melanina se almacena, junto con otros materiales y enzimas, en los melanosomas, los cuales son transportados por las dendritas de los melanocitos y transferidos a los queratinocitos próximos, de suerte que cada melanocito suministra melanina a unos 30-40 queratinocitos (unidad melanocítico-epidérmica). El proceso íntimo de transferencia de la melanina desde el melanosoma hasta el queratinocito no se conoce bien, pero por microscopia puede observarse que el melanosoma libre se coloca sobre el núcleo celular, como una sombrilla, para protegerlo de la radiación UV. Las diferencias raciales de la pigmentación de la piel no se deben a diferencias en el número de melanocitos, sino al grado de melanización de los melanosomas, a la actividad celular y también a la proporción de los diferentes tipos de melaninas. Merece la pena recordar, finalmente, que el espectro solar se compone de tres bandas de radiaciones UV de acuerdo con su longitud de onda: UVC, de longitud de onda de 200 a 290 nm; UVB, de longitud de onda de 290 a 320 nm, y UVA, de longitud de onda de 320 a 400 nm. De longitudes de onda superiores son la radiación visible y la infrarroja. La UVB y la UVA constituyen el 1% de la radiación solar que llega al suelo de la Tierra. De ambas, la UVB es la responsable de la mayoría de los efectos observables en la piel (quemadura, eritema y pigmentación), así como de los efectos carcinogenéticos. La UVA posee menor efecto sobre la pigmentación, pero su actividad puede potenciarse por el empleo de sustancias fotosensibilizantes, lo que constituye la base de la fotoquimioterapia. También debe indicarse que el efecto pigmentante de la radiación UV posee dos fases, una transitoria, con participación de la UVA y otras radiaciones de onda más larga, que desaparece a las pocas horas, y otra tardía, con intervención de la UVB, que aparece a las 48 h y se mantiene a lo largo de 2-3 semanas. Esta última se debería al estímulo de la síntesis de tirosinasa en los melanocitos. También es de interés tener en cuenta las variabilidades interindividuales en la pigmentación cutánea en los individuos de la raza blanca, sobre todo por su implicación en la selección de los protectores solares (v. apartado III, 2.7). Se admite la existencia de cinco tipos de piel de acuerdo con su sensibilidad a la radiación solar (tabla 72-1).

II. Preparaciones tópicas dermatológicas

Los medicamentos tópicos pueden dividirse en dos grupos: los constituidos por un principio activo acompañado por un vehículo apropiado, y los formados solamente por materiales dotados de propiedades fisicoquímicas especiales, sin principios activos farmacológicos. En la mayor parte de los casos, los vehículos y tales materiales suelen ser los mismos, por lo que se describirán conjuntamente.

Esencialmente, se distinguen tres tipos de materiales: sólidos, semisólidos y líquidos.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Tabla 72-1 Tipos de piel según su respuesta a la radiación solar

Tipo de piel	Piel	Sensibilidad y respuesta pigmentaria
I	Blanca	Elevada sensibilidad, sin pigmentarse prácticamente
II	Blanca	Elevada sensibilidad, se pigmenta con dificultad y escasamente
III	Blanca	Moderada sensibilidad, se pigmenta ligeramente
IV	Ligeramente morena	Poco sensible, se pigmenta fácilmente
V	Moderadamente morena	Reacciona con dificultad a la irradiación y se pigmenta con facilidad
VI	Morena intensa o negra	Insensible, no se quema y se pigmenta profusamente

1. Tipos de vehículos

1.1. Sólidos

Están representados por los *polvos*, simples o combinados. Existen dos clases: inorgánicos y orgánicos.

a) *Polvos inorgánicos:*
- **i)** *Silicato de aluminio y magnesio.*
- **ii)** *Bentonita.* Es silicato de aluminio hidratado coloidal, insoluble en agua. Cuando se mezcla con esta, forma un gel que se utiliza para estabilizar la mezclas de líquidos con polvos.
- **iii)** *Calamina.* Es un compuesto de cinc (carbonato u óxido) coloreado con una pequeña proporción de óxido férrico.
- **iv)** *Talco.* Es un polisilicato de magnesio químicamente inerte con muy poco peso específico. Forma parte de una buena parte de las mezclas de polvos, lociones y pastas secantes.
- **v)** *Dióxido de titanio.* Es un compuesto inerte que puede usarse en lugar de óxido de cinc en combinación con ácido salicílico. Posee mayor capacidad protectora solar que el óxido de cinc.
- **vi)** *Óxido de cinc.* Es un compuesto de uso frecuente para la preparación de pastas y lociones. Posee propiedades cubrientes y protectoras, así como refrescantes y astringentes. No debe usarse en combinación con ácido salicílico ni antralina. Puede transformarse en carbonato de cinc, que es irritante.

b) *Polvos orgánicos:*
- **i)** *Almidón.* El almidón está constituido por gránulos de polisacáridos vegetales. Suelen utilizarse los almidones de maíz, patatas o granos. Posee propiedades absorbentes, pero tiene la desventaja de que puede servir de medio de cultivo para bacterias y levaduras.
- **ii)** *Estearato de cinc.* Es un polvo blanco untuoso al tacto. Se usa en la preparación de pastas.

1.2. Semisólidos

a) *Agentes gelificantes:* son sustancias que, mezcladas con el agua, forman soluciones coloidales que pueden utilizarse como barnices y, sobre todo, como agentes dispersantes. Entre ellos se encuentran goma tragacanto, goma arábiga, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboxipolimetileno.

b) *Bases grasas:* es clásico considerar grasas a las sustancias que resultan untuosas al tacto. Según su origen, se distinguen grasas vegetales, minerales y animales, pero también se diferencian por su consistencia:
- **i)** *Grasas fluidas y aceites.* Consisten en mezclas de triglicéridos fluidos de ácidos grasos saturados y no saturados. Los aceites pueden contener, además, pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, los cuales aumentan con el almacenamiento. Se trata, en general, de sustancias de origen vegetal y de estabilidad limitada. Entre los aceites de uso más frecuente cabe citar el de almendras, el de ricino, el de maíz, el de oliva, el de enebro, el de sésamo, el de coco, el de girasol, el de linaza y el de algodón. Cada uno de ellos posee ciertas características diferenciales. Por ejemplo, el de algodón es ligero y permanece claro incluso por debajo del punto de congelación del agua, empleándose, sobre todo, en cosméticos; el de linaza y el de ricino son aceites secantes. El aceite de oliva ha sido sustituido por aceites más baratos, como el de cacahuete y el de algodón.
- **ii)** *Ceras fluidas.* Se trata de ésteres de alcoholes grasos (alcohol estearílico y alcohol cetílico). Suelen encontrarse formando parte de las denominadas «cremas lípido/agua».
- **iii)** *Grasas untuosas.* Son un conjunto de grasas de cierta consistencia que se utilizan principalmente como bases para pomadas. Entre ellas se encuentran productos de origen animal, como la manteca de cerdo (ahora en desuso) y la lanolina (tanto en su forma anhidra como hidratada), o de origen vegetal, como algunos aceites hidrogenados, entre ellos el de cacahuete.
- **iv)** *Grasas sólidas.* La manteca de cacao, los ésteres de alcoholes superiores y la cera de abejas constituyen un importante grupo de vehículos para la confección de lápices labiales, estabilizadores de cremas, agentes hidrofílicos y emulsionantes.
- **v)** *Grasas minerales.* Existen tres tipos de grasas minerales cuyas características principales se resumen en la tabla 72-2. De estas, las fluidas se utilizan como emolientes para limpiar costras y detritos, así como para disminuir la consistencia de ungüentos y pastas. La vaselina es una de las bases semisólidas de más frecuente uso y puede hallarse en dos formas: blanca y amarilla. En dermatología se prefiere la blanca. Su consistencia puede aumentarse por la adición de parafina sólida (de especial interés en los países cálidos). Los polietilenglicoles (macrogoles) son productos de policondensación de óxido de etileno y agua; su consistencia varía conforme a la longitud de la cadena: el polietilenglicol 300 es líquido, el 400 es semisólido y el 4.000 es sólido.

Tabla 72-2 Tipos de grasas minerales

Fluidas	Semisólidas	Sólidas
Parafina líquida	Vaselina	Parafina sólida
Polietilenglicol 300	Plastibase	Polietilenglicol 4.000
	Cetopolietilenglicol 1.000	
	Polietilenglicol 1.500-4.000	

1.3. Líquidos

a) *Agua:* purificada por cualquiera de los procedimientos admitidos (destilación, ósmosis o intercambio iónico), es uno de los ingredientes más comunes de las soluciones de uso dermatológico.

b) *Glicerol:* líquido de tipo jarabe que se utiliza en lociones y geles.

c) *Etanol:* al 95-96%, o diluido en agua, es también un solvente de uso frecuente. Se puede emplear también el alcohol isopropílico, pero puede provocar sensibilización alérgica.

d) *Propilenglicol:* líquido incoloro, utilizado en la elaboración de ungüentos y cremas, al que pueden incorporarse principios activos, como los corticoides. También se ha demostrado que penetra a través de la piel, transportando los principios activos incorporados. Además, es capaz de conservar el agua contenida en las cremas. Aunque se ha señalado que puede originar sensibilización alérgica, no existe un acuerdo definitivo en este sentido.

e) *Otros líquidos* utilizados menos frecuentemente son el cloroformo, el éter y el sorbitol.

2. Tipos de preparados

Los materiales recién descritos pueden utilizarse solos o combinados, lo que origina una diversidad considerable de formas galénicas cuya nomenclatura resulta compleja y, a veces, confusa. En este caso se emplearán los términos más habituales en el léxico dermatológico español, que no siempre coinciden con los utilizados en otros idiomas. Los preparados dermatológicos pueden clasificarse de diversas maneras, pero, por su claridad y utilidad práctica, conservamos la clasificación propuesta por Polano (1984), con algunas modificaciones. Así, se distinguen los siguientes tipos de preparados (fig. 72-1), cualquiera de los cuales puede contener, además, agentes emulsionantes o estabilizadores:



Figura 72-1 Distintos tipos de preparados dermatológicos.

a) *Preparados monofásicos:*

i) *Polvos.* Las mezclas de polvos suelen emplearse para el cuidado de la piel sana o con fines cosméticos. A este respecto, los de uso más frecuente son el óxido de cinc o el dióxido de titanio, añadiendo talco y estearato de cinc para facilitar la adherencia. La cantidad en que entran a formar parte cada uno debe tomar en consideración las características de la zona de aplicación. Los polvos no suelen usarse como vehículos.

ii) *Bases grasas.* Las bases grasas entran a formar parte de las pomadas, de los lápices, de los emplastos y de los jabones. Los aceites solos apenas se utilizan como vehículos, si bien continúan usándose para la limpieza o como emolientes. Son de mayor utilidad las grasas semisólidas, como las parafinas, la lanolina y el alcohol cetoesteárico. Las pomadas, una de las formas farmacéuticas de uso más extendido, incluyen dos tipos de preparaciones semisólidas: *a)* las que tradicionalmente se conocen como *ungüentos,* en cuya constitución entran a formar parte excipientes hidrofóbicos, como la vaselina, y *b)* las *pomadas* propiamente dichas, que contienen un vehículo lipófilo más un emulsionante, lo que hace que tengan cierta capacidad para absorber agua o exudados acuosos. Tanto unas como otras pueden incorporar principios activos de variada naturaleza. En general, las pomadas poseen capacidad oclusiva, dificultando la evaporación del agua; esta propiedad se encuentra más acentuada en los ungüentos que en las pomadas. Los *emplastos,* inicialmente constituidos por sales de plomo de ácidos grasos superiores, apenas se utilizan en la actualidad. Para la confección de *lápices* de labios se usan las grasas sólidas (p. ej., manteca de cacao con lanolina o cera de ésteres cetílicos).

iii) *Líquidos.* Se utilizan para fomentos, baños, tinturas, pincelaciones, soluciones y geles. Los *fomentos,* casi siempre a base de soluciones de antisépticos o astringentes, son poco frecuentes en la actualidad, a pesar de su utilidad. Lo mismo cabe decir de los *baños.* Las *soluciones* están constituidas por un principio activo disuelto en un líquido. A veces se confunden con las *lociones,* las cuales, además de un principio activo, también contienen polvos (conocidas como *shake lotions* en lengua inglesa). Las *tinturas* son soluciones alcohólicas que contienen un principio activo a baja concentración. Por último, los *geles* están constituidos por polímeros derivados de la celulosa en agua o en solución hidroalcohólica.

b) *Preparados bifásicos:* están formados por la combinación de grasas y líquidos, de grasas y polvos o de polvos y líquidos. Los tipos principales son:

i) *Pastas grasas.* Contienen una mezcla de grasas y polvos. A pesar de que en la actualidad se usan más las pomadas, su adherencia a la piel y su permeabilidad a la perspiración y exudados es mejor que en el caso de estas. Una fórmula característica es la constituida por óxido de cinc y aceite de oliva a partes iguales. Una pasta grasa puede incorporar, además, principios activos. La consistencia de una pasta grasa puede aumentarse añadiendo parafina. Por ejemplo, la pasta Lassar, en uso desde finales del siglo pasado, está constituida por lanolina, vaselina, talco y óxido de cinc a partes iguales (originalmente contenía almidón).

ii) *Lociones y pastas al agua.* El término loción se emplea para designar las combinaciones de polvos y líquidos no grasos (agua y/o alcohol), que también pueden denominarse suspensiones. El uso ha hecho, asimismo, que el término «loción» se adjudique a los preparados que se aplican al cuero cabelludo, aunque lo correcto en ese caso sería llamarlos lociones capilares. En ocasiones requieren ser agitados antes de usar, ya que la fase sólida suele depositarse, pero la adición

de dispersantes, como la bentonita, mejora su estabilidad. Las pastas al agua son también suspensiones, pero con mayor consistencia. Goza de amplio uso la siguiente: talco, óxido de cinc y glicerina (a partes iguales, 25 g), y agua (cantidad suficiente para [c.s.p.] 100 mL, se estabiliza con alginato de sodio, 500 mg).

iii) *Cremas.* Constituyen una de las formas de aplicación tópica de más frecuente uso, pues no solo gozan de aceptables condiciones cosméticas, sino que, además, pueden incorporar fármacos, los cuales se liberan adecuadamente. En su desarrollo ha influido la disponibilidad de eficaces agentes emulsionantes. Existen dos tipos fundamentales: *α) La fase continua es lipídica y la fase dispersa acuosa* (agua en lípido; *w/o, water/oil* en inglés); se les adjudica un efecto refrescante, ya que la evaporación del agua produce esta sensación. La fase lipídica suele estar constituida por combinaciones de parafina, alcoholes superiores y ceras. Este tipo de preparados admiten la incorporación de gran número de principios activos, y *β) La fase continua es agua y la dispersa lipídica* (lípido en agua; *o/w, oil/water* en inglés). Se reconocen como «evanescentes», pues desaparecen de la piel tras su aplicación, sobre todo tras un ligero masaje. De estas existen, a su vez, dos tipos, las aniónicas y las no iónicas, dependiendo del tipo de emulsionante usado. El laurilsulfato sódico es un emulsionante aniónico, mientras que el cetomacrogol es no iónico. Además, los compuestos lipídicos utilizados en la fase dispersa (donde se incorporan los principios activos) son extraordinariamente variados. En su adecuada combinación y forma de preparación, casi siempre celosamente guardadas por las firmas fabricantes, residen las diferencias en la eficacia que pueden observarse con estos preparados. Por lo general, los preparados que contienen corticoesteroides suelen contener entre el 10 y el 40% de propilenglicol, necesario para su disolución.

c) *Vehículos trifásicos.* Se trata de preparaciones que contienen líquidos, lípidos y polvos, como, por ejemplo, óxido de cinc, solución de hidróxido cálcico y aceite de oliva. Entre ellas se encuentran algunas pastas refrescantes, las cuales, por su contenido lipídico, resultan menos desecantes que las lociones. Estas preparaciones permiten, además, la incorporación de principios activos.

3. Vehículos especiales

Debido al impulso de la industria cosmética se han desarrollado nuevos y complicados procedimientos para transportar y liberar los principios activos, de tal manera que se consiga una mayor permanencia de estos en el lugar de aplicación o un aumento en su penetración cutánea. Los vehículos utilizados a tal fin pueden clasificarse en tres grandes grupos: vesiculares (liposomas, niosomas y transfersomas), moleculares (ciclodextrinas) y particulados (microcápsulas y partículas matriciales). Estos vehículos, a su vez, se basan en tres sistemas distintos: cerrados, abiertos y reservorios poliméricos.

a) *Sistemas cerrados:*

i) *Liposomas, niosomas y etosomas.* Los liposomas se elaboran con fosfatidilcolina purificada, que, en presencia de agua, forma unas estructuras macromoleculares en bicapas múltiples (vesículas multilamelares), de unos 5 nm cada una, las cuales adoptan una disposición anular concéntrica con estrechos espacios acuosos entre ellos. A partir de estas estructuras pueden conseguirse vesículas unilamelares grandes o pequeñas. Los fosfolípidos, como la fosfatidilcolina, son sustancias ionizadas, lo que hace que la superficie de los liposomas se encuentre igualmente ionizada. Esta propiedad parece que posee cierta importancia para la interacción con los tejidos. El interés de los liposomas estriba en que pueden utilizarse como vehículos de fármacos, tanto para su administración intravenosa como tópica. En efecto, los fármacos incorporados a los liposomas se fijan en los tejidos diana, liberando su contenido. Ello lleva consigo una notable disminución de su toxicidad, con la consiguiente posibilidad de incrementar la dosis, tal y como se ha visto en el caso de la anfotericina B (v. cap. 67, apartado II, 1.6). Existen otras formaciones, utilizadas sobre todo en preparados cosméticos, a base de moléculas con cabezas hidrofílicas no iónicas, conocidas como *niosomas.* Se trata de moléculas sintéticas cuyo metabolismo se desconoce. Los *etosomas* son liposomas con alto contenido en etanol que pueden atravesar la piel y depositar el fármaco en estratos profundos. La aplicación de liposomas para transportar principios activos a las zonas profundas de la piel cuenta con limitaciones físicas. En efecto, poseen una superficie hidrofílica, por lo que son rechazados por la capa córnea, de naturaleza hidrofóbica. A pesar de ello, existen datos que demuestran que el dipropionato de betametasona y el econazol son más activos en forma liposómica que en gel. La explicación más plausible es que las formas liposómicas actúan como formas de reservorio del fármaco en la superficie cutánea, desde donde es liberado de manera sostenida. Resulta de interés la observación de que los lípidos liposómicos pueden incorporarse a los del estrato córneo. De este modo, la elaboración de liposomas formados por lípidos fisiológicos cutáneos permitiría modificar la composición bioquímica de las membranas externas cutáneas, mejorando su función. Por ejemplo, se ha visto que la piel tratada con liposomas se vuelve más permeable a la hidrocortisona y retiene mejor la humedad. En tal caso, por lo tanto, los liposomas podrían constituir por sí mismos un tratamiento.

ii) *Ciclodextrinas.* Constituidas por anillos de 6, 7 u 8 moléculas de glucopiranosa, se obtienen de la degradación enzimática del almidón. Debido a la disposición espacial que adoptan los grupos hidroxilos primarios y secundarios, la superficie externa de la estructura es hidrofílica, mientras que la interna es lipofílica, lo que sirve para atrapar en ella los principios de naturaleza lipoidea.

iii) *Microcápsulas y submicrocápsulas.* El diámetro de las primeras oscila entre 1 y 1.000 μm, y necesitan presión o abrasión para liberar el principio activo. Las segundas, también conocidas como nanocápsulas, son microrreservorios constituidos por una cubierta polimerizada continua, de variada naturaleza, que rodea a un núcleo gelificado en el que se halla el principio activo. Mediante esta tecnología se aplican las vitaminas A o E.

iv) *Nanotopos.* Se trata de partículas microesféricas de menos de 30 nm, más pequeñas que los poros intercorneocíticos, constituidas por fosfolípidos y un cosurfactante que actúa como estabilizador de la membrana.

b) *Sistemas abiertos.* Los más interesantes son las *microesponjas* y los cristales de sílica inorgánica. Las primeras son sistemas poliméricos que se usan poco por su carestía e insuficiente protección de los principios contenidos. Los segundos consisten en una matriz de vidrio poroso, conocida como «sílica sol-gel», transparente a radiaciones UV superiores a 250 nm, donde quedan retenidas las moléculas orgánicas para su posterior liberación.

c) *Reservorios poliméricos.* Consisten en polímeros de ésteres y de uretanos en los que es determinante la solubilidad relativa del principio activo en el polímero y en la piel. Mediante estos sistemas es posible elaborar formulaciones que contengan principios activos lipofílicos e hidrofílicos.

4. Principios activos

Dado el considerable desarrollo de los excipientes, la variedad de principios activos que pueden incorporarse a las preparaciones tópicas es prácticamente ilimitada. Sin embargo, en la práctica, los principios activos más frecuentemente utilizados son los antimicóticos, los antihistamínicos, los antibacterianos, los antivíricos, los corticoesteroides, los antisépticos, los anestésicos locales, algunos analgésicos antiinflamatorios y opioides, los inmunosupresores y las hormonas sexuales. A ellos deben añadirse otros fármacos que solo se utilizan en el tratamiento de enfermedades cutáneas, como los antipsoriásicos (brea de hulla, tretinoína y antralina), los fotosensibilizantes (psoralenos), los despigmentantes (hidroquinona), los antiseborreicos (sulfuro de selenio), los queratolíticos (ácido salicílico), los antiacneicos (peróxido de benzoílo) y los fotoprotectores (ácido paraaminobenzoico).

De forma general, la molécula constitutiva del principio activo requiere características fisicoquímicas adecuadas para liberarse del

vehículo y atravesar la cubierta cutánea, cuya función de barrera se halla regida por principios fisicoquímicos que no difieren de los ya descritos en los procesos de transporte de membrana (v. cap. 4). En este sentido, el estado de ionización y el coeficiente de partición son factores de primera importancia. La solubilidad del fármaco en el vehículo debe ser tal que no resulte retenido en este, lo que debe conjugarse, además, con un apropiado coeficiente de partición vehículo/piel. Asimismo, se ha podido deducir de experimentos con ácido benzoico y ácido salicílico que la penetración cutánea de fármacos lipófilos es función inversa al estado de ionización hasta alcanzar un máximo, a partir del cual el proceso se invierte. Por lo tanto, la ionización puede mejorar o disminuir las propiedades de penetración de un fármaco, posiblemente como consecuencia de la formación de pares iónicos.

III. Farmacología general de los preparados dermatológicos

1. Farmacocinética cutánea

La *biodisponibilidad cutánea* puede definirse como la fracción de fármaco, en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo. Es fácil comprender que, a diferencia de la administración sistémica, la medida de este parámetro tras la aplicación tópica posee grandes dificultades técnicas. Desde hace unos años se utiliza la microdiálisis y el *cutaneous stripping* (arrancamiento o desprendimiento cutáneo) para estudiar el proceso cinético de transferencia de fármacos desde los preparados tópicos a la piel, sobre todo a la capa córnea. Los resultados obtenidos indican que la medición por desprendimiento cutáneo resulta más exacta y fiable que la microdiálisis.

1.1. Absorción

La capa córnea es la responsable de la resistencia a la difusión. De hecho, presenta una resistencia equivalente a la de la piel completa, y se ha demostrado que su eliminación aumenta la penetración de diversos agentes químicos. Aunque la resistencia de la epidermis a la difusión es muy débil en comparación con la de la capa córnea, se admite que cuando se produce la eliminación de aquella, la epidermis puede desempeñar un papel de barrera casi igual frente a moléculas muy hidrofóbicas. La dermis, asimismo, no actúa prácticamente como barrera, pero, cuando el flujo sanguíneo no es suficiente, puede producirse una retención local de algunas sustancias, como los esteroides, los organofosforados y los antiinflamatorios no esteroideos.

La penetración a través de la capa córnea puede hacerse a través de los corneocitos (vía transcelular) o a través de los espacios intercorneocitarios, pero, como estos representan aproximadamente solo el 5% del volumen de la capa córnea, su participación en los mecanismos de absorción es mínima, por lo que la vía transcelular directa es la vía de mayor importancia. En cuanto a la penetración a través de la vía intercelular, los espacios intercelulares están rellenos de lípidos que forman una bicapa, con una zona lipófila y otra hidrofílica; por ello, esta vía solo puede ser atravesada por sustancias que posean una liposolubilidad adecuada.

Los fármacos también pueden penetrar a través de los anejos cutáneos. En el ser humano, los complejos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas representan aproximadamente entre el 0,1 y el 1% de la superficie cutánea total. En la rata desnuda es aproximadamente el 10%. El papel que, en general, desempeñan las glándulas sudoríparas en la penetración de los fármacos es limitado. En cuanto a los complejos pilosebáceos, es clásico considerarlos como lugares preferentes de penetración, lo que se apoya en el hecho de que las zonas donde existe mayor densidad de complejos ofrecen una permeabilidad superior a la de la piel lampiña. De cualquier modo, su contribución a la absorción sería relevante solo durante los primeros minutos u horas y, en términos cuantitativos, es difícil de establecer, ya que se ha visto que variaciones de 50 a 100 veces en la densidad de complejos pilosebáceos originan variaciones de solo 2-3 veces en la permeabilidad a sustancias como el ácido acetilsalicílico o la cafeína.

El proceso físico fundamental que rige el paso de los fármacos a través de la piel es la *difusión pasiva*, fenómeno que, en este caso, se complica por la existencia de diferentes capas celulares con distintas resistencias a la difusión. Existe una serie de compuestos con capacidad para modificar el coeficiente de partición lípido/proteínas, facilitando así el paso de fármacos a través de la capa córnea. Se conocen como «intensificadores de la penetración química» y, entre ellos, se encuentran el dimetilsulfoxido, algunos terpenos y algunos ácidos grasos y alcoholes.

1.2. Metabolismo

Aunque la actividad metabólica se localiza principalmente en la epidermis, si se expresa en términos de contenido proteico, la actividad de la dermis es proporcionalmente mayor que la de la piel entera, entre otras razones porque su masa es mayor. Así, aunque las esterasas epidérmicas hidrolizan aceponato de metilprednisolona 20 veces más deprisa que en la dermis, ambas capas contribuyen por igual al metabolismo total. Además, la existencia de folículos pilosos parece que favorece también el metabolismo. La actividad metabólica de la piel se pone de manifiesto en la transformación de hidrocortisona en cortisona, de estradiol en estrona y por la hidrólisis de los ésteres de los corticoesteroides. En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel es de escasa cuantía en comparación con la hepática (entre el 2 y el 6% de esta), lo que no impide que deba de tomarse en consideración cuando un fármaco se aplique por vía tópica. La familia de los CYP es la más importante entre las enzimas que metabolizan fármacos en la piel. Así, los queratinocitos en proliferación expresan CYPA1A, CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1 y CYP3A; el CYP1A1 es el mejor conservado en la piel. Se trata de una enzima constitutiva de actividad muy baja que necesita ser inducida para ser medida. No parece poseer un sustrato único, de manera que diferentes hidrocarburos aromáticos policíclicos son sensibles a su actividad.

La actividad metabólica cutánea se proyecta en dos direcciones: una, la posibilidad de generar productos cancerígenos, y otra, la de controlar las concentraciones en fase de equilibrio estacionario para diferentes compuestos, como ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas, glucocorticoides, retinoides y leucotrienos.

Así, no es difícil imaginar que las enzimas cutáneas constituyan dianas de interés en el desarrollo de estrategias terapéuticas para enfermedades de la piel. Además, durante los últimos años, la posibilidad de administrar vacunas y polipéptidos (como la insulina) por vía transcutánea ha centrado el interés en el conocimiento de la actividad proteolítica de la epidermis. En tal sentido, la utilización de cultivos celulares ha supuesto un avance notable.

2. Acciones farmacológicas de los preparados tópicos

Pueden producir los siguientes efectos y acciones:

a) *Emoliente.* Es el efecto de ablandar la piel.
b) *Astringente.* Es la desecación de los exudados en las lesiones en que existe pérdida de tejido cutáneo.
c) *Reductor.* Es el efecto reductor químico de algunos fármacos que han sido utilizados en el tratamiento de la psoriasis. Se ha comprobado que estos compuestos pueden inhibir la formación de radicales libres de oxígeno. Entre ellos se encuentra, por ejemplo, la resorcina.
d) *Queratoplástico.* Lo desarrollan los productos que restauran la capa córnea. No parece, sin embargo, que existan preparados que produzcan este efecto. En todo caso,

al limpiar los detritos o actuar contra las infecciones, algunos fármacos pueden facilitar los mecanismos fisiológicos reparadores.

e) *Queratolítico.* En sentido estricto supone la disolución de la capa córnea; pero lo que se consigue es un reblandecimiento de la queratina y una dehiscencia de las capas celulares del estrato córneo. Dentro de la acción queratolítica se incluye el denominado «pelado» químico para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

f) *Cáustico o anerético.* Efecto similar a una quemadura que puede derivarse del uso de ácidos o bases fuertes a concentraciones relativamente elevadas (p. ej., ácido tricloroacético al 70%).

g) *Rubefaciente.* Lo poseen determinados productos que, colocados sobre la piel, provocan una vasodilatación intensa, de la cual pueden derivarse efectos analgésicos o antialopécicos.

h) *Depilatorio.* Puede conseguirse por la aplicación de compuestos que rompen los enlaces disulfuro de las moléculas de cisteína en la parte imperfectamente queratinizada del folículo. Entre los más utilizados se encuentran algunos compuestos de azufre (sulfuros de bario, de sodio o de estroncio, o ácido tioglucólico).

i) *Protector solar.* Puede derivarse del uso de productos que absorben o reflejan la radiación ultravioleta, como el ácido paraaminobenzoico.

j) *Pigmentante.* Se obtiene por dos vías: mediante productos que reaccionan con la queratina y proporcionan un color parduzco (p. ej., dihidroxiacetona), y los que incrementan la existencia de melanina en la piel (p. ej., metoxaleno).

k) *Despigmentante.* Lo poseen los derivados de la hidroquinona que interfieren la biosíntesis de la melanina.

l) *Hidratante.* Se consigue de modo transitorio mediante preparados que evitan la evaporación o con principios que retienen agua sobre la superficie cutánea.

IV. Farmacología clínica dermatológica

A. Consideraciones generales

La dermatología es de las pocas especialidades médicas en que la prescripción de formulaciones magistrales sigue vigente, pero el número y la variedad de medicamentos tópicos de producción industrial existentes en la actualidad permite tratar la mayoría de las afecciones cutáneas sin recurrir a tales formulaciones. Por ello, en el presente apartado se ha prestado especial atención a las especialidades farmacéuticas de uso tópico comercializadas en España.

Debe advertirse, de modo general, que muchas de las especialidades comercializadas fueron introducidas hace décadas y no se dispone de datos contrastados sobre su eficacia clínica, máxime cuando muchas están constituidas por combinaciones de varios vehículos y de varios principios activos. No obstante, se intentará dar una visión objetiva de sus propiedades e indicaciones clínicas.

La correcta prescripción de un preparado dermatológico implica tener presente las siguientes consideraciones:

Terapia tópica y/o sistémica. Aunque no existen normas establecidas para elegir una u otra forma de terapia, los criterios expuestos en la tabla 72-3 pueden servir de orientación.

Posología. La dosificación de los preparados dermatológicos se hace habitualmente sobre una base empírica. Como norma general, se asume que una o dos aplicaciones diarias son suficientes para la mayoría de los preparados, entre otras razones porque los procesos cinéticos a través de la piel son lentos, pero existen otros factores que también deben tenerse en cuenta: *i)* la concentración del principio activo. En los preparados dermatológicos es habitual expresar la concentración en porcentajes de principio activo o en partes; *ii)* el grosor de la capa aplicada. Es innecesario aplicar capas gruesas. Existen pruebas de que el exceso en la dosis no acelera la mejoría del proceso, y *iii)* la forma de aplicación: el vendaje oclusivo y la fricción aceleran la penetración.

El vehículo no es un placebo. Como ya se ha señalado en repetidas ocasiones, los vehículos de los preparados dermatológicos son portadores de efectos terapéuticos, a veces tan importantes como el del propio principio activo

El «argot» de las formulaciones magistrales. Como ya se ha señalado, afortunadamente, cada vez son más los preparados comercializados disponibles para el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Aun así, las formulaciones galénicas continúan constituyendo una las principales características de la terapia en dermatología. En tal sentido, es aconsejable conocer algunos de los términos y abreviaturas más habitualmente utilizados:

a.a. = a partes iguales.
c.s.p. = cantidad suficiente para.
c.p. = cantidad para.

Tabla 72-3 Elección de terapia dermatológica

	Terapéutica tópica	Terapéutica sistémica
Enfermedad localizada simultáneamente en la piel y en otros tejidos	+	+
Enfermedad de localización solo cutánea y presuntamente sensible al tratamiento	+	
Enfermedad localizada en las zonas profundas de la piel	(±)	+
Pequeñas zonas de piel afectadas	+	
Grandes zonas de piel afectadas	+	+
Primer paso hepático	+	(±)
Fármacos de alto poder alergógeno		(±)

d.s.a. = disuélvase según arte.
h.s.a. = hágase según arte.

Además, el prescriptor debe conocer la cantidad que debe preparar el farmacéutico, que depende de la extensión de la superficie cutánea que se debe tratar. El *British National Formulary* recomienda las cantidades consignadas en la tabla 72-4.

Variabilidad inter- e intraindividual. Incluye: *i)* la *región anatómica*, ya que el grosor de la piel, su riego sanguíneo y su contenido en anexos varían según la zona anatómica, determinando cambios en el proceso de absorción, tal y como se muestra en la tabla 72-5; *ii)* la *edad:* la piel de los niños y, sobre todo, la de los recién nacidos es más permeable que la del adulto; *iii)* las *condiciones ambientales:* aunque pocas veces tenidas en cuenta, todas las condiciones ambientales que tiendan a disminuir la hidratación de la superficie cutánea, como el aire caliente y seco, hacen disminuir la penetración de los fármacos, y viceversa, y *iv)* el *estado patológico:* los cambios en la función de barrera de la piel producidos por las dermopatías modifican sustancialmente la penetración de los principios activos, como se ha demostrado en la psoriasis, entre otras.

Tabla 72-4 Relación entre superficie y cantidad administrada

Zona afectada	Crema o pomada (g)	Loción (mL)
Cara	5-15	100
Ambas manos	25-50	200
Cuero cabelludo	50-100	200
Ambos brazos o piernas	100-200	200
Cuerpo completo	200	500

Tabla 72-5 Absorción según la región anatómica

Lugar de aplicación	Absorción
Antebrazo (cara anterior)	1
Antebrazo (cara posterior)	1,1
Bóveda plantar	0,14
Tobillo	0,42
Palma	0,83
Dorso de la mano	1,7
Cuero cabelludo	3,5
Hueco axilar	3,6
Frente	6
Ángulo mandibular	13
Escroto	42

Modificado de Harms y Saurat, 1991

B. Utilización terapéutica de los preparados dermatológicos

1. Antiacneicos

Los tres objetivos de la terapia del acné son: reducir la seborrea, suprimir la retención sebácea y reducir la inflamación e infecciones añadidas. Para el primer objetivo se cuenta con preparados hormonales de uso sistémico (estrógenos y ciproterona). Para el segundo, el peróxido de benzoílo, la tretinoína y el adapaleno. Y, para el tercero, el peróxido de benzoílo, antibióticos tópicos y orales, corticoterapia intralesional, ácido azelaico y cinc. Debido al hecho de que algunos de estos fármacos ya han sido estudiados en otros capítulos y otros lo serán en breve, solo se hará referencia al peróxido de benzoílo, al ácido azelaico, a los retinoides, al adapaleno y al tazarateno.

El **peróxido de benzoílo** reduce la población de *Propionibacterium acnes*, germen implicado en el desarrollo de la enfermedad, así como de *Staphylococcus epidermidis*. Se emplea a concentraciones del 2,5, el 5 y el 10%. Se halla comercializado en forma de gel, aerosol y crema al 10%. Posee efectos irritantes que pueden disminuirse utilizando concentraciones bajas y una sola aplicación al día. También se ha recomendado el uso en días alternos con isotretinoína. Es preciso tener en cuenta el posible desarrollo de alergia y de fotosensibilización. Debe advertirse a los pacientes que puede alterar el color de las prendas de vestir. Se halla indicado en el tratamiento del acné ligero a moderado, pero puede asociarse a antibióticos y retinoides en el tratamiento de formas más graves.

El **ácido azelaico,** o ácido nonadioico, posee un mecanismo de acción semejante al del peróxido de benzoílo, aunque resulta mejor tolerado y se acompaña de efectos antiinflamatorios. Se encuentra comercializado en crema al 20%.

La **tretinoína** es el ácido transretinoico (v. cap. 58). Posee otras indicaciones clínicas, como el tratamiento de las arrugas y de las melanosis características del fotoenvejecimiento, la ictiosis, *Molluscum contagiosum*, las verrugas plantares y la pitiriasis *rubra pilaris*. Bajo la influencia de este compuesto, el recambio de las células epiteliales del infundíbulo aumenta, la capa córnea se vuelve menos consistente y se elimina fácilmente con el sebo. Por ello, el folículo se torna menos propicio a la colonización anaerobia y, además, facilita el acceso de otros fármacos. La tretinoína posee efectos irritantes sobre la piel, por lo cual deben adoptarse precauciones para su uso: no utilizar concentraciones superiores al 0,05% para la cara, tomar en consideración el tipo de piel y evitar la exposición solar. Aunque cuando se utiliza en forma tópica no parece teratógena, es preferible no usarla en las embarazadas a menos que el beneficio justifique el riesgo. Se encuentra comercializada en crema en concentraciones del 0,025, el 0,05, el 0,1 y el 0,4%. Los resultados empiezan a observarse pasadas 2-3 semanas. Existen comercializadas combinaciones de tretinoína con azufre, elemento frecuentemente utilizado en el pasado por sus propiedades antifúngicas, antiparasitarias, antisépticas y antiseborreicas, pero mal aceptado en la actualidad por sus escasas condiciones dermoestéticas y organolépticas. Otras formulaciones comercializadas de tretinoína contienen también antibióticos, antisépticos, reductores o antiinflamatorios, todos ellos de eficacia controvertida.

La **isotretinoína** es un isómero sintético de la tretinoína con actividad semejante.

El **adapaleno** es un derivado del ácido naftoico que se une a los receptores nucleares del ácido retinoico, modificando, de ese modo, el proceso de queratinización y diferenciación epidérmica; evita que las células se unan entre sí, con lo que disminuye la formación del comedón. Por vía tópica, la absorción es mínima. Se utiliza

en el acné vulgar, especialmente cuando predominan las pústulas, pápulas y comedones, en una aplicación al día.

El **tazarateno** también se utiliza como antipsoriásico (v. apartado IV, B, 6.1); se ha mostrado superior a la tretinoína y más seguro (no mutagénico, no carcinogénico, no teratogénico, no sensibilizante y no fototóxico). Se usa en forma de gel al 0,1 y al 0,05% (v. cap. 58).

2. Queratolíticos

Como ya se ha señalado, ninguno de los queratolíticos produce disolución de la capa córnea, por lo que sería más correcto llamarlos *exfoliantes*.

El **ácido salicílico** disminuye la cohesión de los corneocitos por disolución del cemento intercorneocítico. Posee, por ello, un efecto descamativo o exfoliante. Se absorbe a través de la piel y se recupera en la orina el 60-85% de lo administrado tópicamente. Se utiliza en forma de ungüento con vaselina u otros excipientes grasos. También puede asociarse a corticoides (facilitando su penetración), antralinas y otros queratolíticos. Las concentraciones más usuales son del 2-3%. A concentraciones superiores al 15% puede ser necrosante. En general, su empleo se sigue de irritación local. Se emplea, sobre todo, en el tratamiento de las queratodermias palmoplantares, las ictiosis y la psoriasis.

El **ácido benzoico** posee una débil acción queratolítica. Suele utilizarse en combinación con el ácido salicílico.

El **ácido láctico** es queratolítico a concentraciones del 10%. En asociación con otros queratolíticos, puede usarse para el tratamiento de las verrugas.

La **urea** facilita la descamación. Su potencia es inferior a la del ácido salicílico. Se emplea a concentraciones que oscilan entre el 3 y el 30%. La indicación clínica principal es la ictiosis.

El **ácido glucólico** está incorporado a numerosas preparaciones dermatocosméticas para el tratamiento químico del envejecimiento cutáneo, por lo que es de uso frecuente. A pesar de ello, no existen indicaciones clínicas precisas para este compuesto. Se suele utilizar en concentraciones que oscilan entre el 50 y el 70%.

3. Antihistamínicos y antipruriginosos tópicos

Los antihistamínicos pueden resultar de utilidad para el alivio de los síntomas producidos por las picaduras de insectos. Entre ellos se encuentran comercializados para la vía tópica el dimetindeno, la prometazina y la tripelenamina. Existen también asociaciones de difenhidramina o dexclorfeniramina con sustancias de variada naturaleza; también se hallan comercializados diferentes preparados antipruriginosos a base de amoníaco, lidocaína, crotamitón, belladona, mentol, ictamol, alcanfor y cloruro de mercurio.

4. Analgésicos y anestésicos

La **capsaicina**, principio derivado del ácido nonenoico, es responsable del efecto picante del pimiento (v. cap. 3, apartado I, A, 3.2). Produce una depleción local de sustancia P, impidiendo, además, su reposición (v. cap. 25). De ello se deriva una acción analgésica que se ha mostrado de utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en dolores de otra naturaleza. Puede emplearse en crema al 0,025 y al 0,075%, no recomendándose su aplicación más de cuatro veces al día. Puede originar sensación de escozor e irritación local, y no debe usarse en niños de menos de 2 años. Una respuesta particularmente interesante se ha observado en el prurigo nodular tras un tratamiento relativamente prolongado (de 2 semanas a 10 meses). Para **anestésicos** tópicos, véase capítulo 19, apartado II, a) y b).

5. Despigmentantes

Son muy numerosos, pero solo unos pocos han alcanzado uso clínico. En su mayoría se trata de agentes de origen vegetal que inhiben la tirosinasa; también hay sustancias lipofílicas con actividad antioxidante y compuestos que producen descamación *(peeling)*.

Se acepta que la **hidroquinona** —un inhibidor de la tirosinasa— es el más adecuado, pues no provoca despigmentación permanente. Se ha mostrado eficaz en las melanosis solares, el melasma y las efélides. Debe administrarse durante 2-4 meses. Produce irritación dependiente de la concentración. Habitualmente se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 5%, variando su eficacia en relación directa con ellas. Por encima del 5%, la irritación aparece en frecuencia superior al 30%. Un problema que debe tenerse en cuenta es que dicha irritación, a su vez, puede ser causa de hiperpigmentación posterior, por lo que es recomendable el uso de un corticoide a baja concentración para evitarla.

Otras sustancias despigmentantes, con las que se posee menos experiencia, son el **ácido azelaico** (ya estudiado como antiacneico), el **isopropilcatecol** y algunas **mercaptoaminas.**

6. Antipsoriásicos tópicos

La psoriasis es una enfermedad que afecta aproximadamente al 2% de la población de raza caucásica. Uno de los principales problemas para el avance de la terapia antipsoriásica es la carencia de modelos animales apropiados. Afortunadamente, el empleo de animales transgénicos con sobreexpresión cutánea de citocinas o de ratones xenotrasplantados con tejidos cutáneos humanos ha abierto unas perspectivas interesantes. Asimismo, existen algunos datos que indican que la utilización tópica de los inhibidores de la calcineurina podría ser de utilidad en algunas formas de psoriasis, pero todavía no se ha llegado a una conclusión definitiva. Por lo tanto, en este lugar se describen el tazaroteno, el ditranol, los alquitranes y el calcipotriol, todos ellos fármacos de aplicación tópica con los que se posee una amplia experiencia. Más adelante se expone el uso de los fotosensibilizantes en combinación con la radiación UVA. Es necesario advertir de que, por el momento, no se dispone de ningún remedio farmacológico curativo de esta enfermedad.

6.1. Tazaroteno

Se trata de un retinoide acetilénico que es transformado en su metabolito activo, el ácido tazaroténico, por las esterasas cutáneas (v. cap. 58, apartado I, A). No se acumula en el tejido adiposo y sufre una ulterior transformación en sulfóxido, y es eliminado por la orina y por las heces, con una semivida terminal de unas 18 h. El ácido tazaroténico se liga de manera selectiva a los receptores cutáneos para retinoides, por lo que su mecanismo de acción es semejante al de estos. Este compuesto ha demostrado ser particularmente eficaz tras su aplicación tópica en el tratamiento de la psoriasis en placas de ligera o moderada intensidad. Se recomienda su aplicación una sola vez al día.

6.2. Ditranol

El ditranol o antralina (1,8-hidroxi-9-antranona) es un derivado desmetilado de la crisarrobina, principio activo obtenido del *Vouacapoua araroba* —árbol de Sudamérica y del Sudeste asiático— que ha sido utilizado en la psoriasis desde hace casi 100 años. Su mecanismo de acción es complejo y no bien conocido. Clásicamente se lo considera «reductor» por su facilidad para oxidarse, pero se desconoce si este hecho participa en su acción antipsoriásica. Se sabe que provoca una normalización de la queratinización, que se acompaña de una reducción de poliaminas epidérmicas y de una inhibición de

la respiración celular. No puede atravesar la epidermis, por lo que no posee toxicidad sistémica; de todos modos, es recomendable utilizarlo con cautela en pacientes afectos de insuficiencia renal o cuando se emplee durante largo tiempo y en superficies extensas. Su empleo se halla limitado por las alteraciones en la pigmentación (sobre todo, en las zonas circundantes de las lesiones) y por las manchas de las prendas de vestir que es capaz de provocar. Su acción carcinógena y mutágena observada en animales no se ha confirmado en la especie humana.

Frente a la clásica cura de Ingram, consistente en baño de brea de hulla seguido de radiación UV y de la aplicación de pasta Lassar que contiene antralina, dejándola actuar hasta las 24 h, se ha pasado a la terapia de aplicación breve, con la que se consigue disminuir los problemas de la pigmentación sin perder eficacia. En esta se comienza aplicando concentraciones relativamente altas (0,25-0,5%) durante 20-30 min, lavando las zonas de aplicación inmediatamente después. Aun así, el uso de antralina requiere experiencia y cuidados específicos, por lo que es preferible su aplicación en medios especializados. Se han ensayado también diferentes fórmulas combinando ácido salicílico y óxido de cinc en pomada, sin que se hayan detectado mejoras significativas en su eficacia. La antralina se halla comercializada como producto único al 0,4 y al 2% en pomada, y también en combinación con ácido salicílico en lápices, crema y pomada.

6.3. Alquitranes

Al igual que la antralina, los alquitranes también se consideran «reductores». Tampoco se conoce su mecanismo de acción, si bien se les atribuye cierto efecto antimitótico. Los alquitranes se obtienen por destilación destructiva de diversos materiales orgánicos. Existen tres tipos: de origen vegetal, como el alquitrán de pino y el alquitrán, o aceite, de cedro y de cade, que contienen cadineno y fenoles; el alquitrán de esquistos (peces fósiles) bituminosos del Tirol, del cual deriva, por tratamiento con azufre, el ictamol, producto que se utiliza como antipruriginoso, y la brea de hulla, obtenida por destilación destructiva de la hulla; posee una compleja composición química con predominio de fenoles. De ellos, el más utilizado en la psoriasis es la brea de hulla, la cual forma parte del régimen de Goeckerman, que consiste en aplicar un gel al 2-5% unas horas antes de la irradiación UVB, a dosis infraeritematógena. La duración es de 4-6 semanas, y la mejoría es visible a la tercera semana. Se encuentra comercializada como producto único en gel al 0,39% o combinada con alantoína, o con clorcinaldol, o con salicílico.

6.4. Derivados de la vitamina D

El **calcipotrieno** (o calcipotriol) es un análogo sintético de la 1,24-dihidroxi-vitamina D_3. Posee una potencia 200 veces menor que esta como hipercalcemiante. Cuando se aplica tópicamente, puede apreciarse una mejoría de las lesiones psoriásicas al cabo de 2-3 semanas. Tras su aplicación tópica, el 6% es absorbido a través de las placas psoriásicas. Se ha mostrado, al menos, tan eficaz como la betametasona o la antralina. El **calcitriol** también se halla disponible en forma tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas. El **tacalcitol** es otro análogo que inhibe la proliferación de queratinocitos y estimula su diferenciación. En aplicación dérmica, la absorción sistémica es menor del 0,5%. Se aplica al 0,0004%, una vez al día.

7. Protectores solares

Dado el indiscutible papel de la radiación solar en el desarrollo de diversas dermopatías, en los últimos años se ha asistido a un importante desarrollo de los protectores solares. Estos compuestos se utilizan para prevenir las quemaduras solares, las queratosis actínicas, el envejecimiento de la piel y las reacciones de fotosensibilidad, así como para disminuir la incidencia de los tumores cutáneos. En su mayor parte, los protectores solares químicos absorben la radiación UVB (290-320 nm), que se halla implicada en las quemaduras solares y en el desarrollo de tumores cutáneos. Las radiaciones UVA son más difíciles de detener y son responsables del bronceado y de las reacciones de fotosensibilidad causadas por agentes químicos. La UVA penetra en la dermis, en tanto que la UVB se absorbe por la epidermis. Junto con los fotoprotectores clásicos, en la actualidad se utilizan compuestos antioxidantes sintéticos y naturales, con la finalidad de evitar las consecuencias de la producción de radicales libres de oxígeno por las radiaciones.

Los protectores solares se identifican por el denominado «factor de protección solar» (FPS), que es el cociente resultante de dividir la cantidad de energía requerida para producir un eritema mínimo en presencia del protector por la cantidad requerida para producir el mismo efecto en ausencia del protector. Existen dos tipos de protectores: los químicos y los físicos. En la tabla 72-6 se exponen los compuestos utilizados más frecuentemente y sus características protectoras. El grado de protección que puede conseguirse con estos productos, medido en términos de FPS, depende del tipo de producto y

Tabla 72-6 Tipos de protectores solares

	Compuesto	Protección UVA	Protección UVB
Químicos (absorben los fotones)	Benzofenonas	+	+
	PABA y derivados	–	+
	Cinamatos	–	+
	Salicilatos	–	+
	Derivados de benzilidina alcanforada	–	+
	Derivados de dibenzoilmetano	+	+
	Benzimidazoles	–	+
	Avobenzona	+	–
	Metilantranilato	+	+
Físicos (bloquean los fotones)	Óxido de titanio	+	+
	Óxido de cinc	+	+

también de su concentración. El problema es que no existe una metodología homologada internacionalmente para su determinación, existiendo, además, ciertas diferencias en las concentraciones autorizadas. Una de las críticas más importantes que se ha hecho al uso del FPS determinado mediante el procedimiento recomendado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense es que la cantidad de producto que habitualmente usa el consumidor es menor que el utilizado en las pruebas de evaluación, lo que puede suponer una protección deficitaria. Ello, unido al hecho de que la mayor parte de las preparaciones contienen combinaciones de dos o más agentes, hace prácticamente imposible establecer una clasificación basada en su potencia protectora tomando como base solamente los principios activos. Por ello, es imprescindible comprobar directamente en las marcas comercializadas el factor de protección, el cual se expresa como un número, que puede llegar hasta 50. La FDA recomienda que en las etiquetas de los filtros solares no figuren FPS superiores a 30. En cualquier caso, desde un punto de vista práctico, los fotoprotectores más recientes incluyen en su fórmula combinaciones de principios que absorben la radiación UVA y la UVB (bemotrimizol, bisoctrizol), los cuales se incorporan a productos cosméticos y de parafarmacia. En la tabla 72-7 se proponen los factores solares que hay que usar dependiendo del tipo de piel. Por último, como estos compuestos se suelen usar antes del baño, posee interés conocer si están preparados para resistir total *(waterproof)* o parcialmente *(water resistant)* el agua o si son resistentes al sudor. Los primeros mantienen sus efectos hasta 80 min después de haber tomado el baño, y los segundos, 40 min. Los terceros mantienen su protección después de unos 30 min de sudoración intensa.

Como se señaló más arriba, hay formulaciones tópicas que contienen compuestos antioxidantes, como carotenoides, polifenoles y extractos vegetales; asimismo, se considera de utilidad el empleo de enzimas reparadoras del ADN, asunto que aún se halla en fase de desarrollo experimental.

Indicación terapéutica de evidente interés es la *acción preventiva antitumoral* de los fotoprotectores. En este sentido, los datos disponibles permiten concluir que estos preparados pueden prevenir la aparición de tumores espinocelulares; no hay pruebas, sin embargo, de que reduzcan el desarrollo de carcinomas basocelulares y melanomas.

En los últimos años se ha desarrollado una línea de formulación para los filtros solares consistente en su incorporación a **nanoparticulas**. Esta novedosa formulación confiere una mayor eficacia protectora, pero su seguridad no ha sido plenamente resuelta.

Finalmente, los filtros solares no deben utilizarse en niños menores de 6 meses.

Tabla 72-7 Factores solares según el tipo de piel

Tipo de piel	Factor de protección recomendado
I	20-30
II	12 a <20
III	8 a <12
IV	4 a <80
V	2 a <40
VI	Ninguno

8. Glucocorticoides tópicos

8.1. Consideraciones generales

Los glucocorticoides de uso tópico suelen poseer una elevada potencia antiinflamatoria, si bien sus propiedades farmacológicas son cualitativamente semejantes a las de los compuestos de uso sistémico (v. cap. 52). Estos compuestos difunden a través de las membranas celulares e interaccionan con los receptores celulares localizados en las células dérmicas. Además, tras su absorción percutánea pueden ocasionar supresión de la función suprarrenal. Asimismo, tras su aplicación, forman un «reservorio» cutáneo, por lo que teóricamente no es necesario aplicarlos más de una vez al día o incluso cada dos.

El correcto uso de un preparado de corticoides tópicos requiere el conocimiento de los siguientes hechos:

a) Existen dificultades para establecer las diferencias de potencia entre preparaciones. En efecto, aunque se han propuesto diferentes pruebas, ninguna ha sido homologada. De modo orientativo suelen encuadrarse dentro de cuatro grupos de potencia decreciente, como se detalla más adelante.

b) Su penetración cutánea y sobre todo su eficacia dependen de una serie de factores: *a) Concentración del principio activo.* Como puede verse en la tabla 72-8, un mismo compuesto puede encontrarse comercializado a concentraciones distintas, consiguiéndose de esta manera diferentes efectos. *b) Forma galénica.* Las pomadas son más oclusivas que las cremas, por lo que se prefieren para las lesiones xeróticas; las cremas poseen una indicación más adecuada en el caso de lesiones intertriginosas y húmedas. La hidratación de la piel con urea, por ejemplo, facilita la penetración de los corticoides a través de la piel. *c) Técnica de aplicación.* Junto con la habitual aplicación de una cantidad discrecional acompañada de un ligero masaje, para algunas afecciones es recomendable el empleo de vendajes oclusivos que incrementan la humedad y facilitan la penetración. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que con ello se facilita la retención de secreciones, las infecciones y la absorción sistémica. Por ello, no es prudente dejar un vendaje oclusivo más de 12 h. Por último, existen lesiones que responden a la administración intralesional mediante inyección intradérmica o con Dermojet. *d) Características de la piel.* Ya se ha señalado en otro lugar que la piel afectada por lesiones que conlleven una pérdida de sus propiedades de barrera, como en la psoriasis, es más permeable a la penetración de los corticoides. *e) Lugar anatómico.* Existen pruebas suficientes de que, con independencia de la existencia de lesiones o no, la absorción de los corticoides depende del territorio donde se apliquen. Por ejemplo, en comparación con el antebrazo, la hidrocortisona se absorbe 40 veces más en el escroto, 6 en la frente, 2,5 en el tronco y 1,7 en el dorso de la mano.

c) *Pauta posológica.* Se acepta que la aplicación una o dos veces al día es suficiente, pero también puede ensayarse, dependiendo de la naturaleza e intensidad de las lesiones, hacerlo en días alternos, pues ya se ha señalado antes que los corticoides forman un reservorio cutáneo desde el que son liberados lentamente. De este modo pueden evitarse algunos de sus efectos adversos, así como su paulatina pérdida de eficacia. Asimismo, ya que la rápida supresión del tratamiento puede producir, en algunos casos, fenómenos de rebote, es aconsejable retirar el tratamiento de forma gradual. En este sentido, resulta de utilidad comenzar el tratamiento con fármacos de potencia relativamente elevada y, tan pronto se obtenga la respuesta deseada, cambiar a otro compuesto de inferior potencia, a partir del cual se debe proceder a la escalonada supresión del tratamiento.

8.2. Clasificación

Según se ha indicado, los glucocorticoides se clasifican conforme a su potencia antiinflamatoria, la cual corre pareja a su potencial tóxico. Debe advertirse, no obstante, que ha de acogerse esta clasificación con cierta cautela, debido, en primer lugar, a que no existe una metodología consensuada para la medición de su efecto vasoconstrictor cutáneo, en el que se basa la clasificación de su potencia. En segundo lugar, los corticoides comercializados no son los mismos en todos los países, por lo cual se carece de datos de algunos de ellos. En tercer lugar, un mismo corticoide puede hallarse en grupos de diferente potencia dependiendo de su concentración, lo que a veces puede llevar a confusión en su uso. En cuarto lugar, las clasificaciones americana y europea siguen un orden inverso (en la americana, el grupo I es el más potente, mientras que en la europea lo es el IV). Y, en quinto lugar, algunos autores americanos proponen incluso hasta siete grupos.

Tabla 72-8 Relación de glucocorticoides de uso dérmico comercializados en España

Fármaco	Forma química	Concentración (%)	Forma galénica	Potencia (según clasificación europea)
Beclometasona	Dipropionato, salicilato	0,025-0,1	Crema, gel, loción, pomada y ungüento	III
Betametasona	Valerato, dipropionato	0,05-0,1	Crema, gel, solución capilar, solución y ungüento	III
Budesonida	Propionato	0,025	Crema, pomada y ungüento	III
Clobetasol	Butirato	0,05	Crema	IV
Clobetasona	Butirato	0,05	Crema	II
Desoximetasona		0,25	Hemicrema	III
Diclorisona	Acetato	0,25-1	Crema	II
Diflorasona	Diacetato	0,05	Crema, gel y pomada	IV
Diflucortolona	Valerato	0,1-0,3	Crema, pomada y ungüento	III (0,1)
				IV (0,3)
Fluclorolona	Acetónido	0,2	Crema	III
Fluocinolona	Acetónido	0,01-0,02-0,1-0,2	Pomada, crema, solución y gel	II (0,01)
				III (0,025)
				IV (0,2)
Fluocinónido	Acetato	0,05	Gel y crema	III
Fluocortina	Butiléster	0,75	Crema y pomada	II
Fluocortolona	Monohidrato	0,2	Crema y pomada	III
Flupamesona		0,3	Crema, pomada y loción	III
Fluticasona	Propionato, furoato	0,05	Crema	III
Hidrocortisona	Acetato, aceponato, butirato y propionato	0,1-0,127-0,25-0,5-1-2,5	Crema, pomada, loción y aerosol	I-II
Metilprednisolona	Aceponato	0,1	Crema, pomada y ungüento	III
Mometasona	Furoato	0,1	Crema, solución y ungüento	III
Prednicarbato		0,25	Crema, pomada, solución y ungüento	III

De modo global y a efectos prácticos, puede admitirse que existe acuerdo con relación a los productos encuadrados en los grupos de muy alta y de baja potencia, mientras que los compuestos de actividad intermedia pueden variar de subgrupo según la fuente que se consulte. Por ello, se ha considerado preferible exponer un listado alfabético de los corticoides tópicos comercializados en España, utilizando los datos de potencia según criterio de la clasificación europea (v. tabla 72-8). Debido al hecho de que las formas galénicas son de importancia en la correcta selección de un compuesto de esta clase, se ha estimado oportuno incluirlas en el referido listado.

8.3. Recomendaciones generales para el empleo

Teniendo en cuenta lo expuesto, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

a) Utilizar los preparados de los tipos III y IV durante el menor tiempo posible y en superficies poco extensas.

b) En cuanto se controlen los síntomas, utilizar los tipos I y II.

c) En las zonas especialmente sensibles a los efectos adversos (zona periocular, cara y flexuras), utilizar los tipos I y II.

d) Las curas oclusivas no deben mantenerse más de 12 h al día.

e) Evitar la rápida retirada del medicamento, sobre todo si la aplicación ha sido prolongada, ya que pueden aparecer exacerbaciones de la enfermedad.

f) Debe tenerse presente que, en los niños, la absorción sistémica se halla facilitada, por lo que su uso debe hacerse solo en caso necesario.

g) Es recomendable la utilización de formulaciones de tipo «lípido en agua» en lesiones agudas y húmedas, y de formulaciones de tipo «agua en lípido» para lesiones crónicas y secas.

8.4. Indicaciones

Los corticoides tópicos constituyen uno de los remedios de uso más extenso en terapia dermatológica, y posiblemente de eficacia

mejor comprobada. No es posible, dada su variedad, analizar en detalle todas sus indicaciones clínicas, pero, en términos generales, su eficacia se halla documentada y avalada por la experiencia en las siguientes afecciones: eccema y dermatitis de variada naturaleza, diferentes formas de liquen, psoriasis vulgar, lupus eritematoso discoide, pustulosis palmoplantar, queloides, alopecia *areata*, sarcoidosis, infiltración linfocitaria y acné conglobata. En muchos de estos cuadros es necesaria la administración de combinaciones con antibióticos o la aplicación oclusiva o intralesional.

8.5. Reacciones adversas

Por su importancia y frecuencia, destacan las siguientes:

a) *Hipofunción suprarrenal.* Existen observaciones suficientes para afirmar que los corticoides tópicos, bajo determinadas circunstancias (lesiones extensas, niños y terapias prolongadas), son capaces de originar una disminución de la función suprarrenal. Este efecto posee una trascendencia diferente según que el fenómeno sea transitorio o sostenido. En el primer caso, no suele haber un riesgo demasiado elevado, ya que, por ejemplo, tras una terapia tópica de 10-14 días, los niveles de cortisol se recuperan al cabo de pocos días. En el segundo, sin embargo, es necesaria la monitorización de la función suprarrenal. Como puede suponerse, estas medidas son tanto más obligadas cuanto mayor es la potencia del compuesto utilizado. Es preciso recordar que, en los niños, además, pueden provocar alteración del crecimiento.

b) *Estrías cutáneas.* Suelen aparecer en los pliegues cutáneos, sobre todo en los obesos jóvenes, y, aunque disminuyen con el cese del tratamiento, no desaparecen totalmente.

c) *Atrofia del tejido cutáneo.* La aplicación sostenida causa atrofia, que se aprecia por la aparición de las vénulas subyacentes. Este efecto suele ser reversible en casos de aplicación transitoria. La atrofia en los casos graves puede acompañarse de equimosis.

d) *Dermatitis del tipo de la rosácea.* De localización perioral, esta dermatitis fue descrita para los esteroides tópicos fluorados. Suele rebrotar al suprimir los corticoides.

e) *Dermatitis alérgica.* A pesar de que los corticoides son utilizados para el tratamiento de la alergia, en ocasiones pueden ocasionar cuadros alérgicos no solo por el propio esteroide, sino también por los excipientes.

f) *Hiperpigmentación.* El desarrollo de máculas hipercrómicas no es infrecuente después del uso de corticoides, sobre todo en las zonas descubiertas.

9. Antibacterianos tópicos

9.1. Consideraciones generales

Existen dificultades para determinar la eficacia de los preparados comercializados, puesto que en su mayoría se trata de asociaciones de principios activos que, en muchas ocasiones, incorporan corticoides, los cuales pueden modificar por sí mismos la respuesta clínica. Además, muchas de las formulaciones comercializadas corresponden a especialidades introducidas hace años y carecen, por lo tanto, de documentación clínica actualizada. Por último, llama la atención que los antibióticos comercializados como producto único para aplicación tópica se usan también por vía sistémica (clortetraciclina, cloranfenicol, ácido fusídico, gentamicina y eritromicina), excepto la mupirocina, de evidente actividad antiestafilocócica, al igual que el ácido fusídico. En cambio, los antibióticos que solo se usan para aplicación tópica se encuentran formando combinaciones (bacitracina, neomicina, polimixina B, tirotricina y gramicidina). Debe señalarse que la habitual asociación bacitracina + polimixina B + neomicina se justifica por el hecho de que el primero es más activo frente a gérmenes grampositivos, mientras que los otros dos lo son contra gramnegativos.

El último de los antibióticos tópicos introducidos es la **retapamulina**, un tricíclico sulfanil-acetato derivado de la mutilina con actividad bacteriostática por inhibir síntesis de proteínas, con acción preferente frente a grampositivos (estafilococos y estreptococos). Su biodisponibilidad por vía tópica es muy escasa, por lo que, aunque inhibe CYP3A4, no presenta interacciones.

9.2. Indicaciones clínicas

a) *Acné.* La antibioterapia tópica con eritromicina, clindamicina o tetraciclinas es igual de eficaz, pero no superior a las tetraciclinas por vía oral. También se ha visto que el vehículo por sí mismo puede producir una respuesta favorable en el 20-40% de los casos. En general, se calcula que el 70% de los pacientes pueden mejorar de sus lesiones papulopustulosas después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Las reacciones adversas o la resistencia bacteriana no parece que sean un problema clínico importante.

b) *Rosácea.* El tratamiento con metronidazol tópico (gel al 0,75% o crema al 1%) se ha mostrado superior al vehículo solo. También pueden usarse las tetraciclinas, las cuales pueden producir una mejoría más rápida, pero el metronidazol retrasa las recaídas.

c) *Hidradenitis supurativa.* La clindamicina tópica se ha revelado más eficaz que el vehículo.

d) *Impétigo.* El uso de antisépticos ha sido desplazado por la terapia tópica con neomicina, bacitracina o gentamicina, si bien la antibioterapia sistémica continúa siendo de elección. En cualquier caso, la terapia tópica podría ser de utilidad en las formas leves y localizadas. De otro lado, la mupirocina resulta igual de eficaz que la antibioterapia sistémica, aunque no erradica los estreptococos del aparato respiratorio.

e) *Eccema infectado.* Debido a las dificultades para establecer una definición consensuada de «eccema infectado», existe controversia sobre la eficacia del uso de la antibioterapia tópica en este proceso. Además, dada la habitual asociación de corticoides con antibióticos, resulta difícil establecer el valor de los antibióticos en estas situaciones. Se ha visto, sin embargo, que la mupirocina posee efectos más favorables que el vehículo y que es más eficaz que los compuestos anteriores.

9.3. Reacciones adversas

La dermatitis alérgica de contacto a clindamicina, eritromicina, polimixina B, gentamicina, mupirocina y tetraciclinas es poco frecuente y, en el caso de la neomicina, la incidencia es del 3,5 al 6%. Por último, en ambientes nosocomiales se ha detectado el desarrollo de resistencia de *Staphylococcus aureus* a la mupirocina.

10. Antifúngicos tópicos

Los antifúngicos tópicos pueden resultar de interés en el tratamiento de las dermatofitosis. Deben acompañarse, o no, de tratamiento sistémico, dependiendo de la localización, la extensión, la gravedad y la etiología de la afección. Algunos de estos mismos fármacos pueden usarse también por vía sistémica (v. cap. 67). Por lo general, las micosis superficiales con poca afectación inflamatoria

responden suficientemente al tratamiento tópico. Sin embargo, las onicomicosis, las candidiasis y muchas de las tiñas requieren, además, un tratamiento sistémico. De cualquier modo, la eficacia de estos preparados depende, en buena parte, de la duración de la terapéutica, siendo recomendable no interrumpirla hasta después de 2-4 semanas, según los casos. En la tabla 72-9 se recogen los antifúngicos comercializados en España para utilización tópica. Se aportan datos sobre la forma de presentación galénica, dada la variedad de localizaciones de las micosis. Los antifúngicos tópicos de mayor potencia son de tipo azólico, concretamente imidazoles. Junto con estos antimicóticos relativamente específicos, existen antisépticos con demostrada actividad antifúngica que pueden constituir alternativas eficaces a los productos descritos anteriormente (v. cap. 67). Un tipo de micosis particularmente resistente al tratamiento es la de los pies. En este sentido, las revisiones sistemáticas indican que la terapia más coste-efectiva es la de empezar con los azoles o el ácido undecenoico y, posteriormente, si esta falla, utilizar alilaminas.

11. Antivíricos tópicos

De los antivíricos recientemente desarrollados, solo unos pocos resultan de utilidad, en cura tópica, para el tratamiento de las viriasis cutáneas. Los compuestos comercializados en España son:

El **aciclovir**, en crema al 5%, de utilidad sobre todo para el herpes genital y el herpes simple. Debe aplicarse cada 4 h durante 5 días. Es frecuente la aparición de irritación cutánea y prurito. La absorción percutánea es mínima. Para su empleo sistémico, véase el capítulo 68. Otros antivíricos tópicos son el **penciclovir** y el **ciclofovir**. El primero, en crema al 1%, puede emplearse en el tratamiento del herpes simple y de la varicela zóster; se requiere usarlo cada 2 h durante 4 días. El último (no comercializado en España), aplicado cada 12 h durante 5 días, es especialmente eficaz en las papulosis bowenoides perianales, en pacientes VIH positivos.

La **idoxuridina**, que debe aplicarse cada 6-8 h durante 4 días. En el zóster se utilizan concentraciones del 40%.

La **tromantadina** es un derivado de la amantadina que, en gel al 1%, puede emplearse en el tratamiento del herpes simple.

El **interferón α-2b**, está indicado en el tratamiento del condiloma acuminado, debiendo administrarse intralesionalmente dos veces por semana durante 8 semanas. Se pueden conseguir tasas de curación hasta del 73% si las lesiones no se hallan muy desarrolladas.

El **imiquimod**, aunque no es propiamente un antivírico, por vía tópica al 5% puede utilizarse en el tratamiento del condiloma acuminado, así como en *Molluscum contagiosum*, con

Tabla 72-9 Antifúngicos de uso tópico

Grupo	Compuesto	Espectro	Dosis	Forma galénica
Imidazoles	Bifonazol	Dermatofitos, cándidas y *Trichomonas vaginalis*	Una aplicación cada 24 h	Crema, polvo, solución y gel
	Clotrimazol	Semejante al anterior	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo, solución y aerosol
	Eberconazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 12 h	Crema
		Actividad frente a *Trichomonas* no descrita		
	Econazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema, solución, polvo y pomada
	Fenticonazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema
	Flutrimazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 24 h	Gel y pomada
	Ketoconazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 8-12 h	Crema, gel y polvo
	Miconazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 12-24 h	Crema y polvo
	Oxiconazol	Mayor espectro que el bifonazol	Una aplicación cada 24 h	Crema
	Sertaconazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 12-24 h	Crema, gel, polvo y solución
	Tioconazol	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo y solución
Piridinona	Ciclopirox	Semejante al bifonazol	Una aplicación cada 12 h	Crema, polvo, solución y loción
Alilaminas	Naftifina	Activa frente a dermatofitos y menos frente a cándidas	Una aplicación cada 12 h	Crema y solución
	Terbinafina	Además de ser activa frente a dermatofitos, también lo es frente a *Histoplasma*, *Aspergillus* y cándidas	Una aplicación cada 12-24 h	Crema
Antibiótico poliénico	Nistatina	Dermatofitos y cándidas	Una aplicación cada 8-12 h	Pomada
Morfolinas	Amorolfina	Onicomicosis	1-2 aplicaciones semanales	Solución

resultados favorables. Otra de sus indicaciones aceptadas es el tratamiento del carcinoma basocelular superficial. Tras seis semanas de tratamiento, puede conseguirse la eliminación del tumor.

La podofilotoxina es un citotóxico que, aunque también puede usarse en el tratamiento de las verrugas, se emplea preferentemente para el condiloma acuminado. Se pincela exclusivamente la zona afectada con una solución al 0,5% dos veces al día durante 3 días. Este tratamiento puede repetirse hasta cuatro veces, dejando períodos en blanco de 4 días. La respuesta es variable, pero al menos una cuarta parte de los pacientes muestra regresión completa después de 2 semanas de haber finalizado el tratamiento. Más de la mitad de los pacientes presenta escozor, dolor, inflamación, erosión y prurito.

12. Sustancias cáusticas

El **ácido tricloroacético** es el más utilizado de los distintos ácidos cloroacéticos. Se emplea en solución al 50-70% para el tratamiento de las verrugas. A concentraciones más bajas se utiliza en dermocosmética como «pelado» en el tratamiento de la piel envejecida por la radiación solar.

El **nitrato de plata** es un cauterizante clásico que se utiliza en diversas situaciones: las verrugas plantares, el granuloma piogénico y crecimientos papilomatosos. Dependiendo del tipo de lesión, las concentraciones que se usan oscilan entre el 10 y el 50%. En España se halla comercializado en forma de varillas.

La **cantaridina** es una sustancia vesicante, no comercializada en España, que se utiliza en el tratamiento de las verrugas y del *Molluscum contagiosum*. Una útil alternativa en este último caso es la solución de **hidróxido de potasio** al 10%.

13. Preparaciones antiqueratosis actínica

El **fluorouracilo** es un antineoplásico (v. cap. 59) que, en aplicación tópica (crema o solución al 1, al 2 y al 5%), se usa en el tratamiento de las queratosis solares (también en el carcinoma basocelular). Las lesiones tratadas sufren un proceso caracterizado por una temprana reacción eritematosa seguida por una reacción inflamatoria intensa con quemazón y vesiculación, que continúa con ulceración y necrosis, alcanzándose finalmente la curación final después de 1 o 2 semanas. Se suele aplicar dos veces al día hasta la fase de ulceración y necrosis, momento en que se suspende el tratamiento.

El **masoprocol** es un compuesto dicatecólico de origen vegetal, no comercializado en España, dotado de una potente actividad inhibidora de la 5-lipooxigenasa y antineoplásica. Uno de sus problemas es la elevada frecuencia de sensibilización alérgica que origina (el 5-10% de los pacientes tratados). Debe utilizarse dos veces al día durante 28 días. Produce signos locales de intolerancia en un elevado porcentaje de casos, que desaparecen dentro de los 15 días después de suspender el tratamiento.

14. Antiperspirantes

El **formaldehído** y el **cloruro de aluminio hexahidrato** pueden utilizarse como ayuda en el tratamiento de la hiperhidrosis, así como en el tratamiento pre- y posquirúrgico de las verrugas. El formaldehído es sensibilizante alérgico, por lo que su uso debe hacerse con las debidas cautelas.

Se ha introducido con resultados favorables en la hiperhidrosis axilar el uso de **toxina botulínica** en inyección local, que precisa una técnica refinada.

15. Antialopécicos

Existen dos tipos de alopecia en los que el tratamiento farmacológico tópico ha producido resultados beneficiosos, aunque transitorios:

La *alopecia androgénica*, que afecta al menos al 50% de la población de edades superiores a los 40 años en el hombre y a los 50 en la mujer. El único medicamento en aplicación tópica que se ha mostrado activo ha sido el **minoxidilo**. La tasa de respuesta al tratamiento no ha podido determinarse con exactitud, pero se admite que entre el 44 y el 63% de las mujeres tratadas durante 32 semanas con solución de minoxidilo al 2% muestran crecimiento del pelo de variable intensidad. En el hombre, el porcentaje de respuesta es del 40%, aproximadamente, después de 12 meses de tratamiento. Aunque inicialmente se propuso que este efecto se debía a vasodilatación local, otros datos señalan que el minoxidilo posee efectos directos sobre el folículo y sobre los queratinocitos, incrementando la síntesis de glucosaminoglucano. El fármaco se aplica en solución al 2%, 1 mL dos veces al día. Se absorbe escasamente (del 0,3 al 4,5%), pero no debe pasarse de 2 mL al día para evitar la aparición de efectos sistémicos. Cuando se suspende el tratamiento, el proceso alopécico se reanuda.

La *alopecia areata*, que afecta al 1% de la población con menos de 40 años, suele resultar rebelde al tratamiento farmacológico. Se ha empleado con variable éxito la administración intralesional de **corticoides**. En la actualidad se está evaluando la utilidad de algunos fotosensibilizantes tópicos, como la **antralina** y la **difenciprona**.

16. Antiseborreicos

Cada vez existen menos dudas sobre el papel de *Pityrosporum ovale* en el desarrollo de dermatitis seborreica, incluyendo la del cuero cabelludo. En este sentido, se ha confirmado que algunos fármacos que, de modo empírico, se usaban en el tratamiento de esta afección, poseen también actividad contra el *Pityrosporum*. Los agentes con actividad antiseborreica son:

El **azufre**, comercializado como jabón, también admite formas galénicas como crema acuosa al 2%.

El **cinc-piritionato**, que suele incorporarse a champús al 1%, pero la supresión de los síntomas suele ser incompleta y transitoria.

El **sulfuro de cadmio** en suspensión al 1% y el sulfuro de selenio en suspensión al 2,5%. El problema es que tras su empleo suele desarrollarse la seborrea de nuevo en más de la mitad de los pacientes.

La **nistatina**, antibiótico antifúngico, que ha mostrado cierta eficacia, aunque muchas cepas pueden ser resistentes.

Preparados hormonales, como la **hidrocortisona**, la **progesterona** y el **promestrieno**, también han sido recomendados. La hidrocortisona al 1% en crema muestra un efecto favorable en el 90% de pacientes 1 mes después de una aplicación diaria.

Antifúngicos imidazólicos (v. antifúngicos tópicos más adelante). El efecto del **ketoconazol** ha sido bien estudiado y al parecer es el producto con mayor actividad que se ha desarrollado hasta el momento. Aunque los resultados de los estudios clínicos son variables, puede concluirse que más de dos terceras partes de los pacientes responden favorablemente al tratamiento y sus efectos pueden equipararse a los de la hidrocortisona, con la ventaja de no provocar las reacciones adversas propias de los corticoides.

Un antiséptico, la **povidona yodada** en solución al 7,5%, también se halla comercializado con tal fin.

17. Inmunomoduladores tópicos

Tras la introducción de la ciclosporina por vía oral, se han desarrollado algunos compuestos inmunomoduladores de uso tópico. Es el caso del **tacrolimus** y del **pimecrolimus** (v. cap. 24). Ambos poseen una potencia antiinflamatoria similar e incluso superior a corticoides como el clobetasol, con la ventaja de no producir atrofia cutánea ni efectos sistémicos, dada su escasa disponibilidad por vía tópica. De momento, los numerosos ensayos realizados en pacientes con dermatitis atópica demuestran que más de un 50% de ellos pueden mejorar tras 12 semanas de tratamiento; también se han encontrado resultados notables en el pioderma gangrenoso, la psoriasis, la alopecia *areata*, la enfermedad de Behçet y el lupus eritematoso.

18. Sistemas transdérmicos

La piel puede utilizarse como vía de administración de fármacos para el tratamiento no solo de enfermedades que asienten en ella, sino para el de enfermedades sistémicas o localizadas en otros órganos. Las ventajas de la administración transdérmica son varias: disminución de la frecuencia de administración, niveles plasmáticos más estables, menos molestias para el paciente (que la vía parenteral), mejora del cumplimiento y reducción del efecto de primer paso. Su principal limitación es que los fármacos precisan poseer características adecuadas para ser incorporados a los sistemas transdérmicos, a lo que se añade la incidencia de los dispositivos en el precio de los productos y las reacciones irritativas o alérgicas en el lugar de aplicación. Ello ha hecho que, hasta el momento, el número de fármacos administrables por esta vía sea aún pequeño, si bien va en aumento. Los sistemas transdérmicos constan de varios elementos (fig. 72-2):

a) Cubierta externa impermeable y protectora.
b) Reservorio de principios activos.
c) Membrana de control de la liberación. Los sistemas conocidos como *matriciales* no la poseen; los principios activos se incorporan directamente a una matriz desde donde se produce la difusión, siendo conocidas las elastoméricas, los hidrogeles, las poliméricas impregnadas y los adhesivos impregnados.
d) Capa adhesiva.
e) Cubierta protectora interna que debe retirarse al colocar el sistema.

La membrana de control posee un especial interés ya que debe ser atravesada por los fármacos. Suele estar constituida por polipropileno o por copolímero de etileno-vinil-acetato.

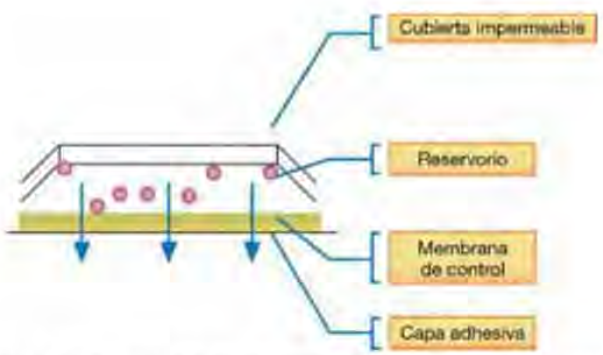


Figura 72-2 Diagrama de un sistema transdérmico con membrana controladora.

Mediante este tipo de dispositivos se ha conseguido la administración transdérmica de muy diversos fármacos (p. ej., hormonas, opioides, nicotina, escopolamina, nitroglicerina).

V. Fotoquimioterapia

La utilización de las radiaciones ultravioletas A y B en combinación con agentes químicos puede hacerse tanto para provocar un aumento del pigmento melánico y, por lo tanto, una protección contra la radiación actínica, como para generar la remisión de algunas dermopatías. En relación con este último objetivo, ha ganado aceptación la denominada terapia PUVA, en el tratamiento de la psoriasis, consistente en la aplicación de la radiación UVA en combinación con psoralenos, compuestos fotosensibilizantes, administrados por vía oral o no. Esta forma de terapia también se conoce como fotoquimioterapia. Otra modalidad terapéutica consiste en la asociación de agentes farmacológicos no propiamente fotosensibilizantes, como el alquitrán de hulla o la antralina, a la radiación UVB, sobre todo en el tratamiento de la psoriasis, asunto que ya ha sido tratado anteriormente.

1. Bronceado

Para procurar una pigmentación protectora, estimulando la producción de melanina, algunos productos «bronceadores» contienen psoralenos (v. a continuación). Este procedimiento puede resultar de interés en los individuos eumelánicos, pero en los de piel clara la melanina no solo no es protectora, sino que también puede ser fotosensibilizante y carcinógena. Por lo tanto, estos riesgos deben ser valorados adecuadamente por el profesional antes de recomendar su uso.

2. PUVA-terapia

Como ya se ha descrito, consiste en la aplicación combinada de **psoralenos** y radiación UVA. Los psoralenos son isómeros de furocumarina de estructura lineal. Se utilizan el 8-metoxipsoraleno o metoxaleno, obtenido de *Ammimajus;* el 5-metoxipsoraleno o bergapteno, obtenido del aceite de bergamota, y el trimetil-4,5,8-psoraleno, derivado sintético. Se acepta que los psoralenos causan dos reacciones fotoquímicas, una de tipo I, independiente de oxígeno, y la otra, de tipo II, dependiente de oxígeno.

2.1. Reacción de tipo I

En la oscuridad, el psoraleno se intercala entre dos pares de bases de la molécula del ADN. Bajo irradiación UVA se produce la aparición de un enlace covalente entre uno de los dobles enlaces del psoraleno (3,4 o 4',5') y el doble enlace 5,6 de una molécula de timina o de citosina del ADN, formándose un producto de monoadición. Los psoralenos mencionados anteriormente son bifuncionales, pues poseen dos lugares de fijación. Si la irradiación continúa, se produce un nuevo enlace covalente entre el doble enlace libre y otro de una nueva molécula de timina, constituyéndose, de este modo, un puente estable entre la molécula de psoraleno y las dos cadenas de ADN. Esta reacción determina, por lo tanto, un efecto antimitótico.

2.2. Reacción de tipo II

El psoraleno, activado por la radiación UVA, origina la formación de radicales libres de oxígeno en las células endoteliales, los queratinocitos y las células dérmicas. Los radicales libres oxidan los lípidos de las membranas celulares y lisosómicas, y conducen a la producción de prostaglandinas. Esta reacción se manifiesta por la aparición de un eritema más o menos edematoso.

El protocolo terapéutico estándar consiste en la administración de metoxaleno (0,5-0,6 mg/kg), seguido de radiación UVA 2 h más tarde. Se ha visto que el metoxaleno muestra una amplia variabilidad interindividual en sus propiedades cinéticas, por lo que, en caso de respuesta pobre, podría llevarse a cabo un estudio de concentraciones plasmáticas para determinar el

momento más adecuado para la irradiación, la cual debe coincidir con el pico del nivel plasmático. El régimen se repite 3-4 veces por semana. Por lo general, el proceso reaparece después de 6 meses de finalizada la terapia PUVA.

En la actualidad se halla en estudio, con buenas perspectivas, el uso de otras medidas acompañantes, como los retinoides (REPUVA), el metotrexato y la combinación PUVA + UVB.

Aparte su uso en la psoriasis, la terapia PUVA se encuentra indicada en otras dermopatías: parapsoriasis en placas, vitíligo, alopecia *areata*, liquen plano, eccemas (atópico, dishidrótico y de contacto) y fotodermatosis. En el vitíligo localizado puede usarse metoxaleno en forma tópica al 0,1%, aunque los resultados son muy irregulares.

3. UVB + adyuvantes

La asociación radiación UVB + alquitrán de hulla fue introducida en la terapia de la psoriasis por Goeckerman en 1925. Desde entonces se han realizado numerosas mejoras técnicas y, además, se dispone de datos suficientes para asegurar que el alquitrán solo posee un efecto beneficioso en la psoriasis, que la asociación con radiación UVB es más eficaz que cualquiera de los dos por sí solos, y que la UVB es más eficaz que la brea sola. Dado que el alquitrán no es fototóxico bajo la radiación UVB, sino bajo la UVA, su papel en el régimen de Goeckerman fue puesto en entredicho, fijándose la atención en el excipiente. Después de varios años de evaluación, se ha concluido que: *a)* a dosis eritematógenas, ambas asociaciones (UVB + brea o UVB + excipiente) son equivalentes; *b)* a dosis suberitematógenas, la asociación UVB + brea posee mayor eficacia o igual que la asociación UVB + excipiente, y *c)* la asociación UVB + excipiente es más eficaz que la UVB sola. Por lo tanto, una parte del efecto del alquitrán se debe al excipiente.

Otra estrategia terapéutica corresponde a la propuesta en 1953 por Ingram, que utiliza antralina en lugar de brea, la cual fue comentada en el apartado de los antipsoriásicos (v. apartado IV, B, 6)

De manera parecida a lo indicado para la terapia PUVA, el uso de UVB + coadyuvantes también se ha extendido a otras dermopatías. Así, su empleo en el eccema atópico produce resultados beneficiosos en el 70% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmad N, Mukhtar H. Cytochrome P450: a target for drug development for skin diseases. J Invest Dermatol 2004;123:417-25.

Anónimo. Treatment of acne. Medical products agency. The Norwegian medicines control Authority. Workshop 1996; 3.

Anónimo. Treatment of superficial fungal infections. Medical products agency. The Norwegian medicines control authority. Workshop; 1996; 1.

Barry B. Is transdermal drug delivery research still important today? DDT 2001;6:967-71.

Berth J. Topical Therapy. In: Burns T, Breathnach S, et al. editors. Rook's Textbook of Dermatology, Vol 4. West Sussex UK: Wiley Blackwell; 2010.

Bouclier M, Shroot B. Metabolism of drugs in the skin. En: Fitzpatrick T, editor. Dermatology in general medicine. 3th ed. New York: MacGraw-Hill; 1987.

Bouknight P, Bowling A, Kovach F. Sunscreen use for skin cancer prevention. Am Fam Phys 2010;82:989-90.

Chik Z, Tucker A, Shiel1 J, Collier D, Perrett D, Lee T, Johnston A. Comparative pharmacokinetic assessments of topical drugs: evaluation by dermatopharmacokinetics, microdialysis, and systemic measurement. J Invest Dermatol 2010;130:282-300.

Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España; 2012.

Dubertret L. Thérapeutique dermatologique. París: Flammarion; 1991.

Failla D, Pankey G. Optimum outpatient therapy of skin and skin structure infections. Drugs 1994;48:172-8.

Gilaberte Y, González S. Novedades en fotoprotección. Actas Dermosifiliogr 2010;101:659-72.

Grath JM, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. Drugs 1991;41:178-84.

Guerra-Tapia A. Tazaroteno: un nuevo retinoide de uso tópico. Actas Dermosifiliogr 1999;90:71-8.

Harms M, Saurat JH. Médicaments des affections cutanées. In: Schorderet M editor. Pharmacologie des concepts fundamenteaux aux applications therapeutiques. Genève: Éditions Slatkine; 1992.

Harper J. Topical corticosteroids for skin disorders in infants and children. Drugs 1988;36:34-7.

Hart R, Bell-Syer S, Crawford F, Torgerson D, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. BMJ 1999;319:79-82.

Maier T, Korting H. Sunscreens – which and what for? Skin Pharmacol Physiol 2005;18:253-62.

Morganti P, Ruocco E, Wolf R, Ruocco V. Percutaneous absorption and delivery systems. Clin Dermatol 2001;19:489-501.

Polano MK. Topical skin therapeutics. New York: Churchill & Livingstone; 1984.

Rawlings AW, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle water. JID 2005;124:1099-110.

Rougier A, Lotte C. Correlations between horny layer concentration and percutaneous absorption. En: Shroot B, Schaefer H., editors. Skin pharmacokinetics. Basilea: Karger; 1987.

Santana T, Robles M, Aparecida C, Kaneko T, Rolim A. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. An Bras Dermatol 2011;86:732-42.

Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. Pigment Cell Res 2006;19:550-71.

Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. J Am Acad Dermatol 2001;44:471-8.

Sykes N, Webster G. Acne. A review of optimum treatment. Drugs 1994;48:59-70.

Takeshita K, Sugimoto T, Otomo S, Moriwaki K. The hair growing effect of minoxidil. Ann N Y Acad Sci 1991;462:470-2.

Touito E, Junginger H, Weiner ND, Nagai T, Mezei M. Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. J Pharm Sci 1994;83:1189-203.

Werth VP. Principles of therapy of skin diseases. In: Goldman L, Schafer A. editors. Goldman's Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. Clin Dermatol 2001;19:452-9.

Zabawski E, Costner M, Cohen J, Cockerell C. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. Int J Dermatol 2000;39:721-7.

Capítulo 73

Terapia génica

J.M. Aran

I. El gen como fármaco

A. Conceptos generales

Durante las últimas décadas se han producido enormes avances en el área de la biología molecular. La secuenciación del genoma humano está propiciando la construcción de nuevas bases de datos sobre las que se apoyará la medicina del futuro. Paralelamente, se están descubriendo y analizando con detalle los mecanismos moleculares y celulares de actuación de multitud de productos génicos cuya alteración produce diferentes enfermedades. Ello, junto con avances técnicos, como la obtención de modelos animales transgénicos y *knock-out** para multitud de enfermedades, la generación de *microchips*, que junto con la bioinformática permiten el análisis global de los patrones de expresión o de las variaciones de secuencia de miles de genes a partir de cualquier tipo de material biológico, y el aislamiento y caracterización de células madre embrionarias y progenitoras adultas provenientes de diferentes tejidos, está revolucionando no solo el área del diagnóstico, sino también el desarrollo de diversas formas de tratamiento. Como consecuencia, se está dando prioridad a la puesta a punto de nuevas modalidades terapéuticas encaminadas a complementar los métodos farmacológicos tradicionales para lograr tratamientos más efectivos.

La terapia génica es una nueva forma de medicina molecular llamada a tener un enorme impacto en el área de la salud humana. La terapia génica se define como la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión pueda corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un producto génico esencial. Por eso, la terapia génica se incluye dentro de un concepto más general: la transferencia génica, en la cual es posible que el propósito del gen transferido no sea el beneficio terapéutico, sino el estudio o análisis biológico de las células a las que se transfiere.

En el momento actual, los ensayos de terapia génica se realizan solo en células somáticas, que comprenden todos los tipos celulares, excepto esperma, óvulos y sus precursores, ya que la modificación de las células germinales afectaría a todos los descendientes del paciente en tratamiento, con todas las consecuencias éticas y morales que ello conlleva. Se han explorado diferentes tejidos somáticos para ensayos de terapia génica, como médula ósea, fibroblastos, músculo, piel, hígado, cerebro, etc. (fig. 73-1). La elección del tejido depende fundamentalmente de la enfermedad que debe tratarse. Se empieza a considerar la posibilidad de realizar terapia génica prenatal como tratamiento preventivo para anomalías genéticas devastadoras.

Es preciso diferenciar entre terapia génica *ex vivo*, en la que las células que deben modificarse son extraídas del paciente, manipuladas genéticamente y devueltas a su propio organismo, y terapia génica *in vivo*, en la que las células son corregidas *in situ*, mediante técnicas esencialmente no invasivas.

B. Biomoléculas terapéuticas

El principal requisito para el desarrollo de terapias génicas es la identificación y caracterización de secuencias nucleotídicas que podrían estar directa o indirectamente implicadas en procesos patológicos. Ello incluye tanto genes para el tratamiento de enfermedades genéticas específicas, como secuencias utilizadas para conferir nuevas propiedades a células, para el tratamiento de enfermedades adquiridas y del cáncer.

1. Secuencias codificadoras de proteínas

Las biomoléculas más utilizadas para terapia génica son copias de ADN complementario obtenidas a partir del ácido ribonucleico (ARN) mensajero. Estas, a su vez, provienen de genes que codifican proteínas de interés terapéutico. Las copias de ADN complementario se insertan dentro de plásmidos, que son elementos genéticos que facilitan la transferencia y la expresión de secuencias eucariotas a las células diana. También se usan los llamados *minigenes*, genes normales a los que se les ha eliminado todos sus intrones (secuencias no codificadoras), pero conservan tanto el promotor como la señal de terminación de la transcripción y otros elementos controladores de la actividad génica. Ocasionalmente se pueden utilizar incluso largas secuencias de ADN genómico que contienen un gen completo, incluyendo zonas reguladoras, exones (secuencias codificadoras) e intrones.

2. Sondas antisentido

La tecnología de las sondas antisentido se basa en la utilización de oligodesoxinucleótidos (ODN) de pequeño tamaño para inhibir la expresión génica. La inhibición de la expresión tiene lugar por hibridación de los ODN antisentido a la cadena complementaria codificadora de ARN en el interior de la célula. A la interacción entre la sonda antisentido y el ARN se aplican las re-

*Se denominan animales «transgénicos» a aquellos generados por introducción al azar de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante en su línea germinal. Dichas secuencias se transmiten y expresan en los descendientes del animal manipulado obedeciendo las leyes mendelianas. Los animales *knoc-kout* se producen al introducir mutaciones en regiones definidas del ADN de su línea germinal mediante recombinación homóloga. Dicho procedimiento anula o altera la expresión de los productos génicos provenientes de genes localizados en las regiones mutadas.

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

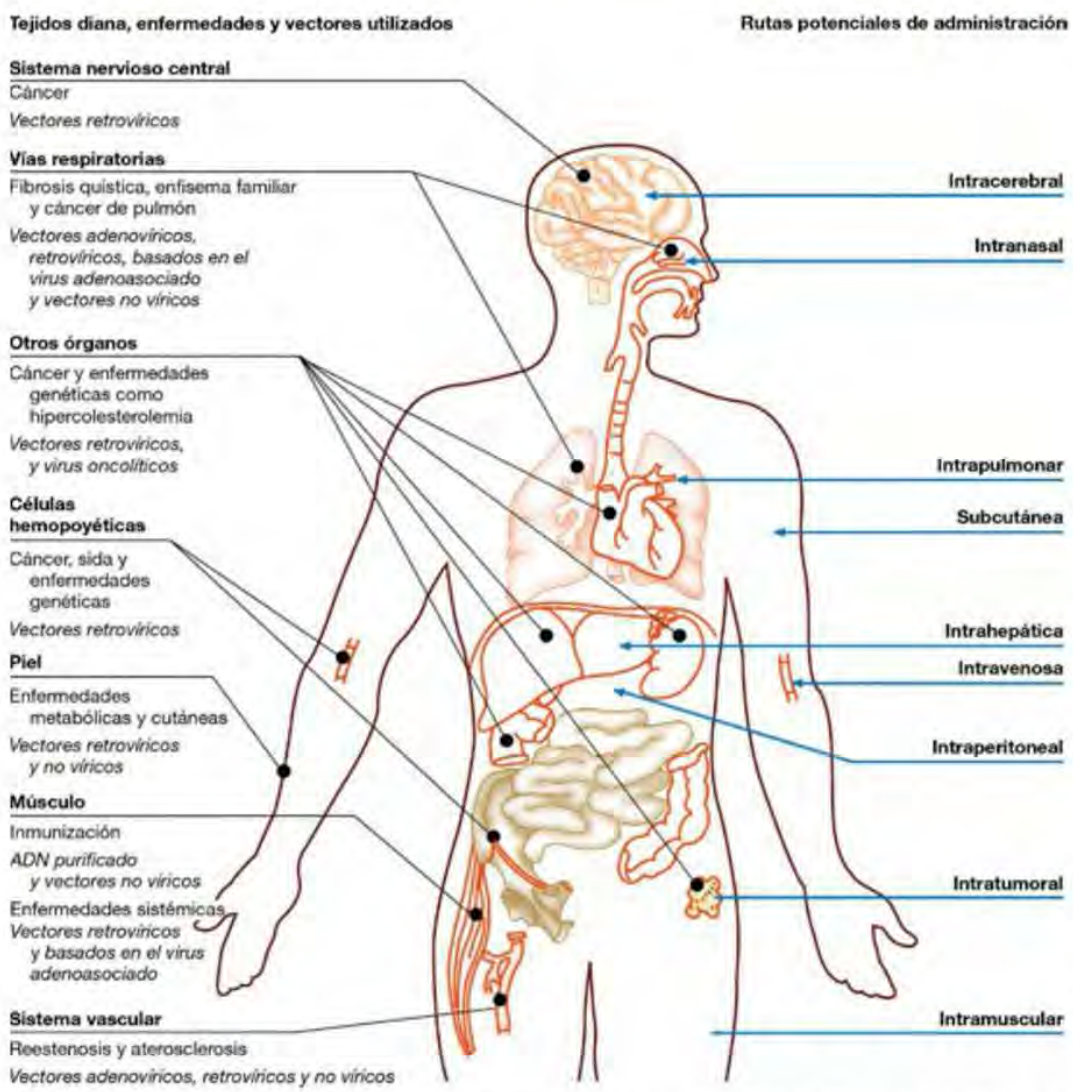


Figura 73-1 El cuerpo humano como diana para tratamientos de terapia génica. La amplia definición de terapia génica comprende el tratamiento potencial de cualquier tipo de enfermedad humana (enfermedades genéticas, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas) mediante modificación genética de células del organismo con el fin de prevenir o eliminar la enfermedad.

glas de apareamiento de bases de Watson-Crick, lo cual permite diseñar ODN dirigidos a cualquier gen de interés. En teoría, una sonda antisentido de 15 nucleótidos de longitud tiene suficiente especificidad para interaccionar con un determinado gen dentro del genoma humano completo. Debido, principalmente, a su reducido tamaño, las sondas antisentido suelen sintetizarse químicamente y se administran como un fármaco convencional, aunque también se ha examinado su expresión *in vivo* mediante vectores víricos o plásmidos.

Como sucede con los fármacos, los ODN antisentido tienen que superar una serie de obstáculos para alcanzar su diana sin perder potencia: han de atravesar membranas celulares para alcanzar el citoplasma o el núcleo; han de mostrarse resistentes a la degradación por nucleasas, y tienen que ser capaces de unirse específicamente y con gran afinidad al ARN diana para inhibir su expresión. Para superar estas barreras, se realizan modificaciones químicas en la estructura de los ODN con el fin de aumentar su actividad biológica. La primera generación de modificaciones con resultados positivos fue el cambio de los enlaces fosfodiéster de la cadena por enlaces fosforotioato o metilfosfonato. Ello incrementó la estabilidad, pero no la afinidad. Sin embargo, avances recientes en la química de los desoxinucleótidos modificados consiguen nuevos análogos con las deseadas propiedades de estabilidad, afinidad y permeación para su uso terapéutico. Así, los ácidos nucleicos peptídicos (*peptide nucleic acids,* PNA) combinan los dominios estructurales de las proteínas y del ADN. Por otra parte, los ácidos nucleicos «cerrados» (*locked nucleic acids,* LNA) contienen un puente metileno que conecta el oxígeno 2′ con el carbono 4′ de la ribosa. De este modo, oligonucleótidos modificados que contienen dichos análogos presentan una mayor resistencia a nucleasas y una mayor afinidad y estabilidad de unión a la secuencia diana.

El potencial terapéutico de la tecnología antisentido se ha demostrado en los ensayos clínicos de los últimos años, tanto para el tratamiento del cáncer como de enfermedades infecciosas. Además, se ha completado un ensayo clínico de fase III para averiguar la eficacia del ODN antisentido «Mipomersen» dirigido contra el ARNm de la apolipoproteína B como tratamiento de la hipercolesterolemia. Otra reciente aplicación de enorme potencial terapéutico es la utilización de ODN antisentido dirigidos contra regiones de «corte y empalme» *(splicing)* del pre-ARN mensajero, capaces de inducir el «salto» de un exón *(exon skipping).* Así, se han iniciado recientemente ensayos clínicos para evaluar la eficacia terapéutica de dicha estrategia dirigida al gen *DMD*, que promueve la producción de una molécula de distrofina truncada, aunque funcional, en pacientes afectados de distrofia muscular de Duchenne.

3. Ácido desoxirribonucleico *triplex*

Se denomina ADN *triplex* a la asociación colineal de tres cadenas de ácido nucleico. Ello se produce también cuando una cadena de ODN se une específicamente a la hendidura o canal ancho de una doble hélice de ADN.

La tecnología del ADN *triplex*, paralelamente a la de las sondas antisentido, tiene un gran potencial terapéutico como modulador génico. La unión de un ODN formador de ADN *triplex* a un gen diana bloquea la transcripción del ARN y anula su expresión. La diferencia de dicha técnica con las sondas antisentido radica en que, en el primer caso, el ODN se une directamente al gen en lugar de unirse a su ARN mensajero. Como el ADN *triplex* actúa a nivel transcripcional, en teoría solo son necesarias unas pocas moléculas de ODN para producir un efecto inhibidor.

El ODN formador de ADN *triplex* puede componerse de polipurinas o polipirimidinas, y se une a la cadena rica en purinas de la doble hélice mediante puentes de hidrógeno. La especificidad de unión resulta de la complementariedad de secuencia entre la región polipurínica de una de las hélices de ADN y el ODN formador de *triplex*.

Se han de superar varias limitaciones antes de que se pueda aplicar dicha tecnología para terapia génica. Las regiones idóneas para la formación de ADN *triplex* tienen que ser homopurínicas en una de las cadenas, aunque, al igual que en los ODN antisentido, se están introduciendo una serie de modificaciones químicas en los nucleótidos para poder superar dicha limitación de secuencia. Al igual que para las sondas antisentido, la afinidad de unión y estabilidad de los ODN formadores de *triplex* son factores importantes para determinar su eficacia. Estudios recientes han indicado también la utilización de los ODN formadores de *triplex* como herramientas de anclaje al ADN para la manipulación genética *in vivo*. Así, se ha descrito capacidad de los ODN formadores de *triplex* dirigidos hacia una región del promotor del gen del colágeno *COL1A1* para prevenir la fibrosis hepática en un modelo murino, aunque la limitada transferencia de estas moléculas a los tejidos diana sigue constituyendo un desafío importante.

4. Ribozimas

Las ribozimas son moléculas de ARN que catalizan la escisión específica de otras moléculas de ARN. La especificidad de secuencia de la ribozima se determina por su capacidad para aparearse o hibridarse con nucleótidos complementarios de la molécula de ARN diana alrededor del lugar de escisión. Dicha escisión produce un ARN mensajero incompleto e inestable, lo cual inhibe la expresión proteica.

En teoría, las ribozimas se pueden manipular para actuar sobre cualquier molécula de ARN comprendida en el conjunto del ARN celular. Por lo tanto, cualquier ARN mensajero que codifique una proteína asociada a una determinada enfermedad puede escindirse de forma selectiva mediante ribozimas expresadas a partir de un vector de transferencia génica adecuado. Como alternativa, pueden suministrarse ribozimas sintetizadas químicamente y modificadas para evitar su degradación por nucleasas. Debido a su flexibilidad de diseño y su extraordinaria especificidad de secuencia, las ribozimas llamadas *hammerhead* y *hairpin* podrían resultar muy útiles como agentes terapéuticos.

Sin embargo, existen obstáculos que hay que resolver antes de que pueda aplicarse con garantías de éxito. Para suministrar las ribozimas a partir de vehículos de expresión hay que diseñar las unidades de transcripción con el fin de que se sinteticen las moléculas de ribozima en cantidad suficiente para producir el efecto inhibidor deseado. Además, las ribozimas deben elegirse de manera que hibriden una región accesible de ARN mensajero, y la ribozima expresada debe mantener capacidad catalítica suficiente para escindir el ARN mensajero antes que este sea traducido. Al igual que para las sondas antisentido, las principales aplicaciones clínicas de las ribozimas se enmarcan dentro de la terapia antivírica y antitumoral.

5. siRNA y miRNA

El fenómeno llamado «interferencia por ARN» (RNAi) es una forma de silenciamiento génico postranscripcional evolutivamente conservado en eucariotas. Las funciones propuestas para dicho fenómeno son como mecanismo de defensa celular frente a ácidos nucleicos foráneos, como los víricos, y la regulación génica. En general, el proceso de RNAi se induce por la presencia de ARN largos de doble cadena (dsRNA), tanto endógenos como exógenos (ARN de transposones, ARN virales, etc.), que son escindidos por la endorribonucleasa Dicer en fragmentos cortos de ARN de 21-23 nucleótidos, fosforilados en sus extremos 5′ y conteniendo extensiones de dos nucleótidos en sus extremos 3′, conocidos como siRNA. Dicho fenómeno se puede emular mediante la introducción de siRNA sintéticos en las células. Los siRNA son capaces de inducir una regulación génica eficiente y específica a partir de la degradación del ARN mensajero homólogo mediada de forma natural por el complejo enzimático RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN), o de la inhibición del correspondiente proceso de traducción proteica.

La efectividad de los siRNA en el silenciamiento génico depende, fundamentalmente, de su secuencia y de la eficiencia de su administración. Su homología al ARN mensajero diana y el contexto de la posición a la cual se dirige, así como la estabilidad interna en el extremo 5′ de la cadena antisentido (menor estabilidad favorece una mayor potencia), son factores importantes para optimizar la actividad de los siRNA. Además, hay que tener en cuenta los efectos inespecíficos dañinos derivados de su potencial interacción con otras secuencias del transcriptoma. Tanto entidades públicas como empresas comerciales proporcionan actualmente herramientas para el diseño óptimo de los siRNA utilizando algoritmos basados en las anteriores premisas. Por tanto, es posible obtener siRNA eficientes capaces de suprimir la expresión de cualquier transcrito del genoma humano.

Los siRNA pueden sintetizarse químicamente y administrarse a las células diana de forma directa o mediante vectores no víricos. En cualquier caso, el silenciamiento génico será transitorio (<1 semana). Sin embargo, persisten ciertos obstáculos que habrá que solventar para poder implementar la utilización de los siRNA como fármacos, como son las propiedades farmacocinéticas deficientes y limitaciones en cuanto a su administración *in vivo;* pero se están desarrollando análogos sintéticos para dotarles de mayor potencia y estabilidad. Por otra parte, los siRNA pueden expresarse en el interior de las células diana (usualmente en forma de shRNA; *small hairpin RNA*) si se administran mediante plásmidos o vectores víricos, como los derivados de los retrovirus/lentivirus, o de los virus adenoasociados. En este caso, el silenciamiento génico puede ser estable y persistente.

La inactivación génica mediada por RNAi es una herramienta esencial no solo para el estudio de la función génica, sino para la identificación y validación de dianas farmacológicas. Además, los propios siRNA están siendo explotados como biomoléculas terapéuticas para el tratamiento de diferentes enfermedades. Su eficacia ha sido demostrada en modelos animales, y existen ya ensayos clínicos basados en el uso de siRNA contra genes sobreexpresados en diversas patologías, como las infecciones víricas por el virus respiratorio sincitial (VRS) (www.alnylam.com), por el VIH (virus del sida) y por el virus de la hepatitis B, el fallo renal agudo (www.quarkpharma.com) y enfermedades oculares, como la degeneración macular asociada a la edad y el edema ocular diabético. Finalmente, se están realizando ensayos preclínicos muy prometedores para enfermedades metabólicas, inflamatorias, neurodegenerativas y oncológicas.

Los microRNA (miRNA) constituyen otras moléculas clave implicadas en el fenómeno de RNAi. Los miRNA son ARN no codificantes de tamaño pequeño (18-23 nt) implicados en el control de cerca del 60% de los genes que codifican para proteínas. La expresión anómala de miRNA se asocia al desarrollo de enfermedades como el cáncer o los desórdenes vasculares.

El descubrimiento de miRNA relacionados con el cáncer *(oncomirs)* ha dado lugar al desarrollo de una nueva terapia oncológica basada en los miRNA, en la que la progresión del cáncer se impide mediante la manipulación de los niveles de miRNA. Puesto que los *oncomirs* pueden funcionar como oncogenes o como genes supresores de tumores, las estrategias de dicha terapia se basan en la inhibición de la sobreexpresión de miRNA oncogénicos mediante el uso de ODN antisentido, o la reintroducción de miRNA supresores de tumores utilizando análogos sintéticos de miRNA *(miRNA mimics)*.

C. Estrategias y métodos de transferencia génica

Cuando se ha aislado y caracterizado un gen asociado a una enfermedad concreta, se puede iniciar el estudio y desarrollo de métodos terapéuticos que permitan la administración segura y eficaz de su secuencia nucleotídica a las células afectadas. Para lograr introducir y expresar los genes en las células o tejidos diana, se ha desarrollado una gran variedad de *vehículos de transferencia* o *vectores*. En la actualidad no existe ningún vector de terapia génica que resulte idóneo para todas las enfermedades. Cada vector tiene sus ventajas e inconvenientes, por lo que la elección de un determinado vector dependerá de las características propias del tejido y de la enfermedad que deba tratarse, de si la terapia génica es *ex vivo* o *in vivo*, y de que la expresión del producto génico pueda ser transitoria o haya de ser permanente. Los vectores víricos son muy útiles para alcanzar niveles terapéuticos del producto génico deseado. Asimismo, métodos físicos y químicos de transferencia génica muy diversos, como la inyección directa de ADN, complejos lípido-ADN, electroporación, etc., pueden resultar adecuados si la expresión del gen terapéutico es suficiente durante un período transitorio (tabla 73-1).

1. Vectores víricos

La capacidad de algunos virus de ADN y ARN de producir transformaciones tumorales mediante la introducción de su material genético a células hospedadoras fue la que condujo a su utilización como vectores para transferencia génica. La lista de virus que se han estudiado como vectores es considerable e incluye papovirus, adenovirus, virus de la vacuna, virus adenoasociados, virus del herpes, retrovirus, etc.

1.1. Vectores retrovíricos

Los vectores víricos más estudiados provienen de los retrovirus. Los retrovirus mejor caracterizados son los oncovirus sencillos, como el virus del sarcoma de Rous (RSV) y el virus de la leucemia murina de Moloney (Mo-MLV). Cada partícula retrovírica (virión) contiene dos copias de ARN genómico vírico empaquetadas dentro de un complejo proteico que, a su vez, está rodeado por una envuelta proteolipídica. La propiedad más interesante de los retrovirus es la producción de transcriptasa inversa, una polimerasa de ADN dependiente de ARN. Cerca del 20% de ensayos clínicos de terapia génica utilizan actualmente retrovirus murinos defectuosos, incapaces de replicación.

El ciclo vital del retrovirus empieza por su unión a un receptor específico de la célula hospedadora o diana, mediada por la proteína de su envuelta (v. fig. 69-1). Dependiendo del tipo de retrovirus, el virión entra en la célula por endocitosis o mediante fusión directa del virus y la membrana celular. Seguidamente, el complejo interiorizado de proteína-ARN atraviesa el citoplasma y entra en el núcleo celular. Durante su migración se inicia la compleja reacción intermolecular de la transcriptasa inversa, que acaba en el interior del núcleo con la generación de una copia de ADN de doble cadena a partir del ARN original. Finalmente, el ADN producido se inserta inespecíficamente en un cromosoma de la célula huésped por acción de la enzima integrasa. La secuencia integrada de ADN proveniente del ARN vírico se denomina provirus (fig. 73-2).

La producción de retrovirus defectuosos se lleva a cabo mediante un sistema de dos componentes: la línea celular de empaquetamiento y el propio vector retrovírico (fig. 73-3). Los vectores retrovíricos se han diseñado a partir de la secuencia de ADN del provirus, en la cual se conservan solamente elementos reguladores llamados repeticiones terminales largas (LTR), que

Tabla 73-1 Propiedades de los principales sistemas de transferencia génica

	Vectores víricos					Vectores no víricos	
Características	**Oncorretrovíricos**	**Lentivíricos**	**Adenovíricos[a]**	**Herpes simple**	**Adenoasociados**	**ADN purificado**	**Nanopartículas (lipoplejos y poliplejos)**
Capacidad máxima (kb)	8 kb	8 kb	7-8 kb	25-30 kb	4,5 kb	No restringido	No restringido
Título (log_{10} [células transducidas/mL])	6-10	8-10	10-13	6-8	8-10	—	—
Integración	Sí	Sí	No	No	Sí, pero con baja frecuencia	Rara	Rara
Transmisión a células quiescentes	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Expresión estable	Sí	Sí	Transitoria	Transitoria	¿?	Transitoria	Transitoria
Expresión de proteínas víricas	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Administración *in vivo*	Rara	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

ADN: ácido desoxirribonucleico.

[a]La última generación de vectores adenovíricos, llamados «*gutless*», puede acomodar hasta 28-32 kb de secuencias transgénicas, observándose una expresión más persistente y una toxicidad reducida.

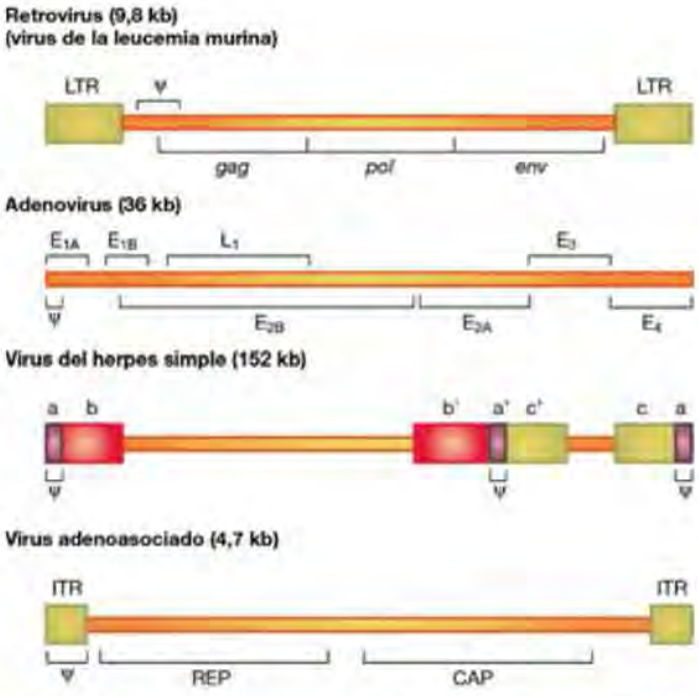


Figura 73-2 Estructura genómica de los principales virus utilizados para la construcción de vectores víricos de transferencia génica. En cada caso, se muestra la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) del genoma vírico, que para retrovirus y virus adenoasociados es la forma provírica integrada. Se indican también las características relevantes de cada sistema, como la secuencia y, necesaria para la encapsidación de los genomas víricos. Asimismo, se indica el tamaño de cada genoma y las principales regiones codificadoras de proteínas víricas (excepto para el virus del herpes simple). *Retrovirus:* las regiones LTR se denominan repeticiones terminales largas y contienen secuencias promotoras, secuencias de poliadenilación y secuencias necesarias para la integración. *Adenovirus:* actualmente se pueden sustituir todas las secuencias que codifican para proteínas víricas (E1, E2 y E3, etc.) por secuencias transgénicas de interés para formar vectores adenovíricos de elevada capacidad. *Virus del herpes simple:* las regiones a, b y c son secuencias repetitivas que se encuentran invertidas en a', b' y c'. *Virus adenoasociados:* las regiones ITR, llamadas repeticiones terminales invertidas, flanquean al gen de interés en vectores basados en el virus adenoasociado.

incluyen la región promotora y la señal de poliadenilación, mediadoras del inicio y el final de la transcripción respectivamente, la señal de empaquetamiento ( ) y señales necesarias para el inicio de la transcripción inversa.

Dichos elementos comprenden solo el 20% del genoma retrovírico. Los genes víricos *gag* (codifica las proteínas estructurales), *pol* (codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa vírica) y *env* (codifica la glucoproteína de la envuelta vírica) se pueden eliminar sin perjudicar la producción de retrovirus recombinantes. En lugar de la secuencia de *gag, pol* y *env* se inserta la secuencia del gen o genes que se desea expresar, y se obtiene un provirus defectuoso que contiene el gen recombinante de interés.

Las principales ventajas de los vectores retrovíricos como vehículos de transferencia son su extraordinaria eficiencia, que les permite transducir en muchos casos cerca del 100% de las células diana, y su capacidad para integrar de manera estable en los cromosomas celulares el material genético que contienen. Sin embargo, existe una limitación fundamental que dificulta el uso de los vectores retrovíricos como vehículos generales de transferencia génica.

Para que tenga lugar la integración del provirus recombinante, es necesario que la célula diana se replique. Por lo tanto, no es posible transducir a células posmitóticas, como neuronas diferenciadas o fibras musculares.

Se han diseñado nuevos vectores basados en los lentivirus (como el virus del sida, VIH-1), pertenecientes a la familia de los retrovirus, pero capaces de infectar también a células quiescentes. En la actualidad se están desarrollando diferentes sistemas de producción para mejorar la seguridad de los lentivirus recombinantes y eliminar la posibilidad de que se puedan producir recombinaciones que deriven hacia virus patógenos. Sin embargo, ensayos preclínicos están revelando las enormes posibilidades de los vectores lentivíricos para transducir a células diferenciadas y quiescentes *in vivo* en órganos como el hígado o el sistema nervioso central (SNC), y para mantener la expresión a largo plazo de los genes recombinantes que introducen.

Se ha demostrado que tanto vectores retrovíricos como lentivíricos tienen tendencia a integrarse en zonas transcripcionalmente activas dentro del genoma. De hecho, tres pacientes participantes en un ensayo clínico para un tipo de inmunodeficiencia desarrollaron leucemia, aparentemente debido a que el vector retrovírico utilizado activó el protooncogén *LMO2* al integrarse cerca de su promotor. Sin embargo, hasta el momento no se han detectado efectos adversos en el primer ensayo clínico con vectores lentivíricos para el tratamiento del sida.

1.2. Vectores adenovíricos

Los adenovirus son patógenos débiles que afectan principalmente a las vías respiratorias y no se han asociado a enfermedades malignas. Cada partícula vírica contiene una molécula de ADN de doble cadena de tamaño considerable (36 kb) y entra en las células mediante endocitosis mediada por receptores, seguido de la rotura del

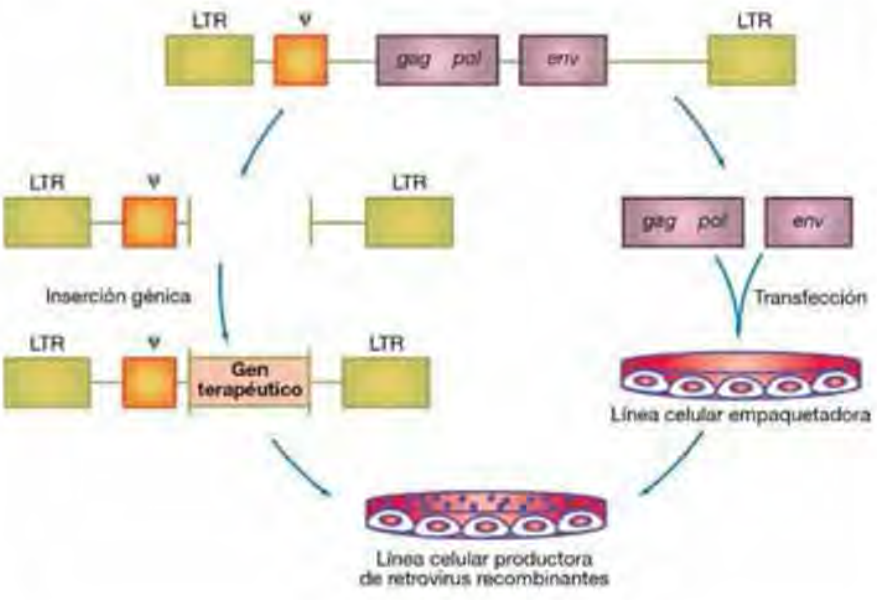


Figura 73-3 Generación de retrovirus recombinantes para transferencia génica. Los vectores retrovíricos se obtienen al sustituir todas las secuencias codificantes del genoma de un retrovirus por secuencias recombinantes de interés terapéutico. Dichos vectores se introducen en líneas celulares empaquetadoras, manipuladas para expresar constitutivamente los genes *gag, pol y env.* Las células resultantes, llamadas productoras, son capaces de encapsidar el ácido ribonucleico (ARN) derivado de los vectores retrovíricos, produciendo viriones recombinantes sin capacidad de replicación. Estos se recogen en el sobrenadante celular y servirán como vehículos eficientes de transferencia y expresión de los genes de interés. LTR: repeticiones terminales largas.

correspondiente endosoma y migración del genoma adenovírico al núcleo donde permanece en forma extracromosómica. El genoma adenovírico comprende una serie de genes, que se expresan al principio de la infección y codifican para proteínas reguladoras, y una serie de genes tardíos, que codifican para proteínas estructurales (v. fig. 73-2). El actual conocimiento de la genética molecular del adenovirus posibilita su manipulación como vehículo para terapia génica.

Los vectores adenovíricos ofrecen varias ventajas sobre otros métodos de transferencia génica:

a) Tienen una elevada capacidad para acomodar secuencias recombinantes.
b) Pueden infectar la mayoría de tipos celulares de mamífero.
c) Pueden producirse a valores elevados ($\geq 10^{12}$ partículas/mL) mediante su propagación en células 293 y su posterior purificación en gradientes de cloruro de cesio, por lo cual resultan adecuados para terapia génica *in vivo*.
d) A diferencia de los vectores retrovíricos, son capaces de transducir eficientemente células quiescentes, como neuronas y hepatocitos.
e) El hecho de que los vectores adenovíricos habitualmente no se integren en el genoma de las células transducidas elimina el riesgo potencial de mutagénesis por inserción.

Las principales desventajas de los vectores adenovíricos son: *a)* la expresión del gen terapéutico es transitoria, y *b)* producen inducción de una respuesta inmunitaria fuerte en las células hospedadoras, contra pequeñas cantidades de proteínas víricas sintetizadas por el vector.

Se ha creado una tercera generación de vectores adenovíricos, en los que se han podido eliminar todas las secuencias víricas codificadoras (al igual que ocurre con los vectores retrovíricos) con el fin de reducir significativamente su inmunogenicidad y aumentar su capacidad y seguridad. Además, algunos estudios con modelos animales han indicado que dichas mejoras pueden aumentar la persistencia y estabilidad de expresión de los transgenes transferidos con estos vectores adenovíricos «simplificados».

1.3. Vectores basados en el virus del herpes

La compleja capacidad codificadora del genoma del herpes incluye, además de proteínas reguladoras y estructurales, proteínas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Por ejemplo, el virus del herpes simple 1 (VHS-1) de 152 kb es el más utilizado para la construcción de vectores y codifica para 72 proteínas diferentes.

Algunos vectores derivados del VHS-1 se han utilizado satisfactoriamente para expresar genes en el cerebro de ratón mediante inyección estereotáxica. Sin embargo, el número de células transducidas es generalmente bajo, las células transducidas se encuentran localizadas en el lugar de la inyección y la expresión transgénica es transitoria. Además, otras limitaciones, como la citotoxicidad y la moderada o completa eliminación de la expresión transgénica, mediadas por el propio genoma del virus, han impedido que la expresión de los genes de interés a largo plazo sea elevada y estable. Por lo tanto, este sistema está aún en vías de desarrollo.

1.4. Vectores basados en el virus adenoasociado

Los virus adenoasociados (AAV) son miembros de la familia de los parvovirus y no se han relacionado con ninguna enfermedad humana. Dichos virus son relativamente pequeños (4,7 kb), estables y pueden infectar también una gran variedad de células humanas. Pueden propagarse como virus líticos o mantenerse como provirus, que se integran en el ADN de la célula hospedadora. En un proceso de infección, para una replicación eficiente, el adenovirus asociado requiere coinfección con adenovirus o VHS; de ahí la clasificación del AAV como un virus defectuoso.

El genoma vírico está compuesto por ADN monocatenario con dos repeticiones terminales invertidas (ITR) de 145 bases. Durante el ciclo de infección, el virus se integra en el genoma celular como ADN de doble cadena (v. fig. 73-2). Todas las etapas de biosíntesis vírica tienen lugar en el núcleo de la célula hospedadora. El genoma vírico produce como mínimo seis transcritos a partir de tres promotores internos y los dos principales marcos abiertos de lectura, los genes *rep* y *cap*. El gen *cap* codifica para proteínas estructurales, mientras que *rep* codifica para proteínas responsables de la replicación vírica.

Los vectores AAV actuales incorporan simplemente las dos repeticiones terminales de 145 bases que flanquean el transgén de interés, que sustituye a los genes *rep* y *cap*. Dichos vectores requieren complementación con proteínas víricas para replicarse y encapsidarse.

Experimentos *in vivo* han demostrado que los vectores AAV pueden persistir y expresar el transgén en células de crecimiento lento o incluso quiescentes como las del cerebro, músculo esquelético o hígado, sin que se observen respuestas inflamatorias o inmunológicas tóxicas. Se han iniciado recientemente una serie de ensayos clínicos de fase I y fase II utilizando vectores AAV para el tratamiento de diferentes patologías, como del déficit de α_1-antitripsina.

1.5. Otros vectores víricos

En la actualidad se está considerando gran variedad de tipos víricos para su utilización como vectores en terapia génica: *vaccinia virus*, virus de la hepatitis δ, virus de la hepatitis B, virus de la polio, reovirus, *Sindbis/Semliki forest virus*, etc. Vectores basados en algunos de dichos virus ya han alcanzado ensayos clínicos.

2. Métodos físicos y químicos

Aunque inicialmente la investigación en terapia génica se centró en el uso de virus recombinantes para transferir genes a células alteradas, en los últimos años se ha progresado considerablemente en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitirán formular a los genes como productos farmacéuticos convencionales y su administración directa a los pacientes. Estos sistemas de transferencia génica no víricos se denominan a veces *virus artificiales*, ya que con frecuencia imitan funciones biológicas de los sistemas víricos.

Sin embargo, los sistemas de transferencia no víricos difieren de los sistemas de transferencia víricos en cuanto a su composición, elaboración, caracterización y perfil terapéutico, y entrañan también riesgos clínicos y comerciales diferentes. Estudios en animales demuestran que los métodos actuales de transferencia génica no vírica son menos eficientes que los métodos víricos para introducir genes a un gran número de células *in vivo*; sin embargo, son relativamente más seguros y más flexibles en cuanto al tamaño y la composición de las secuencias que deben transferirse. Actualmente se están realizando ensayos clínicos que incluyen métodos de transferencia no vírica aprobados principalmente en Estados Unidos y Europa. Algunos métodos de transferencia génica no víricos, como los liposomas y los lípidos catiónicos, fueron desarrollados inicialmente para la administración controlada de fármacos convencionales y productos biológicos. Sin embargo, será necesario superar diferentes obstáculos, como las barreras celulares, la degradación enzimática y el rápido aclaramiento celular después de la administración *in vivo*, para conseguir vectores de transferencia génica no víricos más seguros, eficaces y específicos.

2.1. Ácido desoxirribonucleico purificado

Uno de los obstáculos más importantes de la transferencia de ADN purificado radica en que los mismos plásmidos son partículas con carga negativa neta y con un diámetro hidrodinámico que supera

los 100-200 nm. Debido a estas características, es improbable que el ADN se difunda lejos del lugar de inyección o que atraviese sin dificultad barreras, como el endotelio, el epitelio queratinizado o la barrera hematoencefálica. Por el contrario, el ADN introducido en el espacio vascular será captado y eliminado fácilmente del organismo por células reticuloendoteliales.

Aunque la eficiencia de transferencia génica utilizando dicho procedimiento es baja, unos pocos tejidos, en especial el músculo, tiroides y tejido sinovial, expresan los genes recombinantes inyectados. Se desconoce el mecanismo por el que dichas células incorporan y expresan el ADN purificado.

Se han desarrollado dos prometedoras aplicaciones de la transferencia de ADN purificado: la prevención de enfermedades infecciosas y la inmunoterapia del cáncer. La inoculación en músculo o piel de plásmidos de ADN purificado codificando para diferentes inmunógenos provoca la inducción de importantes respuestas inmunológicas contra las proteínas recombinantes expresadas.

Para intentar aumentar *in vivo* la incorporación celular de ADN purificado se ha descrito otro método que utiliza el *«bombardeo» con micropartículas inertes* de oro recubiertas de ADN que se proyectan en los tejidos diana mediante una «pistola génica». Con este procedimiento se han transferido genes a varios órganos, como piel, hígado y músculo, aunque la expresión se observa solamente en las capas más superficiales del tejido tratado. Este método se ha usado también para expresar antígenos para vacunación y para la cicatrización de heridas en un modelo experimental animal. Un método alternativo, la *electroporación*, se basa en la utilización de pulsos eléctricos de alto voltaje para permeabilizar de manera transitoria las membranas celulares, facilitando la incorporación celular de macromoléculas. Estudios recientes han optimizado la electroporación *in vivo* aplicada a la piel, endotelio corneal, músculo y órganos internos, como el hígado y riñón, con resultados satisfactorios.

2.2. Nanopartículas

La liberación precisa de ácidos nucleicos dirigida hacia dianas específicas implica la miniaturización de los sistemas de transferencia a nivel subcelular. Ello se está consiguiendo gracias a los recientes avances en **nanobiotecnología.** Las nanopartículas se pueden definir como sistemas coloidales con un diámetro menor de 1.000 nm. Los sistemas de liberación de ácidos nucleicos compuestos por nanopartículas, por su reducido tamaño, tienen la capacidad de penetrar diferentes barreras a través de pequeños capilares hacia células individuales, permitiendo una acumulación eficiente de los ácidos nucleicos terapéuticos en diferentes órganos y tejidos. De esta forma, la potencial toxicidad de los ácidos nucleicos se reduce, sus efectos adversos se disminuyen y la eficacia del tratamiento se incrementa. Además, se está desarrollando la incorporación de los ácidos nucleicos en nanopartículas que no sean reconocidas por el sistema inmune. Existen varias clases, formas y tamaños de nanopartículas dependiendo de sus propiedades estructurales y de manufactura. Generalmente, las nanopartículas se componen de polímeros biodegradables, micelas, dendrímeros, nanogeles, cerámicas o metales asociados a los ácidos nucleicos. Sin embargo, dichos vehículos tienen que superar también importantes barreras adicionales, como la incorporación celular atravesando la membrana citoplasmática, los endosomas, la entrada al núcleo y la liberación del ácido nucleico vehiculizado.

Es de destacar el uso de los lípidos y de los policationes como reactivos importantes para transferencia génica *ex vivo* e *in vivo*. El tamaño y la carga de los complejos lípido-ADN *(lipoplejos)* y policatión-ADN *(poliplejos)*, y la eficiencia de transferencia génica se pueden optimizar alterando la composición de dichos vectores y del ADN del complejo.

Los vectores no víricos se han utilizado para transferir genes a varios tejidos *in vivo*. Para administración sistémica, se ha desarrollado una estrategia para evitar interacciones inespecíficas envolviendo la superficie de la nanopartícula con polímeros hidrofílicos neutros, como el polietilenglicol (PEG). El recubrimiento con PEG evita la interacción de componentes sanguíneos con la superficie de las nanopartículas, impidiendo su reconocimiento y opsonización por los fagocitos del sistema reticuloendotelial, lo que mejora la estabilidad y prolonga la circulación de la nanopartícula en el torrente sanguíneo.

D. Abordajes innovadores para terapia génica

En la actualidad se aprecia el progreso tanto en la incorporación de características que aumentan la especificidad de acción en la mayoría de los sistemas actuales de terapia génica como en la creación de nuevas estrategias de medicina molecular.

1. Transferencia génica dirigida

1.1. Vectores víricos

La ingeniería genética de vectores virales con especificidad incrementada e inmunogenicidad reducida es un área activa de investigación. Sin embargo, todavía se desconocen muchos aspectos de la relación estructura-función de las partículas víricas y su interacción con las células, cuyas bases moleculares se fundamentan en la secuencia primaria de las proteínas víricas. Diferentes estrategias novedosas, como el cribado a gran escala de genotecas o la evolución dirigida, ofrecen actualmente alternativas para el diseño racional de vectores víricos mejorados para su aplicación clínica.

1.2. Vectores no víricos

El diseño de vectores de transferencia no víricos está evolucionando hacia la creación de **nanopartículas** multifuncionales capaces de superar tanto las limitaciones extracelulares como las barreras intracelulares. Dichas nanopartículas tendrían que ser capaces de autoensamblarse con los ácidos nucleicos terapéuticos, dirigirse específicamente a las células de interés, escapar de los endosomas y alcanzar el núcleo celular. Los vectores adecuados para la administración sistémica deberían ser no tóxicos, minimizar su fagocitosis y evitar interacciones no específicas y fenómenos de autoagregación. Ello podría conseguirse reuniendo múltiples aproximaciones en una única nanopartícula, utilizando una estrategia metodológica sistemática, capaz de seguir una programación específica para superar cada obstáculo en el lugar y el tiempo adecuados. Como ejemplo significativo de dicho concepto de *«empaquetamiento programado»*, se ha desarrollado un tipo de nanopartícula llamada MEND *(multifunctional envelope-type nanodevice)* para la transferencia de plásmidos de ADN, ODN y siRNA. MEND se compone de un poliplejo (complejo ácido nucleico-polímero catiónico) como base, recubierto de una cubierta lipídica emulando la estructura de una envuelta vírica. La superficie de MEND puede integrar varias funcionalidades, incluyendo un recubrimiento de PEG, un ligando capaz de direccionarlo (transferrina, Tf), un octapéptido de arginina (R8), un componente fusogénico y un elemento de localización nuclear (NLS). Por tanto, dichas nanopartículas han mostrado mayor eficiencia de transfección.

Otra consideración que hay que tener en cuenta en el diseño de las nanopartículas son las diferentes características de los ácidos nucleicos transportados (fundamentalmente ADN plasmídico y siRNA) en cuanto a su tamaño, estabilidad y mecanismo de acción.

La primera nanopartícula multifuncional dirigida que ha entrado recientemente en un ensayo clínico de fase I para pacientes con tumores sólidos está basada en un polímero de ciclodextrina (CDP). Dicho polímero sirve de base para adherir un conjugado de PEG con transferrina. La naturaleza policatiónica de la ciclodextrina permite interacciones electrostáticas con los ácidos

nucleicos (polianiónicos), dando lugar a nanopartículas de 70 nm. Dichos poliplejos (utilizados en los ensayos clínicos con el nombre de CALAA-01) se formulan en dos viales separados: en uno de ellos se encuentra el sistema de transferencia de tres componentes (CDP, AD-PEG y AD-PEG-Tf), siendo adamantano (AD) un espaciador *(linker)* capaz de unir a CPD y PEG y de anexar grupos imidazol; el otro contiene un siRNA específico capaz de silenciar la expresión de la enzima ribonucleósido reductasa M2 (*RRM2*). Los poliplejos de siRNA se autoensamblan mezclando los dos viales inmediatamente antes de su transferencia intravenosa a pacientes con melanoma metastásico. En el torrente sanguíneo, dichas nanopartículas coloidales evitan el aclaramiento renal y se depositan en el tejido tumoral. El PEG proporciona la estabilización estérica, que minimiza la incorporación de la nanopartícula al sistema reticuloendotelial e incrementa su vida media en la circulación, lo cual aumenta la acumulación del siRNA terapéutico en los focos tumorales. El ligando transferrina reconoce las células diana y promueve la internalización de la nanopartícula por endocitosis, al interaccionar con su correspondiente receptor. El grupo imidazol funciona como una esponja de protones, facilitando el escape endosomal. El tratamiento con dicha nanopartícula no ha inducido efectos adversos y ha sido bien tolerado. Además, tanto los niveles de ARN mensajero de *RRM2* como de proteína se vieron reducidos, y dicho efecto inhibidor se mantuvo durante varias semanas. Por otro lado, análisis de biopsias después del tratamiento mostró la distribución específica de las nanopartículas en las células tumorales.

2. Transferencia génica modulada

Otra forma de conseguir que los vectores actuales de terapia génica adquieran especificidad es limitar, a nivel transcripcional, la expresión del gen terapéutico a determinados tejidos diana, empleando promotores específicos de tejido. Por ejemplo, cuando un déficit monogénico produce una enfermedad que se manifiesta en más de un tejido, la estrategia más utilizada para limitar adecuadamente la expresión del ADN complementario terapéutico radica en el uso de los propios elementos celulares de promotor/aumentador que presenta el gen defectuoso. Dichos elementos se activan solamente si existen factores de transcripción nucleares específicos del tejido o tejidos diana. Además, el uso de promotores celulares, al contrario que los víricos, reduce la probabilidad de que se produzca una pérdida de expresión del ADN complementario debido a inactivación de las secuencias por metilación u otros mecanismos epigenéticos. Por lo tanto, con los promotores celulares se puede obtener expresión a largo plazo, restringida a determinados tejidos. Por ejemplo, se ha utilizado el promotor de la creatincinasa en un plásmido junto con el ADN complementario de la distrofina, para restringir la expresión de este gen al músculo esquelético y cardíaco. Además, en ratones *mdx* (modelo murino para la distrofia muscular de Duchenne), transgénicos para dicho plásmido, se observó la corrección de los síntomas distróficos.

3. Cromosomas mamíferos artificiales

El desarrollo de elementos extracromosómicos estables y con capacidad de replicación es un área de investigación con considerable potencial en el futuro. Los cromosomas mamíferos artificiales (MAC), que contienen como elementos funcionales esenciales el centrómero (secuencia central de los cromosomas, que forma una estructura para unirse a los microtúbulos en el proceso de división celular), los telómeros (secuencias finales de los cromosomas) y el origen de replicación pueden transformarse en vectores de interés.

4. Reparación génica dirigida

La «cirugía» genética o edición génica, basada en la corrección específica de mutaciones a nivel genómico, es la última novedad estratégica de medicina molecular, que está suscitando un gran interés por su enorme potencial terapéutico. A diferencia de los métodos de terapia génica tradicionales, que intentan reemplazar al gen no funcional o añadir una copia funcional de este, la reparación génica dirigida trata de reparar *in situ*, a nivel cromosómico, la secuencia alterada causante de enfermedad. Ello conllevaría una reversión permanente y definitiva del fenotipo de la enfermedad tratada en las células reparadas, y el gen reparado recuperaría los patrones de expresión correspondientes a tejidos o individuos sanos.

Dicha tecnología se basa en la inducción del propio mecanismo endógeno de reparación de ADN que presentan todas las células, para corregir mutaciones en el genoma de individuos con enfermedades hereditarias graves, como la fibrosis quística. En los últimos años se ha demostrado en modelos celulares experimentales que la reparación dirigida de mutaciones en diversos genes es factible, aunque las eficiencias de corrección son aún muy bajas para pensar en una potencial aplicación clínica. Sin embargo, se está trabajando activamente en muchos laboratorios a nivel mundial para solventar las limitaciones inherentes al uso de los ácidos nucleicos como agentes inductores del proceso de reparación génica. Por un lado, se necesita optimizar la incorporación celular, la estabilidad y la accesibilidad de dichas moléculas inductoras a la región del ADN dañado. Por otro lado, se están desarrollando mejores sistemas de detección y análisis de la corrección génica. Finalmente, falta un conocimiento detallado del mecanismo de actuación del proceso de reparación génica dirigida a nivel molecular. Así, los estudios actuales se dirigen a comprender en profundidad los mecanismos específicos implicados, a idear estrategias para incrementar la actividad reparadora, como la utilización de nucleasas quiméricas (*zinc-finger nucleases* [ZFN] y, más recientemente, *transcription activator-like nucleases* [TALEN], diseñadas para cortar selectiva y eficientemente cualquier región del ADN genómico e incrementar así localmente el mecanismo endógeno de recombinación homóloga), y a entender su regulación. Se han alcanzado ya niveles de corrección génica terapéuticos y se ha demostrado su eficacia reparadora en modelos animales de enfermedades, y se están abordando estudios dirigidos a evaluar los potenciales efectos secundarios y toxicidad de este novedoso tratamiento. Además, se ha iniciado ya el primer ensayo clínico basado en la supresión del gen *CCR5*, un correceptor del virus HIV-1, utilizando ZFN, para prevenir la progresión del sida. El protocolo implica el aislamiento de precursores de células T, la mutagénesis eficiente dirigida a *CCR5* mediante la tecnología de ZFN, la expansión de las células tratadas y su reimplantación al paciente donante con el fin de obtener una población de linfocitos T resistente a HIV-1 que reconstituiría su sistema inmune.

II. Estudios de terapia génica. Ensayos preclínicos y clínicos

Desde 1989, se han aprobado en todo el mundo más de 1.800 ensayos clínicos de terapia génica en los que han participado más de 6.500 pacientes (http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/). La mayoría han sido ensayos clínicos de fase I distribuidos principalmente entre Estados Unidos (65,1%) y Europa (28,3%).

1. Enfermedades genéticas clásicas

De la multitud de enfermedades genéticas que se han descrito para las cuales no se dispone en la actualidad de tratamientos satisfactorios, unas pocas han sido seleccionadas para ensayos clínicos de terapia génica. Entre otras, se encuentran enfermedades que afectan a células hemopoyéticas, como las inmunodeficiencias, y enfermedades oculares, como la amaurosis congénita de Leber (tabla 73-2).

1.1. Inmunodeficiencias

La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) es una enfermedad genética poco frecuente en la que los niños afectados carecen de esta enzima necesaria para la función normal de su sistema inmunitario.

Tabla 73-2 Avances recientes en ensayos clínicos de terapia génica

Enfermedad	Gen o secuencia transferida	Ruta de administración y células diana	Vectores
Enfermedades adquiridas			
Cáncer			
Leucemia y linfoma de células B	Proteína quimérica compuesta por Anti-CD19 scFv, dominio transmembrana CD8α y dominios de señalización 4-1BB y CD3	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células T autólogas	Lentivíricos
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	VHS con las proteínas ICP34.5 y ICP47 delecionadas	Inyección intratumoral en nódulos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello	Virus oncolíticos basados en el VHS
Melanoma	VHS con las proteínas ICP34.5 y ICP47 delecionadas	Inyección intratumoral en nódulos de melanoma	Virus oncolíticos basados en el VHS
Tumores sólidos avanzados o metastásicos	Reovirus tipo 3, salvaje (virus de ARN de doble cadena)	Administración intravenosa para el tratamiento de cáncer avanzado o diseminado	Reovirus tipo 3
Enfermedades infecciosas			
Sida	Proteína de fusión TRIM5a-ciclofilina A	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Lentivíricos
Enfermedades vasculares			
Cardiopatías	SERC2a	Infusión en la arteria coronaria, dirigida a miocitos cardíacos	AAV1
Enfermedades hereditarias			
Amaurosis congénita de Leber	RPE65	Inyección subretiniana dirigida a las células epiteliales de la retina	AAV2
Inmunodeficiencias combinadas graves (SCID-X1 y ADA-SCID)	Adenosina desaminasa, cadena común γ (γ_c) del receptor de interleucina-2	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Retrovíricos
Hemofilia B	Factor IX	Administración intravenosa dirigida a los hepatocitos	AAV8
Enfermedad granulomatosa crónica	gp91PHOX (oxidasa)	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Retrovíricos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Gen WAS	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Retrovíricos
β-talasemia	β-globina adulta mutada ($\beta^{A(T87Q)}$)	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Lentivíricos
Adrenoleucodistrofia	*ABCD1*	*Ex vivo,* infusión intravenosa de células precursoras hematopoyéticas autólogas $CD34^+$	Lentivíricos
Distrofia muscular de Duchenne	ODN modificados antidistrofina	Administración intravenosa, para evitar la transcripción del exón 51 mutado del gen de la distrofina en células musculares	ADN desnudo

AAV: virus adenoasociado; ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; ODN: oligodesoxinucleótidos; VHS: virus del herpes simple.

En septiembre de 1990, una niña de 4 años que presentaba deficiencia de ADA recibió una infusión de sus propios linfocitos T que habían sido manipulados *ex vivo* para introducirles una copia normal del gen de la ADA. Se escogió esta deficiencia de ADA como la primera enfermedad susceptible para terapia génica por varias razones: *a)* el gen había sido clonado y su correspondiente ADN complementario era del tamaño adecuado para insertarse fácilmente en un vector retrovírico; *b)* estudios previos de trasplante de médula ósea sugerían que solo era necesario corregir los linfocitos T para curar la enfermedad; *c)* la cantidad de enzima necesaria para mantener la función del sistema inmunológico en determinados casos puede ser el

5-10% del nivel normal, y *d)* las células T corregidas tienen una ventaja selectiva sobre las células deficientes en ADA. A partir de dicho protocolo, se demostró que los linfocitos de un paciente con inmunodeficiencia se podían aislar, podían crecer en el laboratorio, manipularse genéticamente y ser devueltos al propio paciente (fig. 73-4).

Casi una década después del primer ensayo clínico de terapia génica para la deficiencia de ADA, a partir de otra inmunodeficiencia de tipo linfoide, llamada inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X (XSCID), cuyo defecto genético se origina a partir de mutaciones en el gen que codifica para la cadena γ de receptores de citocinas, se logró el primer éxito rotundo de terapia génica *ex vivo* utilizando un vector retrovírico. Dicho tratamiento consiguió reconstituir el sistema inmunitario de varios niños que presentaban XSCID sin administrarles simultáneamente ningún tratamiento convencional, como se había venido realizando en los ensayos de terapia génica con pacientes con deficiencia de ADA. Mejoras técnicas, tanto en los métodos de transducción dirigidos a las células hemopoyéticas precursoras como en el vector retrovírico utilizado, junto con la importante ventaja selectiva que adquieren las células transducidas corregidas, propiciaron el éxito de la terapia génica aplicada a la XSCID.

Se logró también la primera corrección de una inmunodeficiencia de tipo mieloide, la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, mediante terapia génica. Los dos pacientes adultos que recibieron células hemopoyéticas transducidas *ex vivo* con un vector retrovírico conteniendo el gen *gp91(phox)* experimentaron una notable mejoría clínica debida a la recuperación funcional de sus fagocitos manipulados genéticamente.

Además, los datos de seguimiento en más de 90 pacientes con diferentes inmunodeficiencias hereditarias que recibieron un tratamiento de terapia génica utilizando vectores oncorretrovirales durante la última década muestran más de un 90% de supervivencia, y la mayor parte de ellos experimentaron beneficios clínicos significativos, a pesar de los eventos de mutagénesis por inserción reportados en 10 pacientes hasta la fecha.

Quedan aún por resolver cuestiones críticas de seguridad y eficacia, como la necesidad de desarrollar estrategias para reducir el riesgo de efectos secundarios graves debidos a mutagénesis por inserción del provirus en el genoma de las células hemopoyéticas, y la persistencia de la expresión del transgén y de las células progenitoras transducidas para poder regenerar completamente y a largo plazo el repertorio de un sistema inmunitario normal. Sin embargo, las mejoras tecnológicas que se están introduciendo en los vectores de expresión han propiciado la apertura de nuevos ensayos clínicos para las anteriores inmunodeficiencias.

Por último, se han iniciado ya ensayos clínicos de transferencia génica a las células madre hematopoyéticas para otras enfermedades hematológicas con buenas perspectivas, como el síndrome de Wiskott-Aldrich y la β-talasemia, y para desórdenes metabólicos, como la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y la leucodistrofia metacromática. Además, en uno de los primeros estudios clínicos de transducción de células hematopoyéticas utilizando un vector lentivírico expresando el gen *ABCD1*, se describió la inducción de protección frente a la desmielinización en dos jóvenes afectados de adrenoleucodistrofia, estableciéndose el impresionante potencial de dicha aproximación.

1.2. Enfermedades oculares congénitas

Las enfermedades de la retina que causan ceguera congénita afectan aproximadamente a 1 de cada 2.000 individuos y no disponen de tratamientos efectivos. Dichas anomalías son clínicamente heterogéneas, con mutaciones identificadas en más de 165 genes diferentes que conducen a la disfunción de los fotorreceptores o de las células epiteliales de la retina. El ojo ofrece una de las dianas más accesibles para una administración localizada, muy apropiada para aproximaciones de terapia génica. Además, presenta ventajas adicionales a otros tejidos/órganos, debido a su estatus inmunológicamente privilegiado y a la posibilidad de monitorizar de modo local los efectos y toxicidad potencial de los tratamientos de terapia génica. Recientemente se han descrito notables mejoras clínicas después del tratamiento de pacientes con amaurosis congénita de Leber, que carece de tratamientos eficaces. En el último estudio se administró un vector adenoasociado (serotipo 2; AAV2) que expresaba RPE65 (el pigmento retiniano deficiente en dicha enfermedad) a 12 pacientes mediante inyección intraocular, y ofreció importantes mejoras en la visión de todos ellos, aunque la corrección más sustancial se apreció en los pacientes más jóvenes.



Figura 73-4 Terapia génica *ex vivo* para el tratamiento de enfermedades que afectan células hemopoyéticas. Las células hemopoyéticas se extraen a partir de sangre o médula ósea del paciente. Después de ser sometidas a un proceso de purificación para enriquecer a la población de interés, las células resultantes se tratan con retrovirus recombinantes que contienen el gen terapéutico. Finalmente, las células corregidas se reintroducen al paciente mediante transfusión sanguínea.

1.3. Enfermedades de coagulación y otras enfermedades que implican la circulación sanguínea

Las coagulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con diátesis hemorrágica, y que son producidas por alteraciones de las proteínas plasmáticas de la hemostasia primaria, de la coagulación o de la fibrinólisis. Se clasifican en congénitas o adquiridas. Dentro de las coagulopatías congénitas, merecen mención especial la enfermedad de von Willebrand, ya que afecta al 1-3% de la población, y la hemofilia, con una frecuencia de 1/8.000-15.000 varones nacidos vivos, pero que es de gran relevancia sanitaria. Estudios preclínicos han sugerido que la inyección intravascular de algunos serotipos de AAV transduce predominantemente a hepatocitos, lo cual representa una oportunidad para la expresión local o sistémica de un amplio rango de proteínas terapéuticas, aunque la utilización de dicha aproximación para el tratamiento de enfermedades metabólicas o hemofilia no ha sido muy alentadora, debido a la inducción de respuestas inmunológicas a las proteínas víricas por parte del receptor o a la extinción de la expresión transgénica. Sin embargo, nuevos datos han demostrado que vectores AAV basados en el serotipo 8 (AAV8) se pueden administrar por vía intravenosa y son capaces de transferir el gen que codifica para el factor IX (FIX) al hígado en la hemofilia B. Respecto al AAV8, además de tener tropismo hepático, la mayoría de individuos no han resultado expuestos previamente a dicho virus, lo que disminuye la probabilidad de inducción de respuestas inmunes citotóxicas a los hepatocitos transducidos. Un ensayo clínico utilizando un vector AAV8 regulado por regiones promotoras específicas de tejido, en seis pacientes con hemofilia B que mostraban niveles bajos o nulos de anticuerpos anti-AAV8, ha indicado beneficio clínico duradero en todos ellos, asociado con una recuperación del 2-11% de los niveles normales de FIX.

2. Enfermedades multifactoriales

La terapia génica se está también abriendo camino en la prevención y tratamiento de enfermedades multifactoriales, entre las que destacan la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Por ejemplo, la cardiopatía crónica se asocia a niveles bajos de calcio sarcoplasmático. Por tanto, las arterias coronarias de pacientes con cardiopatía avanzada se inyectaron con vectores AAV (serotipo 1; AAV1) que expresaban la enzima SERC2a, ATPasa responsable de recargar el retículo sarcoplasmático con Ca^{2+}, bajo control del promotor del citomegalovirus. Se excluyeron del estudio los pacientes con niveles elevados de anticuerpos específicos anti-AAV1, dado que la ruta de administración era intravenosa. Un total de 39 pacientes se distribuyó aleatoriamente entre el grupo placebo y tres grupos de tratamiento. En el grupo que recibió la dosis más elevada (n = 9), el tratamiento produjo beneficio clínico: incrementos sustanciales en el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la aparición de un evento clínico adverso, una frecuencia reducida de eventos cardiovasculares hasta los 12 meses del tratamiento y una reducida duración media de las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares (0,4 frente a 4,5 días).

Análogamente, se están administrando mediante inyección estereotáctica directa al *corpus striatum* de pacientes con la enfermedad de Parkinson, vectores lentivíricos recombinantes expresando enzimas implicadas en la biosíntesis de dopamina. Se han descrito recientemente resultados objetivos muy prometedores de eficacia terapéutica utilizando la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, así como análisis de calidad de vida, y algunos pacientes han superado ya los 3 años desde el tratamiento.

3. Enfermedades infecciosas

Los virus recombinantes representan una poderosa plataforma de vacunación frente a enfermedades infecciosas, que permite la expresión de proteínas y epítopos de patógenos diana en un contexto óptimo de enérgica estimulación inmune inducida por el vector de transferencia. Se están explorando actualmente una serie de estrategias de vacunación en forma de ensayos clínicos para la profilaxis de la malaria, la tuberculosis y el sida. Además, resultan particularmente interesantes las aproximaciones novedosas de terapia génica para aliviar la enfermedad en individuos ya infectados. Entre las estrategias más avanzadas cabe destacar los estudios clínicos que utilizan ODN antisentido modificados (LNA) dirigidos contra el miRNA-122 como agentes terapéuticos antihepatitis C.

Asimismo, existen otras estrategias antiinfectivas en el horizonte, como las basadas en la transferencia de factores de restricción víricos. Por ejemplo, se podría alcanzar una protección celular a largo plazo contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el agente etiológico causante del sida, induciendo la expresión de la proteína de fusión TRIM5a-ciclofilina A en células madre hemopoyéticas. Dicha proteína quimérica se ha diseñado para unir el VIH entrante y vehiculizarlo hacia la degradación mediada por el proteosoma antes de que se pueda iniciar el proceso de transcripción inversa.

4. Cáncer

Durante los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer, lo que ofrece nuevas oportunidades para su prevención y tratamiento. Existe hoy la posibilidad de emplear la terapia génica para destruir selectivamente las células tumorales y/o la angiogénesis de los tumores. La mayoría de los ensayos clínicos de terapia génica que han sido aprobados hasta la fecha están dirigidos al tratamiento del cáncer. Esto se debe a: *a)* la situación clínica «incurable» de gran número de pacientes; *b)* los recursos disponibles para la investigación del cáncer, y *c)* investigaciones en modelos animales sugieren que un mismo gen podría resultar útil para varios tipos de cáncer. Existen básicamente dos categorías de terapia génica contra el cáncer, la inmunoterapia o la terapia génica correctiva (v. tabla 73-2). Sin embargo, puede que este tipo de terapia deba combinarse con la radioterapia o la quimioterapia tradicionales para lograr la máxima efectividad clínica en pacientes con determinadas formas de cáncer.

Se están mostrando muy prometedoras las estrategias de inmunoterapia a partir de células T citotóxicas modificadas para reconocer dianas tumorales específicas, que utilizan receptores recombinantes de células T, o receptores quiméricos de antígenos (CAR) compuestos de anticuerpos de cadena única (dominio extracelular) fusionados a dominios internos de señalización y coestimulación. En este sentido, cabe destacar los resultados obtenidos en ensayos clínicos recientes utilizando dichas células, transducidas *ex vivo* mediante vectores retrovíricos o lentivíricos, para el tratamiento de varios tipos de leucemias y linfomas.

Asimismo, se están obteniendo resultados esperanzadores con el empleo de virus «oncolíticos». Dichos virus recombinantes poseen la capacidad de replicarse selectivamente en las células cancerosas y lisarlas para infectar las células adyacentes. Dicha estrategia de citotoxicidad mediada por virus resulta particularmente atractiva para el tratamiento del cáncer, ya que puede eludir las deficiencias en los mecanismos de apoptosis celular que caracterizan a muchos tumores quimiorresistentes. Se ha estudiado la eficacia de los reovirus no modificados en más de 20 ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de una amplia gama de tipos tumorales, mostrando

evidencias de actividad terapéutica, tanto por sí solos como combinados con quimioterapia. Actualmente están en marcha varios ensayos clínicos utilizando dicha estrategia, el más avanzado de los cuales es un ensayo clínico de fase III, combinado con taxol y carboplatino, para el tratamiento de carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Por otra parte, *vaccinia virus* oncolíticos modificados para expresar el factor de crecimiento GM-CSF han mostrado un buen perfil toxicológico y evidencias de actividad terapéutica en varios ensayos de fase I y fase II, incluyendo una supervivencia prolongada después de su inyección directa en el cáncer de hígado.

Asimismo, un virus del herpes oncolítico expresando GM-CSF, diseñado para estimular una respuesta inmune anticancerosa después de su inyección directa a los nódulos tumorales, también mostró un comportamiento óptimo en los primeros ensayos de fase I, y actualmente se encuentra en ensayos de fase III para el tratamiento de melanoma, mostrando eficacia terapéutica.

Los virus oncolíticos pueden expandirse de célula a célula, lo que facilita una penetración más eficiente en los nódulos tumorales después de la infección inicial. Sin embargo, es esencial que la transferencia vírica inicial alcance el suficiente número de células tumorales para que la replicación vírica sea adecuada y la infección sea productiva. Para los virus con baja estabilidad en sangre, la estrategia más eficiente hasta el momento ha sido la inyección directa a los nódulos tumorales, aunque estudios recientes se han centrado también en explorar la posibilidad de utilizar dichos virus oncolíticos por vía sistémica para el tratamiento del proceso metastásico.

III. Estado actual de la terapia génica

1. Logros y fracasos en terapia

Probablemente, la conclusión más importante de los ensayos clínicos de terapia génica hasta el momento es que la transferencia génica a seres humanos es factible. La mayoría de estudios están demostrando que los genes pueden ser transferidos a individuos, tanto *ex vivo* como *in vivo*, y que todos los vectores utilizados han funcionado como se esperaba. Además, varios estudios han demostrado que genes terapéuticos transferidos a seres humanos tanto con vectores víricos como con vectores no víricos pueden producir respuestas biológicas a partir del producto génico que generan. La mayoría de dichos estudios se centraron, inicialmente, en anomalías hereditarias monogénicas, donde el fenotipo biológico anormal podría corregirse si el producto génico normal se expresara de forma apropiada en el lugar adecuado, aunque actualmente se están explorando aproximaciones de terapia «regenerativa» en multitud de patologías multifactoriales y adquiridas.

Por tanto, la experiencia acumulada hasta el momento sugiere que una selección cuidadosa de las enfermedades susceptibles a tratamiento mediante terapia génica teniendo en cuenta los vehículos de transferencia génica disponibles constituye un prerrequisito esencial para el éxito de dicha forma de tratamiento.

Finalmente, teniendo en cuenta el número total de individuos que ha sido sometido a ensayos de transferencia génica, han sido muy pocos los efectos adversos. Además, estos principalmente han sido debidos a la dosis y a la forma de administración de los vectores, como la inducción de inflamación en el epitelio pulmonar debido a la administración de vectores adenovíricos.

Sin embargo, se produjo el primer caso extremo de fiasco en un ensayo clínico de terapia génica. Un paciente estadounidense llamado Jesse Gelsinger, que presentaba una enfermedad genética hereditaria denominada deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), falleció como consecuencia de la administración de un vector adenovírico supuestamente dirigido al hígado, que contenía una copia correcta del gen que codifica para la OTC. Aunque la causa de la muerte de Gelsinger no ha sido totalmente esclarecida, se está cuestionando la seguridad del vector adenovírico utilizado en el ensayo, cuya sobredosis pudo provocar la extraordinaria respuesta inmune que desarrolló el paciente, seguida de un colapso agudo del sistema respiratorio y de un fallo multisistémico inflamatorio que le provocó la muerte. Por otra parte, como se ha comentado en apartados anteriores, el hecho de que hasta 10 niños con XSCID hayan desarrollado leucemia linfoblástica en varios ensayos clínicos para corregir su inmunodeficiencia pone de relieve el riesgo de mutagénesis por inserción del provirus en el genoma cuando se utilizan vehículos retrovíricos o lentivíricos.

2. Dificultades que han limitado el éxito de la terapia génica

Algunos de los problemas surgidos en los ensayos de terapia génica son genéricos de dicha metodología, mientras que otros son específicos del vector de transferencia utilizado.

La mayoría de estudios de terapia o transferencia génica se han visto afectados por resultados inconsistentes, con variaciones inexplicables entre individuos. Por ejemplo, en los ensayos de fibrosis quística, vectores adenovíricos y complejos plásmido-liposoma pudieron transferir el gen CFTR al epitelio respiratorio, pero su expresión se produjo solamente en menos del 5% de las células diana y no se observó en todos los pacientes. Asimismo, en la mayoría de ensayos de marcaje de médula ósea realizados *ex vivo*, la transferencia génica se observó de manera intermitente.

También ha habido varios ejemplos en los cuales las predicciones basadas en estudios de transferencia génica utilizando modelos animales no se han traducido en estudios seguros y eficaces aplicados a seres humanos. Por ejemplo, en los primeros estudios realizados con vacunas antitumorales para intentar generar una respuesta inmunitaria antitumoral específica, no hubo prueba concluyente de regresión de los tumores, contrariamente a los resultados obtenidos en modelos animales.

Asimismo, existen problemas en la seguridad y en la producción de vectores que habría que resolver antes de que se puedan iniciar ensayos clínicos a gran escala. Por ejemplo, se ha observado la generación de vectores retrovíricos y adenovíricos capaces de replicación cuando se producen los respectivos *stocks* para aplicarse clínicamente. Además, la producción de *stocks* de complejos plásmido-liposoma se ha visto afectada por falta de reproducibilidad, agregación y contaminación con endotoxinas.

Por lo tanto, la experiencia clínica acumulada hasta la fecha sugiere que todos los vectores utilizados para terapia génica necesitan mejoras, aunque cada uno en particular puede resultar relativamente adecuado para los tejidos a los cuales se ha dirigido. Las características que se han de mejorar en todos los vectores son: *a)* un incremento en la eficiencia de transferencia génica; *b)* un incremento en especificidad; *c)* la posibilidad de regulación de la expresión génica, y *d)* la posibilidad de producción de grandes *stocks* de vector puro. Son también obstáculos específicos del tipo de vector utilizado el riesgo de mutagénesis por inserción en vectores retrovíricos, la inmunidad e inflamación desarrolladas por los vectores adenovíricos, y la ineficiencia de translocación del transgén al núcleo por los vectores no víricos. No será posible encontrar el vector *ideal*, debido a la diversidad de aplicaciones humanas de transferencia génica; para cada una de ellas, el vector ideal tendrá que ser diferente. Finalmente, se está priorizando un

estudio exhaustivo de los aspectos científicos básicos que sostienen esta forma de medicina molecular para acelerar su implantación.

3. Perspectivas futuras

Con el genoma humano secuenciado, se ha estimado la existencia de entre 25.000 y 30.000 transcritos, que serán dianas o podrán incluirse en vectores de expresión para terapia génica. Por lo tanto, el futuro de dicha terapia innovadora es prometedor.

Sin embargo, hasta el momento se ha ensayado mayoritariamente la terapia génica *ex vivo*. Este procedimiento utiliza tecnologías muy especializadas y es demasiado caro para aplicarse rutinariamente en cualquier centro médico. Para que la terapia génica humana tenga un impacto real en el área de la salud, será necesario desarrollar vectores que puedan ser administrados con seguridad y eficacia directamente a los pacientes, tal y como se ha conseguido con los fármacos convencionales. El diseño de nuevos vectores de transferencia génica o la mejora de los actuales (víricos, sintéticos o una combinación de ambos) comportará la posibilidad de actuar sobre tipos celulares específicos, la inserción o el mantenimiento de la información genética en un lugar seguro dentro del núcleo celular y la regulación mediante estímulos fisiológicos.

Asimismo, el desarrollo de nuevas tecnologías, como la reparación de genes *in situ* o la tecnología de RNAi, pueden representar el avance definitivo para lograr un tratamiento efectivo de multitud de afecciones.

En cuanto a los aspectos de biología celular, en la mayoría de los casos el objetivo de la terapia génica será corregir células diferenciadas, como las células epiteliales en pacientes con fibrosis quística o células linfoides en pacientes con inmunodeficiencia. Sin embargo, debido al rápido recambio que experimentan dichas células, ello tendrá que lograrse mediante una terapia continuada o intentando corregir las correspondientes células progenitoras. Por tanto, será necesario desarrollar aún más las tecnologías para identificar y aislar las células madre, para entender su desarrollo y diferenciación, y para conseguir una elevada eficiencia de transferencia génica a dichas células.

Junto con los métodos de diagnóstico, la terapia génica también podrá aplicarse para prevenir estados patológicos al suministrar genes protectores o corregir genes mutados antes de que dichas enfermedades se manifiesten.

Nos encontramos en un período de implantación y experimentación clínica que incluye a más de 6.500 pacientes en todo el mundo, aunque todavía existen pocos resultados publicados. Sin embargo, se ha podido constatar recientemente que los mayores beneficios de los ensayos de terapia génica ocurren en pacientes jóvenes, lo que sugiere que las intervenciones tendrían que realizarse lo antes posible, antes de que la recuperación funcional sea irremediable. Por tanto, para la mayoría de enfermedades, ensayos clínicos cuidadosamente estructurados en pacientes jóvenes tendrán una importancia primordial. Conforme mejore la tecnología de la transferencia génica (hecho que se está produciendo con rapidez) y se entiendan mejor las características biológicas causantes de los procesos patológicos, será posible incorporar plenamente la terapia génica en la práctica clínica para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades humanas.

BIBLIOGRAFÍA

Bartel MA, Weinstein JR, Schaffer DV. Directed evolution of novel adeno-associated viruses for therapeutic gene delivery. Gene Ther 2012;19:694-700.

Bolhassani a, Safaiyan S, Rafati S. Improvement of different vaccine delivery systems for cancer therapy. Mol Cancer 2011;10:3.

Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. Curr Opin Pediatr 2011;23:659-66.

Boudreau RL, Davidson BL. Generation of hairpin-based RNAi vectors for biological and therapeutic application. Methods Enzymol 2012;507:275-96.

Bovolenta C, Porcellini S, Alberici L. Therapeutic genes for anti-HIV/AIDS gene therapy. Curr Pharm Biotechnol 2012;. En prensa.

Burnett JC, Rossi JJ. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects. Chem Biol 2012;19:60-71.

Carroll D. Genome engineering with zinc-finger nucleases. Genetics 2011;188:773-82.

Chang T, Yee JK. General principles of retrovirus vector design. Methods Enzymol 2012;507:1-14.

Chuah MK, Nair N, Vandendriessche T. Recent progress in gene therapy for haemophilia. Hum Gene Ther 2012;23:557-65.

Colella P, Auricchio A. Gene therapy of inherited retinopathies: a long and successful road from viral vectors to patients. Hum Gene Ther 2012;23:796-807.

Davidson BL, McCray Jr PB. Current prospects for RNA interference-based therapies. Nat Rev Genet 2011;12:329-40.

De Semir D, Aran JM. Targeted gene repair: the ups and downs of a promising gene therapy approach. Curr Gene Ther 2006;6:481-504.

Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy. Cancer Gene Ther 2011;18:305-17.

Gehl J. Electroporation for drug and gene delivery in the clinic: doctors go electric. Methods Mol Biol 2008;423:351-9.

Giacca M, Zacchigna S. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. J Control Release 2012;161:377-88.

Goudy KS, Annoni A, Naldini L, Roncarolo MG. Manipulating immune tolerance with micro-RNA regulated gene therapy. Front Microbiol 2011;2:221.

Gray SJ. Gene therapy and neurodevelopmental disorders. Neuropharmacology 2012;. En prensa.

Grieger JC, Samulski RJ. Adeno-associated virus vectorology, manufacturing, and clinical applications. Methods Enzymol 2012;507:229-54.

Griesenbach U, Alton EW. Progress in gene and cell therapy for cystic fibrosis lung disease. Curr Pharm Des 2012;18:642-62.

Guo X, Huang L. Recent advances in nonviral vectors for gene delivery. Acc Chem Res 2012;45:971-9.

Hammill AM, Conner J, Cripe TP. Oncolytic virotherapy reaches adolescence. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1253-63.

Hu B, Tai A, Wang P. Immunization delivered by lentiviral vectors for cancer and infectious diseases. Immunol. Rev 2011;239:45-61.

Human Genome Project Information - Gene therapy. Disponible en: www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml.

Humbert O, Davis L, Maizels N. Targeted gene therapies: tools, applications, optimization. Crit Rev Biochem Mol Biol 2012;47:264-81.

Kamimura K, Suda T, Zhang G, Lui D. Advances in gene delivery systems. Pharmaceut. Med 2011;25:293-306.

Kang EM, Malech HL. Gene therapy for chronic granulomatous disease. Methods Enzymol 2012;507:125-54.

Kim JH, Kononenko A, Erliandri I, Kim TA, Nakano M, Iida Y, et al. Human artificial chromosome (HAC) vector with a conditional centromere for correction of genetic deficiencies in human cells. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:20048-53.

Kratlian RG, Hajjar RJ. Cardiac gene therapy: from concept to reality. Curr Heart Fail Rep 2012;9:33-9.

Lundstrom K. . Micro-RNA in disease and gene therapy 2011;8:76-86.

Manservigi R, Argnani R, Marconi P. HSV recombinant vectors for gene therapy. Open Virol J 2010;4:123-56.

O'Connor TP, Cristal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet 2006;7:261-76.

Picanco-Castro V, de Sousa Russo-Carbolante EM, Tadeu Covas D. Advances in lentiviral vectors: a patent review. Recent Pat DNA Gene Seq 2012; 6: 82-90.

Rekha MR, Sharma CP. Polymers for gene delivery: current status and future perspectives. Recent Pat DNA Gene Seq 2012;6:98-107.

Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. Nat Rev Immunol 2012;12:269-81.

Sakuma T, Barry MA, Ikeda Y. Lentiviral vectors: basic to translational. Biochem J 2012;443:603-18.

Schaffer DV, Koerber JT, Lim K-il. Molecular engineering of viral gene delivery vehicles. Annu Rev Biomed Eng 2008;10:169-94.

Sedighiani F, Nikol S. Gene therapy in vascular disease. Surgeon 2011;9:326-35.

Viola JR, El-Andaloussi S, Oprea II, Smith CI. Non-viral nanovectors for gene delivery: factors that govern successful therapeutics. Expert Opin Drug Deliv 2010;7:721-35.

Vetrini F, Ng P. Gene therapy with helper-dependent adenoviral vectors: current advances and future perspectives. Viruses 2010;2:1886-917.

Wagner E. Polymers for siRNA delivery: inspired by viruses to be targeted, dynamic, and precise. Acc Chem Res 2012;45:1005-13.

Zeller SJ, Kumar P. RNA-based gene therapy for the treatment and prevention of HIV: from bench to bedside. Yale J Biol Med 2011;84:301-9.

Página deliberadamente en blanco

Índice alfabético

A

AAS. V. Ácido acetilsalicílico
Abacavir
  anti-VIH, 1086, 1087t, 1088t, 1094t
  en el embarazo, 951t
Abarelix, 783-784. V. también Antagonistas GnRH
Abatacept
  antiartrítico, 368, 370, 372t
  inmunodepresión, 393t, 396
Abciximab, antiplaquetarios, 729
Abetimus sódico, inmunodepresión, 394t
Abiraterona, 819. V. también Inhibidor 17α-hidroxilasa/17-20 liasa
  antineoplásicos, 909t, 932
Absorción
  cinética y tipos, 53-55
  cutánea, 1142, 1144t
  factores que alteran, 55, 56t, 156
  de fármacos, 46, 51-56
    en el anciano, 137
    en el embarazo, 145
    interacciones, 190
    en el niño, 133
Acamprosato, dependencia alcohólica, 557
Acarbosa, hipoglucemiantes, 858
Acebutolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antiarrítmico, 617t
  antihipertensor, 633, 637t, 640-641
  utilización en la lactancia, 152t
Aceclofenaco, AINE, 363, 365
Acedapsona, antileprosos, 1053
Aceite
  de parafina, 705
    utilización en el embarazo, 147t
  de ricino, 706
Acenocumarol
  anticoagulantes, 735-739, 736t, 737t
  utilización en la lactancia, 152t
Acesulfamo, edulcorante, 862
Acetato de etilo, dependencia inhalables, 564t
Acetazolamida
  diuréticos, 761t, 765, 767
  estimulantes respiratorio, 685
  glaucoma, 235
  toxicidad renal, 159t
Acetilcisteína, utilización en la lactancia, 152t
Acetilcolina, 217, 220t, 222, 231t
  acciones farmacológicas, 218t, 229-231
  destino, 225-226
  liberación, 224
    inhibidores, 224
  receptores, 226
    metabotrópicos, 33t
    muscarínicos, 227-229, 228t, 408
    nicotínicos, 18-19, 226-227
      placa motriz, 226, 280
      SNC, 409
  síntesis y almacenamiento, 226-224
  en el sistema nervioso entérico, 690
Acetilcolinesterasa, 225
  enfermedad de Alzheimer, 235, 569-571
  inhibidores, 231-234, 569-571
    aplicaciones clínicas, 234-235, 571
    enfermedad de Alzheimer, 235, 569-571, 570t
    intoxicación, 233-234
Acetilsalicilato de lisina, AINE, 359
Acetohexamida, sulfonilureas, 855t
Acetona, dependencia inhalables, 564t
Aciclovir
  antivíricos, 916, 1068-1072, 1069t, 1070t, 1071t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
  toxicidad renal, 159t
  uso tópico, 1150
Ácido
  2,3-dimercaptosuccínico, 1133
  5-aminosalicílico
    antidiarreico, 702
    inflamación intestinal, 718-721
  acético
    antiinflamatorios, gota, 891
    derivados, 350t, 356t, 363-365
  acetilsalicílico, 350. V. también Antiinflamatorios no esteroideos
    alimentos y biodisponibilidad, 56t
    antiplaquetario, 358, 728, 730
    diálisis, 162t
    en el embarazo, 147t
    farmacocinética, 356t, 357t, 358
    en el feto y neonato, 144t
    formas ganélicas, 359
    interacciones, 179t
    interacciones farmacológicas, 179t, 355, 357t, 359
    en la lactancia, 152t
    migraña, 319, 320t
    propiedades farmacológicas, 358
    síndrome de Reye, 110
  antranílico, AINE, 350t, 356t, 366
  ascórbico, 898-900
    utilización en la lactancia, 152t
  azelaico
    antiacneico, 1144
    despigmentante tópico, 1145
  benzoico, queratolítico tópico, 1145
  clavulánico, 968, 970t
  desoxirribonucleico
    purificado, 1159
    triplex, 1156
  etacrínico, diuréticos, 758
  flufenámico, AINE, 366
  fólico, 749-752
    análogos antineoplásicos, 909t, 911-914
    utilización
      en el embarazo, 147t
      en la lactancia, 152t
  fusárico, 276
  fusídico, 1022t, 1025
    toxicidad hepática, 170t
  gástrico, enfermedades relacionadas, 708
  glucólico, queratolítico tópico, 1145
  láctico, queratolítico tópico, 1145
  mefenámico, AINE, 350t, 356t, 366
  micofenólico
    inmunodepresión, 380t, 384t, 389
    utilización en el embarazo, 147t
  nalidíxico
    en el embarazo, 951t
    en la insuficiencia renal, 954t
    quinolonas, 1027, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t
    toxicidad renal, 159t
  nicotínico
    hipocolesterlemiantes, 871-872
    vitaminas, 901
  oxolínico, quinolonas, 1028t
  pantoténico, 902
  paraaminosalicílico, antituberculosos, 1044, 1050
  pipemídico (piperámico), quinolonas, 1028t, 1031t
  propiónico
    derivados, 362-363, 356t
    gota, 891
  retinoico, 894
  salicílico, queratolítico tópico, 1145
  tranexámico, antifibrinolíticos, 742
  tricloroacético, cáustico tópico, 1151
  undecilénico, antifúngicos, 1055
  úrico, 889
  ursodesoxicólico, 717
  valproico
    antiepiléptico, 480t, 482-483, 484t, 486t, 487t, 488t
    demencias, 572
    interacciones, 179t
  γ-aminobutírico, 22, 220, 220t. V. también GABA; Gabaérgico, sistema

© 2014. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Ácido *(cont.)*
γ-hidroxibutírico, 414
dependencia, 563
ε-aminocaproico, antifibrinolíticos, 742
Acilación, 78
Acinetobacter, antibióticos de elección, 962t
Acitretina, vitamina A, 894, 895-897
Aclaramiento
de fármacos, 63, 67-69
hepático, 67, 68t
renal, 67, 69t
Acromegalia, 791
ACTH, 417t, 420, 792-793
epilepsia, 497
sistema nervioso autónomo, 220t
Actinomicina D, antineoplásicos, 909t
Actinomyces israelii, antibióticos de elección, 962t
Activador tisular del plasminógeno, fibrinolíticos, 740-742
Actividad constitutiva, 12-13, 29
Acuaréticos
antagonistas receptores V_2, 798
diuréticos, 765
Adalimumab
antiartrítico, 368, 370, 372t
enfermedad inflamatoria intestinal, 720
inmunodepresión, 344, 346t, 393t, 396
Adapaleno
antiacneico, 1144
vitamina A, 894, 895-897
Adefovir, antivíricos, 1069t, 1075
Adenilil ciclasa, 34-35, 35t
Adenosina, 423
antiarrítmico, 617t, 620t, 622t, 623t, 625t, 630-631
receptores metabotrópicos, 33t
Adicción, 547
Adinazolam, antidepresivo, 545
Adrenalina, 243, 251t, 254-256
asma bronquial, 812t, 813
choque cardiogénico, 733
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 603
interacciones, 179t
Adrenérgico(s)
antiasmáticos, 665-671, 677
fibrosis quística, 684
interacciones, 179t
sistema. V. Catecolaminas
acciones autonómicas, 218t, 251t
adrenoceptores
polimorfismos, 254
regulación, 254
adrenoceptores α, 247-248, 250t, 251t, 253-254
adrenoceptores β, 247-248, 250t
fármacos
de acción mixta, 259-260
agonistas, aplicaciones terapéuticas, 260-261
agonistas α, 250t, 257-258
agonistas β, 250t, 258-259, 258t
asma bronquial, 666-671
agonistas β_2, relajación uterina, 801-802
antagonistas α, 266-270
antagonistas β, 270-276
neurotransmisión, 243-247, 409
en el SNC, 409-410
Adrenérgicos β_2, en la lactancia, 152t
β-adrenérgicos inhalados, utilización en el embarazo, 147t
Adrenoceptores, 247-254
receptores metabotrópicos, 33t
α-Adrenoceptores
agonistas, 257-258
antagonistas, 266-270
β-Adrenoceptores
agonistas, 258-259
antagonistas, 270-276
Adrenoleucodistrofia, terapia génica, 1162t
Aeromonas hydrophila, antibióticos de elección, 962t
Afinidad, 7-8
Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 193, 196
Agencia Europea de Medicamentos, 197
Agentes
alquilantes, actividad teratógena, 142t
gelificantes, vehículo dérmico, 1139
Agitación, neurolépticos, 531
Agomelatina, 538t, 540t, 544
Agonismo inverso, 9, 11, 29, 270, 451
Agonista(s), 8-10
dopaminérgicos, antineoplásicos, 932
GnRH, antineoplásicos, 909t, 932
parcial, 11
puro, 9
Agregación plaquetaria, 725-727
Agresión, 574-575
Ahorradores de K^+
antihipertensores, 633, 636, 636t
inhibidores
de la aldosterona, 764, 765-767
canales de Na^+, 763-764, 765-767
utilización en el embarazo, 147t
AINE. V. Antiinflamatorios no esteroideos
interacciones, 179t
toxicidad renal, 159t
utilización en el embarazo, 147t
Ajmalina, antiarrítmico, 617t
Alacepril, IECA, 339
Albendazol
cestodos, 1121t
en el embarazo, 951t
nematodos, 1119t, 1121
Alcaloides de la *Vinca*, 909t, 918-919
Alclometasona, glucocorticoide, 827t
Alcohol
actividad teratógena, 142t
cetílico, vehículo dérmico, 1139
estearílico, vehículo dérmico, 1139
etílico, 558, 556t. V. también Etanol
antisépticos, 1038, 1039t
temblor esencial, 513
influencia
en la respuesta, 131
del tabaco en la respuesta, 132t
isopropílico, antisépticos, 1038, 1039t
Alcohol (agudo), inhibidor enzimas CYP, 75t
Alcohol (crónico), inductor enzimas CYP, 75t
Alcuronio, bloqueantes musculares, 282, 282t
Aldehídos, antisépticos, 1038, 1039t
Aldesleucina, 344, 346t
antineoplásicos, 939
inmunodepresión, 402
Aldosterona
canales de sodio, 25
mineralocorticoide, 824, 829t, 834-835
Alefacept, inmunodepresión, 394t
Alemtuzumab
inmunodepresión, 393t, 395
monoclonal antineoplásico, 935
Alendronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Alfacalcidol, vitamina D, 881
Alfentanilo
anestesia, 468, 468t
opioide, 429, 442
Alfuzosina, 267t, 268, 269
Algoritmo de Karch y Lasagna, 115, 117t
Alimemazina (trimeprazina), 310. V. también Antihistamínicos H_1
Aliskireno, 338, 346. V. también Renina
antihipertensor, 639
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Almagato, antiulceroso, 713
Almidón, vehículo dérmico, 1139
Almitrina, analéptico, 685
Almotriptán, 317-318, 317t
Alopurinol
hipouricemiante, 891-892
interacciones, 179t
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Alosetrón, anticinéticos, 694
Alosterismo, ligandos, 31
Alprazolam, 454t. V. también Benzodiazepinas
dependencia, 563
depresión, 545
interacciones, 179t
utilización en el anciano, 140t
Alprenolol, 270t, 272t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antiarrítmico, 617t
Alprostadilo, eicosanoide, 327
Alquilantes
antineoplásicos, acciones generales y comunes, 909t, 921-923
atípicos, antineoplásicos, 909t, 923, 926-927
Alquilsulfonatos, antineoplásicos, 909t, 922
Alquitranes, antipsoriásico tópico, 1146
Alteplasa, fibrinolíticos, 740-742, 741t
Altretamina, antineoplásicos, 909t, 923, 926
Alucinógenos, farmacodependencia, 564-565
Aluminio, toxicología, 1129
Alvimopán, opioide, 706
Amantadina
antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1076
en el embarazo, 951t
en la insuficiencia renal, 954t
Amaurosis, terapia génica, terapia génica, 1162t
Ambenonio, anticolinesterásico, 234, 235t
Ambrisentán
antagonista receptor endotelina, 342, 346t
hipertensión pulmonar, 647
Ambroxol
mucoactivo, 682
utilización en la lactancia, 152t
Amebiasis, 1104-1108
Ametocaína. V. Tetracaína
Amidinopenicilinas, clasificación, 970t
Amidorfina, opioides, 417t
Amifloxacino, quinolonas, 1028t
Amifostina, antineoplásicos, 928
Amikacina, 990, 993t, 994t, 996t
actividad antibacteriana, 993t
administración intraventricular, 998t
antituberculosos, 1044, 1050
dosificación en diálisis, 956t
en la insuficiencia renal, 954t, 997t
micobacterias no tuberculosas, 1052
Amilina, control apetito, 875t, 877
Amilorida
antihipertensor, 633
canales de sodio, 25
diuréticos, 761t, 763
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Aminoglucósidos, 990-998
actividad en el feto y neonato, 144t
bloqueo neuromuscular, 281t
efecto postantibiótico, 947t
en el embarazo, 951t

interacciones, 179t
toxicidad renal, 159t, 954t
utilización en el anciano, 140t
Aminoglutetimida, síntesis corticoides, 836
Aminopenicilinas, clasificación, 970t
Aminopterina, actividad teratógena, 142t
Amiodarona
antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 627-628
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
toxicidad hepática, 170t
utilización
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
Amisulpirida, 520t, 525t. V. también Neurolépticos
Amitriptilina
antidepresivos, 536, 537t, 540t
migraña, 319t, 320
neuropatía diabética, 861
toxicidad hepática, 170t
utilización en la lactancia, 152t
Amlodipino, 607-613, 609t, 610t, 611t, 612t. V. también Calcio, antagonistas
antianginosos, 657-658, 657
antihipertensor, 637t, 641-642
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Amodiaquina, malaria, 1115
Amorolfina
antifúngicos, 1056t
uso dérmico, 1150t
Amoxapina, antidepresivos, 536, 537t, 540t
Amoxicilina, 970t. V. también Penicilinas
características farmacocinéticas, 979t
dosificación en diálisis, 956t
en la insuficiencia renal, 954t, 985t
interacciones, 179t
Amoxicilina-ácido clavulánico
dosificación en insuficiencia renal, 985t
interacciones, 179t
AMPA, receptor(es), 23-24, 415
Ampicilina, 970t. V. también Penicilinas
características farmacocinéticas, 979t
en el embarazo, 145t
infecciones víricas, 110
en la insuficiencia renal, 954t
interacciones, 179t
toxicidad renal, 159t
Ampicilina-sulbactam, dosificación en insuficiencia renal, 985t
Amprenavir
anti-VIH, 1085t, 1086t, 1099
en el embarazo, 951t
inhibidor enzimas CYP, 75t
Anabolizantes
β-adrenérgicos, 259
andrógenos, 815
interacciones, 179t
toxicidad hepática, 170t
Anacetrapib, hipocolesterolemiante, 874
Anagrelida, 909t, 937. V. también Antineoplásicos
Anakinra
antiartrítico, 344, 346t, 368, 370
inmunodepresión, 393t, 397
Analépticos, 685
Analgésicos
antiinflamatorios, AINE, 348-372
interacciones, 179t
opioides, 429-445
toxicidad renal, 159t
Análogos bases
pirimidínicas, antineoplásicos, 909t, 914-916
púricas, antineoplásicos, 909t, 916-918
Anaritida, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Anastrozol, 810. V. también Inhibidores de aromatasa
antineoplásicos, 909t, 932
Anatoxinas, 225
Andrógenos, 814-817
actividad teratógena, 142t
síntesis, 803
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Androstenodiona, 815, 824
Anemia(s)
aplásica, cloranfenicol, 1020
megaloblásticas, 749-752
Anestesia
epidural, 298-301
fases, 466
regional intravenosa, 297
superficial de piel y mucosas, 297, 298t, 1145
Anestésicos
generales, 466-475
en el feto y neonato, 144t
por inhalación, 472-475
interacciones, 470t
intravenosos, 468-472
inhalables, dependencia, 564t
locales, 281t, 293-301
en el feto y neonato, 144t
nivel espinal, 300t
Anfetamina(s)
adrenérgicos, 244, 259, 277
anticinetósicos, 701
farmacodependencia, 561-562
interacciones, 179t
narcolepsia, 463, 463t
Anfotericina B
antifúngicos, 1055-1060, 1057t, 1061t
dosificación en diálisis, 956t
en el embarazo, 951t
farmacocinética, 1057, 1060t
en la insuficiencia renal, 954t
interacciones, 179t
leishmaniasis, 1109
toxicidad renal, 159t
Angina
de esfuerzo, 651
terapia, 655, 656, 657, 658, 659-660
estable, 851
inestable, 651, 656
mixta, 651
terapia, 660
de pecho, 651
de reposo, 651
terapia, 656, 657, 658, 660
Angiogénesis, 649
mediadores e inhibidores, 344-346
Angiotensina, 336-340
antagonistas, 340, 340t
insuficiencia cardíaca, 600
receptores, 337
metabotrópicos, 33t
sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Anidulafungina
antifúngicos, 1055, 1065
en el embarazo, 951t
Anión nitrosilo, 584t, 593
Anistreplasa, fibrinolíticos, 740-742, 741t
Anorexígenos, sistemas, 874-876, 874t
Ansiedad, 447-448
benzodiazepinas, 454-455
no benzodiazepinas, 455-457, 539
Ansiolíticos, 447-457
interacciones, 180t
Antagonismo
irreversible, 11
negativo, 11
neutro, 29
no competitivo, 11
Antagonista(s), 8
de aldosterona, antihipertensores, 633, 636t, 638
de la angiotensina II (AT_1), 340, 340t
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
del calcio, 606-613
antianginosos, 653, 657-658, 657t
antihipertensores, 633, 637t, 641-642
insuficiencia vascular periférica, 648
migraña, 319t, 320
utilización en el embarazo, 147t
canales de calcio, interacciones, 179t
competitivo, 10
de estrógenos, 809-810
puro, 10-11
receptores
androgénicos, 817-818
angiotensina II
antihipertensores, 633, 637t, 640
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 601
nefropatía diabética, 861
oxitocina, 801-802
vasopresina V_2
acuaréticos, 798
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
receptores A_1, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
receptores H_2, 312, 711, 712t
α- y β-adrenérgicos, antihipertensores, 637t, 641
Antiácidos, 712-713, 713t
interacciones, 179t
Antiacneicos tópicos, 1144
Antiagregantes. V. Antiplaquetarios
Antialopécicos, 1151
Antiandrógenos, 817
antineoplásicos, 909t, 932
Antianginosos, 651-660
Antiarrítmicos, 615-632
interacciones, 180t
Antiartríticos, 367-372
Antiasmáticos, 665-678
Antibacterianos, uso dérmico, 1149
Antibióticos
aminoglucósidos, 990-998
antineoplásicos, 909t, 928-932
asociaciones recomendadas, 958-959
glucopéptidos, 1000-1003
dosificación, 1003t
lipoglucopéptidos, 1003-1004
mecanismos de acción, 946-947
profilaxis, 959-962, 960t
resistencia bacteriana, 947-949
selección en infecciones, 949-958, 962-964, 962t
β-lactámicos, 967-988
aplicaciones terapéuticas, 984-988
dosificación, 982t
en insuficiencia renal, 985t
resistencia bacteriana, 969-975, 974t
Anticatarrales y antigripales, fórmulas, 680
Anticinéticos, 694-695, 701
Anticoagulantes
contraindicaciones, 733
interacciones, 180t
orales, 735-739, 736t, 737t, 742-745
en el embarazo, 147t
en el feto y neonato, 144t
parenterales
directos, 734-735
indirectos, 731-734

Anticolinérgicos
  antiasmáticos, 669t, 673-674
  en el embarazo, 147t
  muscarínicos, 237-242
Anticonceptivos
  femeninos, 819-822
    interacciones, 179t, 182t, 822
  interacciones, 182t
  masculinos, 823
  toxicidad hepática, 170t
Anticuerpos
  antidigoxina, 587
  antiesclerotina, actividad ósea, 887
  monoclonales
    antineoplásicos, 909t, 932-935
    en el embarazo, 147t
    inmunodepresión, 392, 393t
Antidepresivos, 533-545
  en el anciano, 140t
  ansiedad, 456-457
  en el embarazo, 147t
  IMAO, 534, 544
  interacciones, 182t, 542, 543t
  ISRS, 534, 536-543
  mecanismos, 536-539
  migraña, 319t, 320
  trastornos del sueño, 461, 461t
Antidiabéticos
  no insulínicos, 853-860
    utilización, 856, 857, 860t, 860-861
Antidiarreicos, 702-704
Antidiuréticos, 795-798
Antieméticos, 696-699
Antiepilépticos, 476-501
  actividad teratógena, 142t
  interacciones, 184t
Antiespásticos, 515-517
Antiestrógenos
  antagonistas puros, 809-810
  antineoplásicos, 909t, 932
  inhibidores de aromatasa, 810
  moduladores selectivos, 808-809
Antifibrinolíticos, 742
Antifúngicos, 1055-1066
  tópicos, 1149-1150, 1150t
Antigestágenos, 814
Antigotosos, 889-893
Antihipertensores, 633-646
  de acción central, 642-643
  interacciones, 185t
Antihistamínicos
  ansiedad, 457
  en el embarazo, 147t
  forma tópica, 1145
  hipnóticos, 462
  interacciones, 179t
Antihistamínicos H_1, 308-312
Antihistamínicos H_2, secreción gástrica, 312, 711-712, 712t
Antiinfecciosos
  en las diarreas, 703, 705t
  interacciones, 186t
Antiinflamatorios
  antigotosos, 889-891
  esteroideos, 824-836
  no esteroideos, 348-372
    acciones, 348-352
    clasificación, 348, 350t
    enfermedad reumática, 368
    farmacocinética, 356t
    gota, 891
    interacciones, 355, 357t
    reacciones adversas, 352-355
    riesgos, 367t
    selección terapéutica, 367
    toxicidad gastrointestinal, 352-353, 714t, 716, 716t
Antileprosos, 1052-1053
Antileucotrienos
  antiasmáticos, 676-677
  utilización en el embarazo, 147t
Antimaláricos, 1112-1118
Antimanfacos, 545-546
Antimetabolitos
  actividad teratógena, 142t
  antineoplásicos, 909t, 911-918
  en el embarazo, 147t
Antimigrañosos, 320-321
  interacciones, 187t
Antimitóticos antineoplásicos, 909t, 918-920
Antimoniato de meglumina, leishmaniasis, 1109
Antimonio, toxicología, 1130
Antineoplásicos, 907-939
  clasificación, 908-910, 909t
  desarrollo de resistencias, 911
  en la lactancia, 152t
  toxicidad general, 910, 910t
Antiobesidad, fármacos, 876-877
Antiparasitarios, 1104-1125
Antiperspirantes, 1151
Antiplaquetarios, 728-730, 742-745
Antipsicóticos, 519-532
Antipsoriásicos tópicos, 1145-1146
Antipuriginosos, forma tópica, 1145
Antiqueratosis actínica, preparaciones, 1151
Antiseborreicos, 1151
Antisépticos, 1038-1042
Antitiroideos, 842-844
  en el feto y neonato, 144t
  interacciones, 179t
Antituberculosos, 1044-1051
  en micobacterias atípicas, 1051t
  pautas terapéuticas, 1051
  resistencias, 1045-1046
Antitusígenos, 679-680
Antivertiginosos, 699
Antivíricos tópicos, 1150
Antraciclinas, antineoplásicos, 909t, 928-930
Antralina, antialopécico, 1151
Apalcilina, 970t. V. también Penicilinas
Apelina, cardioinotropo, 584t, 593
Apetito, 874-876
Apixabán, anticoagulantes, 738t, 739
Apnea obstructiva del sueño, 464
Apomorfina, 264, 506, 510
  emetizante, 701
  enfermedad de Huntington, 512
Apraclonidina
  adrenérgicos, 258, 261
  glaucoma, 235
Aprepitant, 697, 698t, 699. V. también Antieméticos
  antagonista sustancia P, 419
Aprotinina, 342
Ara C. V. Citarabina
ARA-II, interacciones, 179t
Área bajo la curva, 54
  modelos farmacocinéticos, 83-93
Arecolina, colinérgicos, 229
Argatrobán, anticoagulantes, 735
Arginina-vasopresina, 795
Argipresina, 795
Aripiprazol
  conductas anormales, 575
  neurolépticos, 520t, 522t, 528t, 530
ARNi, 44-45, 44t
  en la angiogénesis, 345-346
Arritmias cardíacas
  bloqueantes β-adrenérgicos, 276
  mecanismos, 617-619
  selección de antiarrítmicos, 631-632
Arsénico
  toxicología, 1130
  trióxido, antineoplásicos, 909t, 938
Arteéter, malaria, 1118
Arteméter, malaria, 1113t, 1115t, 1118
Artemisinina
  inductor enzimas CYP, 75t
  malaria, 1118
Artesunato, malaria, 1113t, 1115t, 1118
5-ASA. V. Ácido 5-aminosalicílico
Aselizumab, inmunodepresión, 394t
Asenapina, 520t. V. también Neurolépticos
Asignación aleatoria, 199
Asma bronquial, 665, 667t
  terapia, 677-678
Aspartamo, edulcorante, 862
Aspartato
  receptores, 23
  en el SNC, 414
Astemizol, antihistamínicos, interacciones, 179t
Astringente, 1142
Atacicept, inmunodepresión, 393t, 396
Atazanavir, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1095t, 1097t, 1099
Atebrina. V. Quinacrina
Atenolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antianginoso, 656-657, 657t
  antiarrítmico, 617t
  antihipertensor, 633, 637t, 640-641
  en el embarazo, 145t
  en la lactancia, 152t
  migraña, 319t, 320
  tirotoxicosis, 844
Atipemazol, antagonista adrenérgico, 267t, 269, 270
Atomoxetina, en HDA, 576
Atonía vesical, 234
Atorvastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
  interacciones, 179t
Atosibán, antioxitocínicos, 801
Atovacuona
  malaria, 1113t
  neumocistosis, 1110
ATP, 217, 220t
ATPasas, 25-26
ATP-Binding Cassette, 26
Atracurio, bloqueantes musculares, 282-286, 282t, 284t, 285t
Atrasentán, antagonista endotelina, 343
Atriopeptinas (factor auricular natriurético), 343, 417t, 423
Atropina, 237-239, 241t, 241-242
  alucinógeno, 565
  en el anciano, 140t
  antiarrítmico, 617t, 622t, 625t, 631
  anticinéticos, 694
  antieméticos, 697
  intoxicación colinérgica, 234
  en la lactancia, 152t
  vértigo y cinetosis, 700t
Autolesión conducta, 576
Avanafilo, inhibidor PDE5, 332
Avidina, anticoagulantes, 734
Avobenzona, protector solar, 1146t
Azatadina, antihistamínicos, 309t, 310, 313
Azatioprina, 380t, 390-391
  en el embarazo, 147t
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720, 721
  interacciones, 179t

en la lactancia, 152t
toxicidad hepática, 170t
Azelastina, antihistamínicos, 309t, 313
Azitromicina, 1008, 1010t, 1011t, 1014t. V. también Macrólidos
criptosporidiasis, 1108
en el embarazo, 951t
micobacterias no tuberculosas, 1052
Azlocilina, 970t. V. también Penicilinas
características farmacocinéticas, 979t
en la insuficiencia renal, 954t, 985t
Aztreonam
características farmacocinéticas, 981t
dosificación en diálisis, 956t
efecto postantibiótico, 947t
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 958t
en la insuficiencia renal, 954t, 985t
sensibilidad bacteriana, 978t
β-lactámicos, 970t
Azufre, antiseborreico tópico, 1151

B

Bacampicilina, penicilinas, 970t
Bacillus anthracis, antibióticos de elección, 962t
Bacitracina, 1024
en la insuficiencia renal, 954t
Baclofeno, 516
antitusígenos, 679-680
Bacteriuria durante el embarazo, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Bacteroides fragilis, antibióticos de elección, 962t
Bafilomicina, sistema colinérgico, 224
Baigón, colinérgicos, 232
Balantidiasis, 1108
Balismos, 512
Balsalazida, aminosalicilato, 719, 720t
Bambuterol, antiasmáticos, 665-671, 668t
Bapineuzumab, monoclonal anti-Alzheimer, 572
Barbitúricos
en el anciano, 140t
dependencia, 563
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
Barrera hematoencefálica, 59
Barusibán, antioxitocínico, 802
Bases grasas, vehículo dérmico, 1139
Basiliximab
inmunodepresión, 393t, 398
monoclonal anti-IL-2, 344, 346t
Batracotoxina, 225, 281t
Bazedoxifeno
actividad ósea, 886
modulador estrogénico, 805, 809
Beclometasona
dipropionato, antiasmáticos, 671-673, 673t
glucocorticoide, 827t
uso dérmico, 1148t
utilización en el embarazo, 147t
Bedaquilina, antituberculosos, 1050
Befenio, nematodos, 1119t
Beflotaxona, inhibidor MAO-A, 544
Belatacept, inmunodepresión, 393t, 396
Belimumab, inmunodepresión, 393t, 396
Bemiparina, anticoagulantes HBPM, 733t
Benazepril, 339, 339t. V. también IECA
antihipertensor, 636t, 639-640
Bendroflumetiazida
antihipertensor, 633
diuréticos, 760t
insuficiencia cardíaca, 597t
Beneficio, 3
Benextramina, antiadrenérgico, 267t
Benserazida, enfermedad de Parkinson, 276, 504, 505t
Bentonita, vehículo dérmico, 1139
Benzalconio
antisépticos, 1039t, 1041
espermicida, 822
Benzamidas, procinéticos, 691-693
Benzatropina, anticolinérgicos centrales, 505t, 509-510, 510t, 511
Benzbromarona, uricosúricos, 891
Benzenos, inductor enzimas CYP, 75t
Benzilidina, derivados, protector solar, 1146t
Benzimidazoles, 1119-1122
protector solar, 1146t
Benznidazol, tripanosomiasis, 1111, 1112
Benzoato de bencilo, ectoparásitos, 1125
Benzocaína, anestésicos locales, 293, 298t
Benzodiazepinas, 449-445
en el anciano, 140t
antagonistas, 455
distonías, 513
en el embarazo, 147t
epilepsia, 455, 480t, 483, 484t, 486t, 487t, 488t
espasticidad, 516
farmacodependencia, 563
en el feto y neonato, 144t
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
en la lactancia, 152t
preanestesia y anestesia, 455, 470-471, 470t
sueño, 455, 461, 459t, 460t, 458
Benzofenonas, protector solar, 1146t
Benzotiadiazinas. V. Tiazidas
Benzotropina, antimuscarínicos, 237, 238
Beraprost oral, hipertensión pulmonar, 647
Berenil, tripanosomiasis, 1111
Berilio, toxicología, 1130
Bestatina, imunoestimulador, 402t
Betahistina, antivertiginosos, 308, 700, 700t
Betametasona, glucocorticoide, 827t, 829t, 1148t
Betanecol, colinérgicos, 229, 231t, 234-235
Betanidina, antiadrenérgico, 276
Betaxolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antiarrítmico, 617t
antihipertensor, 633, 637t, 640-641
glaucoma, 250t, 235
Betazol, colinérgico, 308
Bevacizumab, 344, 347t
monoclonal antineoplásico, 909t, 934
Bevirimat, anti-VIH, 1102
Bexaroteno
antineoplásicos, 909t, 938
vitamina A, 894, 895-897
Bezafibrato, 872-873, 872t
BG9588, inmunodepresión, 393t
Biapenem, imipenemes, 970t
Bicalutamida
antiandrógenos, 817-818
antineoplásicos, 932
Bicarbonato sódico, 713t
Bifonazol
antifúngicos, 1055, 1056t, 1064
uso dérmico, 1150t
Biguanidas, hipoglucemiantes orales, 857
Bilastina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Biliar, secreción, 717
Bilis, concentraciones de antibióticos, 958t
BIMU8, 316t
Biodisponibilidad, 52, 54
influencia de los alimentos, 56t
Bioequivalencia
ensayo clínico, 201
farmacocinética, 55, 201
terapéutica, 55
Biomoléculas terapéuticas, 1154-1157
Biostim, inmunoestimulador, 402t
Biotina, 902
Biperideno, anticolinérgicos centrales, 505t, 509-510, 510t, 511
Bisacodilo
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
Biscumacetato (fenindiona), anticoagulantes, 735
Bisfosfonatos, 884-886
Bismuto, toxicología, 1130
Bisoprolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antianginosos, 656-657, 657t
antiarrítmico, 617t
antihipertensor, 633, 637t, 640-641
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 602
Bitionol, trematodos, 1123t, 1124
Bitolterol, β_2-adrenérgico, 259
Bivalirudina, anticoagulantes, 734
Bleomicinas, antineoplásicos, 909t, 930-931
interacciones, 179t
Blisimimod, inmunodepresión, 393t, 396
Bloqueantes
ganglionares, 291
neuromusculares
despolarizantes, 286-288
no despolarizantes, 282-286
uso en poblaciones especiales, 288-289
placa motriz, 279-289
α-adrenérgicos, 266-270
antihipertensores, 642
interacciones, 179t
β-adrenérgicos, 270-276
ansiedad, 457
antianginosos, 652, 653t, 656-657
antiarrítmicos, 626-627
antihipertensores, 633, 637t, 640-641
crisis tiroidea, 844
en el embarazo, 147t
en el feto y neonato, 144t
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 602-603
interacciones, 179t
migraña, 319t, 320
temblor esencial, 512-513
tirotoxicosis, 844
β-bloqueantes, influencia del tabaco en la respuesta, 132t
Bloqueo de nervios y troncos nerviosos, 297
Boceprevir, antivíricos, 1069t, 1070t, 1079
Bombesina, 417t, 422
receptores metabotrópicos, 33t
sistema entérico, 691
Bordetella pertussis, antibióticos de elección, 962t
Borrelia burgdorferi, antibióticos de elección, 962t
Borrelia recurrentis, antibióticos de elección, 962t
Bortezomib, antineoplásicos, 909t, 938
Bosentán
antagonista endotelina, 342, 346t
hipertensión pulmonar, 647
Botulínicas, neurotoxinas, 224-225. V. también Toxina botulínica
Bradicinina, 340-342, 417t
receptores metabotrópicos, 33t
Brimonidina
adrenérgicos, 258, 261
glaucoma, 235
Brinzolamida, glaucoma, 235, 765, 767
Brivudina, antivíricos, 1069t, 1073

Bromazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Bromhexina
  en la lactancia, 152t
  mucoactivo, 682
Bromoclorodifluorometano, dependencia inhalables, 564t
Bromocriptina
  acromegalia, 792
  diabetes, 860
  dopaminérgicos, 263t, 264, 268, 269
  enfermedad
    de Huntington, 512
    de Parkinson, 505t, 506, 507t, 508t, 510
  infertilidad femenina, 786
  secreción de prolactina, 785, 785t
Broncodilatadores, 665-678
  interacciones, 669t
Brotizolam, 458, 459t
Brucella, antibióticos de elección, 962t
Bucarpolato, ectoparásitos, 1124
Bucindolol, 270t, 273. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
Budesonida
  antiasmáticos, 671-673, 673t
  glucocorticoide, 827t
  tópica, en el embarazo, 147t
  uso dérmico, 1148t
Bufotenina, alucinógeno, 565
Bumetanida, 758, 760t. V. también Diuréticos del asa
  antihipertensor, 636t
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
α-Bungarotoxina, 281t
β-Bungarotoxina, 281t
Bupivacaína, anestésicos locales, 293, 296t, 299t
Buprenorfina
  opioides, 429, 437t, 441t, 443
  tratamiento dependencia opioides, 559
Bupropión, antidepresivo, 536, 537t, 540t
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, antibióticos de elección, 962t
Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei, antibióticos de elección, 962t
Buserelina, agonista GnRH, 783-784
Buspirona, ansiolíticos, 316t, 317, 455-456
Busulfano
  interacciones, 179t
  antineoplásicos, 909t, 922, 925
Butano, dependencia inhalables, 564t
Butanona, dependencia inhalables, 564t
Butilescopolamina
  antimuscarínicos, 237, 238
  bromuro, 240
    anticinéticos, 694
Butirilcolinesterasas, 225
Butirofenonas
  interacciones, 179t
  neurolépticos, 264, 520t, 528
Butoconazol, antifúngicos, 1055
Butorfanol, opioides, 429, 443
Butoxamina, 270t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
BW723C86, agonista serotonérgico, 316t

C

Cabacitaxel, antineoplásicos, 909t, 920
Cabergolina
  dopaminérgicos, 264, 268, 269
  enfermedad de Parkinson, 505t, 506, 507t, 508t, 510
  secreción de prolactina, 785, 785t
Cacloprida, 520t. V. también Neurolépticos
Cadmio, toxicología, 1131
Cafeína
  dependencia, 562-563, 562t
  en el embarazo, 145t
  estimulante respiratorio, 685
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  en la lactancia, 152t
Calamina, vehículo dérmico, 1139
Calcidiol, vitamina D, 881
Calcimiméticos, 881, 883
Calcineurina, 34
  inhibidores, 380-387, 380t
Calcio
  antagonistas, 606-613
  canales
    mecanismos de bloqueo, 606
    no-L, 613
  intracelular, acción del IP_3, 37
  como medicamento, 879-880
  preparados farmacéuticos, 880
Calcipotrieno, antipsoriásico tópico, 1146
Calcitonina, 879, 887
Calcitriol
  antipsoriásico tópico, 1146
  vitamina D, 881
Calicreínas, 340
Calidina, 340-342
Calmodulina, 37
Cambendazol, nematodos, 1119t
Camptotecina, antineoplásicos, 920
Campylobacter fetus, antibióticos de elección, 962t
Campylobacter jejuni, antibióticos de elección, 962t
Canakinumab, inmunodepresión, 393t, 397
Canal(es), 16
  ASIC, 25
  de calcio, 19-20
    antagonistas, 606-613
  de cloro, 22-23
  epiteliales de sodio, 25
  iónicos, 18-25
    asociados a voltaje, 18-21
    controlados
      por ligandos, 21-24
      por nucleótidos cíclicos, 21
    regulados por GPCT, 37
  de potasio, 20-21
  de sodio, 16
    receptor nicotínico, 21
  TRP, 25
Cáncer. V. Antineoplásicos
  de mama, 784, 810, 815
  de próstata, 784, 808, 818, 819
  terapia génica, 1162t, 1164-1165
Candesartán
  antagonista angiotensina II, 340, 340t
  antihipertensor, 633, 637t, 640
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Cangrelor, 728. V. también Antiagregantes
Cannabinoides
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  receptores metabotrópicos, 33t
  sistema en SNC, 423-424
Cannabis, 565-567
Cantaridina, cáustico tópico, 1151
Capecitabina, antineoplásicos, 909t, 914, 915
Capreomicina
  antituberculosos, 1044, 1050, 1050t
  en el embarazo, 951t
Capsaicina
  canales TRP, 25, 419
  forma tópica, 1145
  neuropatía diabética, 861
Captopril, 339, 339t. V. también IECA
  antihipertensor, 636t, 639-640
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad
    hepática, 170t
    renal, 159t
Carazolol, agonista adrenérgico, 250t
Carbacol, colinérgicos, 229, 231t, 235
Carbamazepina, 480t, 484t, 486t, 487t, 488t, 491
  en el anciano, 140t
  antimaníaco, 545, 546
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  distonías, 514
  en el embarazo, 147t
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad
    hepática, 170t
    renal, 159t
Carbapenemes
  clasificación, 970t
  dosificación, 982t
  reacciones adversas, 984
  sensibilidad bacteriana, 978t
Carbarilo
  colinérgicos, 232
  ectoparásitos, 1125
Carbenicilina
  características farmacocinéticas, 979t
  en la insuficiencia renal, 954t
  penicilinas, 970t
  toxicidad renal, 159t
Carbidopa, enfermedad de Parkinson, 276, 504, 505t
Carbimazol
  antitiroideos, 842-844
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Carbinoxamina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
β-carbolinas, 451
Carbonato
  de bismuto, 713t
  sódico, 713t
Carboplatino, antineoplásicos, 909t, 928
Carboprost, eicosanoides, útero, 800
Carbuterol, adrenérgicos, 258t
Carcinogénesis, 111
Cardiopatía isquémica, bloqueantes β-adrenérgicos, 275
Carfecilina, 970t. V. también Penicilinas
Carindacilina, 970t. V. también Penicilinas
Carmustina, antineoplásicos, 909t, 922, 925
Carperitida, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Carteolol, 270t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antiarrítmico, 617t
Carumonam, 970t. V. también Monobactámicos
  farmacocinética, 981t
  en insuficiencia renal, 985t
Carvedilol, 250t, 267t, 269, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antianginosos, 656-657, 657t
  antiarrítmico, 617t
  antihipertensor, 637t, 641
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 602
Cáscara sagrada, 706
Caspofungina
  antifúngicos, 1055, 1057t, 1061t, 1064-1065
  en el embarazo, 951t
Cataplexia, 463

Catecolaminas, síntesis, liberación y metabolismo, 243-247
Catecol-O-metil transferasa, 246
Catinona, 562
Cáusticas, sustancias, 1151
Cáustico, 1143
Cefacetrilo, farmacocinética, 980t
Cefaclor, 970t
  en insuficiencia renal, 985t
Cefaclor, farmacocinética, 980t
Cefadroxilo, 970t
  farmacocinética, 980t
  en insuficiencia renal, 985t
Cefalexina, 970t
  farmacocinética, 980t
  en insuficiencia renal, 954t, 985t
Cefaloglicina, farmacocinética, 980t
Cefaloridina, farmacocinética, 980t
Cefalosporinas, 967-988
  clasificación, 970t
  dosificación, 982t
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  reacciones adversas, 984
  sensibilidad bacteriana, 975-976, 977t
  utilización en el anciano, 140t
Cefalotina, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
  toxicidad renal, 159t
Cefamandol, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  interacciones, 179t
Cefapirina, 970t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefazolina, 970t
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefepima, 970t
  dosificación en diálisis, 956t
  farmacocinética, 980t
Cefixima, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefmenoxima
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefmetazol
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Cefmetazola, 970t
Cefminox, 970t
Cefonicid
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
Cefonicida, 970t
Cefoperazona, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  en enfermedad hepática, 957t, 958t
  farmacocinética, 980t
  en insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
Ceforanida, farmacocinética, 980t
Cefotaxima, 970t
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  en enfermedad hepática, 958t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefotetán, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  interacciones, 179t
Cefoxitina, 970t
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Cefpiroma, 970t
  farmacocinética, 980t
Cefpodoxima, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
Cefprozilo, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
Cefradina, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefsulodina
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Ceftarolima, 970t
  farmacocinética, 980t
Ceftazidima, 970t
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Ceftibuteno, 970t
  farmacocinética, 980t
Ceftizoxima, 970t
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Ceftobiprol, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
Ceftriaxona, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  en enfermedad hepática, 958t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Cefuroxima, 970t
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinética, 980t
  en la insuficiencia renal, 954t
Celecoxib
  AINE, 350t, 351t, 356t, 366
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  utilización en el anciano, 140t
Celiprolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antianginosos, 656-657, 657t
  antiarrítmico, 617t
Celulitis recurrente, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Ceras fluidas, vehículo dérmico, 1139
Certolizumab
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720
  inmunodepresión, 393t, 396
  pegol, antiartrítico, 368, 370, 372t
Cestodos, 1123
Cetilpiridinio, antisépticos, 1041
Cetirizina, 309t, 310, 310t, 313. V. también Antihistamínicos H_1
Cetólidos, 1013-1015
Cetopolietilenglicol, vehículo dérmico, 1139, 1140t
Cetrimonio, antisépticos, 1041
Cetrorelix, antiestrógeno, 783-784
Cetuximab, monoclonal antineoplásico, 909t, 934
Chlamydia pneumoniae, antibióticos de elección, 962t
Chlamydia trachomatis, antibióticos de elección, 962t
Cianamida cálcica, dependencia alcohólica, 557
Cianocobalamina, 750, 752
Ciclacilina, penicilinas, 970t
Ciclazocina, opioides, 429
Ciclesonida, antiasmáticos, 671-673, 673t
Ciclicina, en la lactancia, 152t
Ciclodextrinas, vehículo dérmico, 1141
Ciclofosfamida
  antineoplásicos, 909t, 922, 923-925
  inmunodepresión, 380t, 391
  interacciones, 179t
  toxicidad renal, 159t
Ciclofovir, uso tópico, 1150
Ciclooxigenasas (COX), 322-323, 324t
Ciclopentiazida, diuréticos, 760t
Ciclopentolato, 241t
Ciclopirox
  antifúngicos, 1055, 1056t, 1066
  uso dérmico, 1150t
Cicloserina
  antituberculosos, 1044, 1049, 1050t
  en el embarazo, 951t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Ciclosporina, toxicidad renal, 159t
Ciclosporina A, 380-387, 380t, 382t, 384t
  en el embarazo, 147t
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720, 721
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t, 385t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad hepática, 170t
Cidofovir
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1074-1075
  en el embarazo, 951t
Cilazapril, IECA, 339, 339t
Cilostazol
  antiplaquetarios, 728, 729
  insuficiencia vascular periférica, 649
Cimetidina
  en el anciano, 140t
  anti H_2, 312
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad hepática, 170t
  úlcera gastroduodenal, 711-712, 712t
Cinacalcet
  calcimiméticos, 881, 883
  ligando halostérico, 31
Cinafloxacino, quinolonas, 1028t
Cinamatos, protector solar, 1146t
Cinarizina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
  vértigo y cinetosis, 700, 700t, 701
Cinc-piritionato, antiseborreico tópico, 1151
Cinética no-lineal, 90-93, 92t
Cininas, 340-342
Cinitaprida, procinéticos, 316t, 318, 691, 692t, 693

Cinoxacino, quinolonas, 1028t
Ciprofloxacino, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t. V. también Quinolonas
  antituberculosos, 1044, 1049, 1050t
  dosificación en diálisis, 956t
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
  toxicidad renal, 159t
Ciproheptadina, 309t, 310, 316t, 319. V. también Antihistamínicos H_1
Ciproterona
  antineoplásicos, 909t, 932
  gestágenos, 812t, 813t, 815, 817
Ciproxifano, 312. V. también anti-H_3
Cirazolina, antiadrenérgico, 250t
Circulación enterohepática, 65
Cisaprida, procinéticos, 691, 692t, 693
Cisatracurio, bloqueante neuromuscular, 282-286, 282t, 284t, 285t
Cisplatino
  antineoplásicos, 909t, 927-928
  toxicidad renal, 159t
Citalopram
  antidepresivos, 536, 537t, 540t, 543t
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
Citarabina (ara C), antineoplásicos, 909t, 915, 916
Citocinas, 343-344
  inmunoestimulación, 401-402
Citocromo P450, 74-76, 75t, 322
  inducción mediada por receptores, 79, 80t
  inductores e inhibidores, 75t
  polimorfismos, 130t
Cladribina, antineoplásicos, 909t, 917, 918
Claritromicina, 1008, 1010t, 1011t, 1014t. V. también Macrólidos
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Clatrina, 224
Clebastina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Cleboprida
  antieméticos, 692t, 696, 697t
  procinéticos, 318, 691, 692t, 693
Clembuterol
  adrenérgicos, 259
  antiasmáticos, 665-671, 668t
Clevudina, antivíricos, 1079
Clindamicina, 1021, 1022t, 1023t. V. también Lincosamidas
  en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en enfermedad hepática, 957t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  malaria, 1118
  tópica, en el embarazo, 147t
Clioquinol, antifúngicos, 1055, 1066
Clobazam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Clobenpropita, 312. V. también Anti-H_3
Clobetasol
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Clobetasona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Clodronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Clofarabina, antineoplásicos, 916, 918
Clofazimina
  antileprosos, 1052, 1053
  antituberculosos, 1044, 1050
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Clofibrato, 872-873, 872t
  diabetes insípida, 798
  interacciones, 179t
Clomifeno
  antagonista estrógenos, 805, 808-809
  infertilidad femenina, 786
Clomipramina, 536, 537t, 540t. V. también Antidepresivos
  ansiedad, 456
  cataplexia, 456
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Clonazepam, 514
  antimaníaco, 546
  antitusígenos, 679-680
  depresión, 545
Clonidina
  adrenérgicos, 250t, 258, 261
  antihipertensor, 642
  antimaníaco, 546
  en HDA, 576
  tratamiento dependencia opioides, 559
Clonixinato de lisina, AINE, 367
Clopidogrel, antiplaquetarios, 728-729, 730
Clorambucilo, antineoplásicos, 909t, 922, 925
Cloraminas, antisépticos, 1039t, 1040
Cloranfenicol, 1019-1021
  actividad antibacteriana, 1019t
  en el embarazo, 951t
  en enfermedad hepática, 957t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
Clorazepato, 454t. V. también Benzodiazepinas
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
Clorciclizina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Clordiazepóxido, 454t. V. también Benzodiazepinas
Clorfenamina, antitusígenos, 679-680
Clorfeniramina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
  interacciones, 179t
Clorgilina, 319
  inhibidores MAO, 247
Clorhexidina, antisépticos, 1039, 1039t
Clorimipramina, utilización en la lactancia, 152t. V. también Clomipramina
Clormadinona
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
  gestágenos, 812t, 813t
Cloro y cloróforos, antisépticos, 1039t, 1040
2-Clorodesoxiadenosina, antineoplásicos, 917
Cloroetilclonidina, adrenérgicos, 267t
Cloroetilnitrosourea, antineoplásicos, 922
Cloroformo, dependencia inhalables, 564t
Cloroguanida. V. Proguanilo
Cloroquina, 1113-1115, 1113t, 1115t. V. también Antimaláricos
  amebiasis, 1104, 1106t
  deficiencia G-6-PD, 109t
  en el embarazo, 951t
  en el feto y neonato, 144t
Clorotiazida
  antihipertensor, 633, 636t
  diuréticos, 762
Clorprocaína, anestésicos locales, 393
Clorpromazina, 520, 520t, 521t, 525t, 527-528, 528t. V. también Neurolépticos atípicos
  en el anciano, 140t
  antieméticos, 696
  enfermedad de Huntington, 512
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad hepática, 170t
Clorpropamida
  diabetes insípida, 798
  sulfonilureas, 855t
  toxicidad hepática, 170t
  toxicidad renal, 159t
  utilización en el anciano, 140t
Clorprotixeno, neurolépticos típicos, 520t
Clortalidona, 760t. V. también Diuréticos
  en el anciano, 140t
  antihipertensor, 633, 636t
  en la lactancia, 152t
Clortetraciclina, tetraciclinas, 1017t
Cloruro de aluminio hexahidrato, antiperspirante, 1151
Clostridium difficile, antibióticos de elección, 962t
Clostridium perfringens, antibióticos de elección, 962t
Clostridium tetani, antibióticos de elección, 962t
Clotiapina, neurolépticos atípicos, 520t
Clotrimazol
  antifúngicos, 1055, 1064
  uso dérmico, 1150t
Cloxacilina, 970t. V. también Penicilinas
  dosificación en insuficiencia renal, 985t
  farmacocinéticas, 979t
  en la insuficiencia renal, 954t
  toxicidad hepática, 170t
Clozapina, 264, 319, 520t, 521, 522t, 523-524, 525t, 527t, 528-529, 528t, 529t. V. también Neurolépticos atípicos
  conductas anormales, 575
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
CMV, fármacos activos, 1073-1075
Coagulación, 725, 730-739, 742-745
Cobre, toxicología, 1131
Cocaína
  anestésico local, 277, 293
  farmacodependencia, 560-561, 560t
  interacciones, 179t
Coccidiosis, 1108
Cochrane, biblioteca, 4
Codeína, 429, 437t, 438, 441t. V. también Opioides
  antidiarreicos, 703
  antitusígenos, 679-680
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  interacciones, 179t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Colchicina, antigotosos, 889-891
Colecalciferol, 881
Colecistocinina, 417t, 419
  control apetito, 875t
  sistema
    entérico, 691
    nervioso autónomo, 220, 220t
Colecistocinina/gastrina, receptores metabotrópicos, 33t
Cólera, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Colesevelam
  diabetes, 859
  moduladores absorción colesterol, 871
Colestipol
  interacciones, 179t
  moduladores absorción colesterol, 871
Colestiramina
  interacciones, 179t

moduladores absorción colesterol, 871
utilización en el anciano, 140t
Colinérgico, sistema, 217
acciones autonómicas, 217, 218t
agonistas
muscarínicos, 229-231, 231t
aplicaciones, 234-235
nicotínicos, 286, 290
antagonistas
muscarínicos, 237-242
aplicaciones, 241-242
enfermedad de Parkinson, 505t, 509-510, 510t, 511
nicotínicos, 282, 291
en el sistema entérico, 689, 690
en el SNC, 408-409
receptores, 226-229
en el SNC, 408
Colinoacetil transferasa, 222-223
Colistimetato, 1024t
Colistina, toxicidad renal, 159t
Colitis ulcerosa, 721
Compartimentos farmacocinéticos, 60-61
Concentración
mínima
eficaz, 46
tóxica, 56
plasmática, curso temporal, 83-93
Conductas
anormales, 574-576
estereotipadas, 575
Conivaptán
acuaréticos, 798
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Conjugación, reacciones de, 77-79
Contacto sexual sospechoso, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Contracciones uterinas, 261
Contractilidad cardíaca, 582
Corazón
potenciales de acción, 615-616
propiedades funcionales, 581, 615
Coreas, 511
Corifolitropina α, gonadotropinas, 779, 786
Corinantina, antiadrenérgico, 267t
Corticoides, en la lactancia, 152t. V. también Glucocorticoides
Corticoliberina, receptores metabotrópicos, 33t
Corticosterona, mineralocorticoides, 277, 824
Corticotropina (ACTH), 779, 780t, 792-793
Cortisol, 824, 827t. V. también Hidrocortisona
Cortisona, glucocorticoide, 827t, 829t
Cortivazol, glucocorticoide, 827t
Corynebacterium diphtheriae, antibióticos de elección, 962t
Corynebacterium jeikeium, antibióticos de elección, 962t
Cotransmisión, 217
Cotrifanol, 1036, 1037t. V. también Malaria
Cotrimazina, 1036
Cotrimoxazol, 1036-1037, 1037t
en el embarazo, 951t
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
isosporiasis, 1108
leishmaniasis, 1109
neumocistosis, 1110
COX1 y COX2. V. Ciclooxigenasas
COX-2, inhibidores, 350t, 366-367
Coxib, 366-367, 367t
gota, 891
CREB, 38
Crenezumab, monoclonal anti-Alzheimer, 572
Cresol, antisépticos, 1041
CRF, 793
CRH (corticoliberina), 417t, 421
Criofluorano, dependencia inhalables, 564t
Criptosporidiasis, 1108
Crisis epilépticas, clasificación, 477t
Cromo, toxicología, 1131
Cromoglicato
disódico, 312-313
antiasmáticos, 676
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
Cromosomas artificiales, 1161
Cronofarmacología, 1
Crotamitón, ectoparásitos, 1125
5-CT, 316t
CTOP, 431t
Cumplimiento terapéutico, 208-209
Curare, 282
CYP. V. Citocromos

D

Dabigatrán, anticoagulantes, 738
Dacarbazina
antineoplásicos, 909t, 923, 927
toxicidad hepática, 170t
Dacetuzumab, inmunodepresión, 393t, 396
Daclizumab, inmunodepresión, 344, 393t, 398
Dactinomicina, antineoplásicos, 931
Dalbavancina, 1004. V. también Lipoglucopéptidos
Dalcetrapib, inhibidores CETP, 874
Dalfopristina, 1006, 1006t. V. también Oxazolidinonas
Dalteparina
anticoagulantes HBPM, 733t
en el embarazo, 145t
DAMGO, opioides, 431t, 432t
Danazol
andrógenos, 815, 817
interacciones, 179t
Dantroleno, 281t, 282
espasticidad, 516
hipertermia maligna, 475
toxicidad hepática, 170t
Dapaglifozina, diabetes, 861
Dapsona
antileprosos, 1052-1053
en el embarazo, 951t
toxicidad renal, 159t
Daptomicina, 1003-1004. V. también Lipoglucopéptidos
Darbopoetina, 753t
Darifenazina, anticolinérgicos, 237, 238, 241
Darunavir, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1095t, 1097t, 1100
Dasatinib, antineoplásicos, 909t, 935-936
Daunorrubicina, antineoplásicos, 909t, 928-930
Davalintida, antiobesidad, 877
Debrisoquina, adrenérgicos, 276
Decalinio, antisépticos, 1041
Decametonio, bloqueantes neuromusculares, 282t, 286
Deferasirox, antitóxicos, 1136, 1136t
Deferiprona, antitóxicos, 1136, 1136t
Deferoxamina, antitóxicos, 1131, 1135, 1136t
Deficiencia de G-6-PD, 109, 109t
Deflazacort, glucocorticoide, 827t, 829t, 831t
Delamanid, antituberculosos, 1050
Delapril, IECA, 339t
Delavirdina
anti-VIH, 1085t, 1086t, 1092
en el embarazo, 951t
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
Delecuamina, antiadrenérgico, 267t
Deltorfinas, opioides, 431t, 432t
Demeclociclina, tetraciclinas, 1017t
Demegestona, gestágenos, 812t
Demencia(s), 568-574
antipsicóticos, 531
del sida, 573
Denosumab, inmunodepresión, 393t
Depilatorio, 1143
Depresión, 533-534
Dermatología, farmacología, 1138
Dermorfinas, 431t, 432t
Descongestionantes, 261
nasales, en el embarazo, 147t
11-Desoxicorticosterona, mineralocorticoides, 824, 829t, 834
Desensibilización homóloga y heteróloga, 39
Desflurano, anestésicos generales, 472, 474t
Deshidroemetina, amebiasis, 1104, 1106t, 1108
Deshidroepiandrosterona, 824
3-Deshidrorretinol, vitamina A, 894
Desintegrinas, 729
Desipramina
antidepresivos, 536, 537t, 540t
inhibidor enzimas CYP, 75t
Desirudina, anticoagulantes, 734
Desloratadina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
Desmetilclortetraciclina, toxicidad renal, 159t
Desmopresina, hormonas neurohipofisarias, 796-798, 796t
Desogestrel, 812t, 813t. V. también Gestágenos
fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Desoxiadenosil cobalamina, 750
Desoxicoformicina, antineoplásicos, 916
Desoximetasona
glucocorticoide, 827t
uso dérmico, 1148t
Desoxirribonucleasa, 682
Despigmentante(s), 1143
forma tópica, 1145
Desrazoxano, antitóxico, 930, 1136
DET, 565
Dexametasona, 827t. V. también Glucocorticoides
antieméticos, 697, 698t
inductor enzimas CYP, 75t
migraña, 320
tirotoxicosis, 844
Dexanfetamina, en HDA, 576
Dexclorfeniramina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Dexibuprofeno, AINE, 362, 363
Dexketoprofeno, AINE, 362, 363
Dexmetomidina, adrenérgicos, 250t
Dextranos 40/70, 769-770, 770t
toxicidad renal, 159t
Dextrometorfano
antitusígenos, 679-680
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
utilización en el embarazo, 147t
Dextropropoxifeno, toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Dextrorfano, 429
Diabetes
complicaciones diabéticas, 861
insípida, 797
utilización de antidiabéticos, 852-853, 856-857, 860-861

Diacetil monoxima, colinesterasas, 234
Diacetilmidecamicina, macrólidos, 1008, 1011t, 1014t
Diacilglicerol, 37
Diálisis
  dosificación de antiinfecciosos, 956t
3,4-Diaminopiridina, 280
Dianas de fármacos, 7, 16
Diarilquinolina, antituberculosos, 1050
Diarrea(s), 701-702
  de los viajeros, profilaxis, 960t
Diazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
  en el anciano, 140t
  antieméticos, 698t
  distonías y discinesias, 513, 514
  interacciones, 179t
  vértigo y cinetosis, 700t
Diazóxido
  antihipertensor, 644
  en el feto y neonato, 144t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad renal, 159t
Dibekacina, aminoglucósidos, 990, 994t
Dibenamina, antiadrenérgico, 267t
Dibenzoilmetano, derivados, protector solar, 1146t
Diciclomina. V. Dicicloverina
Dicicloverina
  anticinéticos, 694
  antimuscarínicos, 237, 238, 240
Dicitrato tripotásico de busmuto, 713
Diclofenaco
  AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 363, 364-365
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
  migraña, 319t, 320
Diclorfenamida, glaucoma, 767
Diclorisona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Diclorodifluometano, dependencia inhalables, 564t
Diclorometano, dependencia inhalables, 564t
Diclorvos, trematodos, 1124
Dicloxacilina, penicilinas, 970t
Dicumalona, anticoagulantes, 735
Dicumarol
  anticoagulantes, 735
  interacciones, 179t
Didanosina
  anti-VIH, 1085t, 1086t, 1088t, 1090
  en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en enfermedad hepática, 957t
  interacciones, 179t
Didrogesterona, gestágenos, 812t, 813t
Dienogest, 812t, 813t. V. también Gestágenos
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Dientamebiasis, 1108
Dieta, influencia en la respuesta, 129, 131t
Dietilcarbamazina, nematodos, 1119t, 1122
Dietilestilbestrol, 805. V. también Estrógenos
  actividad teratógena, 142t
Difenadiona, anticoagulantes, 735
Difenciprona, antialopécico, 1151
Difenhidramina, 309, 309t, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
  antitusígenos, 680
  el embarazo, 147t
  hipnótico, 462
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  vértigo y cinetosis, 700, 700t
Difenoxilato
  opioides, 429, 703
  utilización en la lactancia, 152t
Diflorasona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Difloxacino, quinolonas, 1028t
Diflucortolona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Diflunisal, AINE, 356t, 357t, 358
Difusión
  facilitada, 49
  pasiva, 48
Digital, ATPasa-Na^+/K^+, 25
Digitalización, 587
Digoxina, 584-589, 584t, 585t, 588t
  en el anciano, 140t
  antiarrítmico, 617t, 620t, 622t, 625t, 631
  en el embarazo, 145t, 147t
  interacciones, 179t, 587, 588t
  intoxicación, 587
  en la lactancia, 152t
Dihidroartemisinina, malaria, 1118
Dihidrocodeína
  antitusígenos, 679-680
  opioides, 429, 437t, 438
Dihidrocodona, opioides, 438
Dihidroergotamina
  dopaminérgicos, 268
  migraña, 319t, 320
  utilización en la lactancia, 152t
Dihidroergotoxina, 268
Dihidropiridinas. V. Antagonistas del calcio
  en el anciano, 140t
Dihidrotestosterona, 815-817
5,7-Dihidroxitriptamina, 319
Diloxánido, amebiasis, 1104, 1106t
Diltiazem, 607-613, 609t, 610t, 611t, 612t. V. también Antagonistas del calcio
  en el anciano, 140t
  antianginosos, 657-658, 657
  antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 630
  antihipertensor, 637t, 641-642
  discinesia esofágica, 695
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  tirotoxicosis, 844
Dimaprita, 308
Dimeflina, estimulante respiración, 685
1,1-Dimetil-4-fenilpiperazinio, 290
Dimemorfano, antitusígenos, 679-680
Dimenhidrinato, 309, 309t, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
  utilización en el embarazo, 147t
  vértigo y cinetosis, 700, 700t, 701
Dimercaprol, quelantes, 1133, 1133t, 1134
Dimetindeno, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Dinitrato de isosorbida
  antianginosos, 653-656, 653t, 655t
  discinesia esofágica, 695
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Dinoprost, eicosanoides, útero, 800
Dinoprostona
  eicosanoides, 328
  útero, 800
Dinorfina, sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Dinorfina A(1-8)(1-17), 417t, 420, 429, 431t, 432t
Dinorfina B, opioides, 417t, 420, 429, 431t
Dióxido de titanio, vehículo dérmico, 1139
Dipiridamol, antiplaquetarios, 728, 729
Dipirona. V. Metamizol
Dipivefrina, adrenérgico, 261
Diritromicina, macrólidos, 1008, 1010t, 1011t
Discinesia(s), 513
  esofágica, inhibidores, 695
Disfunción eréctil, 333
Dismenorrea, 808
Disopiramida
  en el anciano, 140t
  antiarrítmico, 617t, 621-624, 622t, 623t, 625t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Dispepsia no ulcerosa, 714t, 716
Distensión abdominal postoperatoria, 234
Distonías, 513
Distrés respiratorio, 684
Distribución de fármacos, 46, 56-63
  en el anciano, 138
  cinética, 60-63
  en el embarazo, 145
  factores que la alteran, 63, 156-176
  interacciones, 190
  en el niño, 134
Distrofia muscular de Duchenne, terapia génica, 1162t
Disulfiram, 276
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  toxicidad hepática, 170t
  tratamiento dependencias, 557, 561
Ditranol, antipsoriásico tópico, 1145
Diuréticos, 756-767
  ahorradores de potasio, 760t, 763-764
    aplicaciones, 765-767
    toxicidad renal, 159t
  antihipertensores, 633-638
  del asa, 756, 758-762, 760t
    antihipertensores, 633, 636, 636t
    aplicaciones, 765-767
    insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 599-600
    interacciones, 179t
    en la lactancia, 147t
    insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 599-600
    osmóticos, 761t, 765
    perdedores de K^+, interacciones, 179t
    sistemas de transporte, 27
DMA, 565
DMT, 565
Dobutamina
  adrenérgicos, 250t, 258t, 259
  estimulantes cardíacos, 584t, 589, 589t, 591-592, 591t
Docetaxel, antineoplásicos, 909t, 919-920
Docusato sódico, laxantes, 705
Dofetilida, antiarrítmico, 617t, 620t, 622t, 623t, 625t, 629
DOI, 316t
Dolutegravir, anti-VIH, 1085t, 1101
DOM, 565
Domperidona, 693-694. V. también Procinéticos
  antieméticos, 696, 697t, 698t
  enfermedad de Parkinson, 505
  en la lactancia, 152t
Donepezilo
  anticolinesterásicos, 231-233, 235
  demencias, 569-571, 570t
Dopamina, 243, 264
  control apetito, 875t
  insuficiencia cardíaca, 264, 584t, 589t, 590-591, 591t
  liberación de prolactina, 784
  receptores metabotrópicos, 33t
  sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Dopaminérgico
  bloqueo neuroléptico, 522-524
  sistema, 261-265
    acciones, 264

agonistas, 264
enfermedad de Parkinson, 506-508
antagonistas, 264. V. también Neurolépticos
aplicaciones terapéuticas, 264-265
movimientos anormales, 502-503
receptores, 262, 263t
en el SNC, 410-411
vómito, 696
Dopexamina
adrenérgico, 259
dopaminérgico, 264
Doripenem, 970t
en el embarazo, 951t
farmacocinética, 981t
Dornasa α, 682, 683
Dorzolamida, glaucoma, 235, 765, 767
Dosis eficaz, 50, 10
Dosulepina, 536, 540t. V. también Antidepresivos
Down-regulation, 13, 39
Doxacurio, bloqueantes neuromusculares, 282-286, 282t, 284t, 285t
Doxapram, estimulante respiración, 685
Doxazosina, antiadrenérgicos, 267t, 268
Doxepina
en la lactancia, 152t
neurolépticos, 536, 537t, 540t
Doxiciclina, 1015-1019, 1016t, 1017t, 1018t. V. también Tetraciclinas
en la insuficiencia renal, 954t
malaria, 1118
micobacterias no tuberculosas, 1052
Doxilamina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
antitusígenos, 679-680
en el embarazo, 147t
hipnótico, 462
Doxorrubicina, antineoplásicos, 909t, 928-930
DPDPE, opioides, 431t, 432t
D-penicilamina
antídoto, 1133, 1133t, 1134, 1135
en el embarazo, 147t
toxicidad renal, 159t
Drogas de diseño, 562
Dronabinol
antieméticos, 697, 699
cannabinoides, 567
Dronedarona, antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 628-629
Droperidol
antieméticos, 696
neurolépticos, 520t
Drospirenona
fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
gestágenos, 812t, 813t
Droxidopa, adrenérgicos, 257
DSBULET, opioides, 431t, 432t
DSP-4, recaptación noradrenalina, 277
Duloxetina, 536, 538t, 540t. V. también Antidepresivos
conductas anormales, 575
neuropatía diabética, 861
Duración de la acción, 57
Dutasterida, 819
antiandrógenos, 269

E

E5531, inmunodepresión, 394t, 400
Ebastina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
Eberconazol, antifúngicos, 1055
Ecallantida, 342. V. también Bradicinina
Econazol
antifúngicos, 1055, 1064
uso dérmico, 1150t
Ecotiopato, organofosforados, 232
Ectoparásitos, fármacos activos, 1124-1125
Eculizumab, inmunodepresión, 394t, 400
Edema angioneurótico, 815
Edetato sodio-calcio, 1133, 1133t, 1134
Edratida, inmunodepresión, 394t
Edrofonio, anticolinesterásicos, 232, 234, 235t, 286
Edulcorantes, 861
Efalizumab, inmunodepresión, 394t, 399
Efaroxán, antiadrenérgico, 267t
Efavirenz
anti-VIH, 1085t, 1086t, 1088t, 1091t, 1092, 1094t
en el embarazo, 951t
interacciones, 179t
Efectividad, 3
Efecto
colateral, 106
postantibiótico, 946, 947t
secundario, 106
Efedrina
adrenérgicos, 244, 259, 277
interacciones, 179t
Eficacia, 3, 9, 10
nuevo concepto, 12
Eficiencia, 3
Eflornitina, tripanosomiasis, 1112
Eicosanoides, 322-328
acciones, 327t
función plaquetaria, 726
receptores, 325t
Eikenella corrodens, antibióticos de elección, 962t
Elcatonina, 887
Elcometrín, gestágenos, 812t
Elemento de respuesta hormonal, 43
Eletriptán, triptanos, 317-318, 317t
Eliminación
constante, 66
de disposición, 67
factores que la alteran, 69, 69t, 156-176
de fármacos, 46, 63-70, 156
presistémica, 52
tipos de cinética, 66
Eltrombopag, 754
Elvitegravir, anti-VIH, 1085t, 1101
Embarazo
uso de antiinfecciosos, 950, 951t
utilización de fármacos, 140-150, 147t
Emetina
amebiasis, 1104, 1108
en el embarazo, 951t
EMLA, 298t
Emoliente, 1142
Emtricitabina, anti-VIH, 1069t, 1070t, 1085t, 1087t, 1088t, 1090, 1094t
Enalapril, 339, 339t, 346t. V. también IECA
antihipertensor, 636t, 639-640
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
utilización en la lactancia, 152t
Enalkireno, 338. V. también Renina
Encatropina, antimuscarínicos, 241t
Encefalina, sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Endocarditis bacteriana, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Endometriosis, 784
Endomorfina-1, 417t, 420, 429, 431t
Endomorfina-2, 417t, 420, 429, 431t
Endorfina, sistema nervioso autónomo, 220, 220t
β-endorfina, 417t, 429, 431t, 432t
Endotelina(s), 342
receptores metabotrópicos, 33t
sistema nervioso autónomo, 220t
Enfermedad
de Alzheimer, 235, 568-573
arterial periférica, 743-744
de Basedow, 842
coronaria, terapia sobre la hemostasia, 744
de Crohn, 721
granulomatosa crónica, terapia génica, 1162t
de Huntington, 511
inflamatoria intestinal, 718-721
de Paget, 886
de Raynaud, 269
tromboembólica venosa, 743
de von Willebrand, terapia génica, 1164
Enfuvirtida (T20), anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1100
Enlimomab, inmunodepresión, 394t, 400
Enoxacino, 1028t, 1030t. V. también Quinolonas
inhibidor enzimas CYP, 75t
Enoxaparina
aclaramiento en el embarazo, 145t
anticoagulantes HBPM, 733t
Enoximona, 584t, 589t, 592
Ensayo clínico, 198-203
protocolo, 202t
Entacapona
enfermedad de Parkinson, 505t, 507t, 509, 511
inhibición COMT, 247, 277
Entecavir, antivíricos, 1069t, 1075
Enterobacter, antibióticos de elección, 962t
Enterococcus faecalis, antibióticos de elección, 962t
Enterococcus faecium, antibióticos de elección, 962t
Enterostatina, control apetito, 875t
Enuresis nocturna, 797
Enzalutamida, antiandrógenos, 817-818
Enzima(s)
de conversión de angiotensina, 338
dianas farmacológicas, 43-44, 44t
Epanolol, adrenérgico, 259
Epicilina, penicilinas, 970t
Epilepsia
clasificación, 477t
mecanismos, 476-477
utilización de antiepilépticos, 498-500
Epinefrina, 260
Epinina, 264
Epirrubicina, antineoplásicos, 909t, 928-930
Eplerenona, 761t, 764. V. también Diuréticos
antihipertensor, 633, 636t, 638
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 601
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 678
antagonistas muscarínicos, 242
Epoetinas (α, β, θ, ζ), 753, 753t
Epooxigenasa, 324
Epoprostenol
eicosanoides, 328
hipertensión pulmonar, 646
Epóxidos, 322
Epratuzumab, inmunodepresión, 394t, 400
Eprosartán, 340, 340t. V. también Antagonistas AT_1
antihipertensor, 633, 637t, 640
Eptifibatida, antiplaquetarios, 729
Equinocandinas, 1055, 1064-1065
ERB, inmunoestimulador, 402t
Ergocalciferol, vitamina D, 881
Ergometrina, dopaminérgicos, 268, 269
Ergonovina, útero, 800
Ergotamina, 267t, 268, 316t
migraña, 319t, 320
Ergotamínicos, utilización en el embarazo, 147t

Ergóticos
  alcaloides, útero, 800-801
  interacciones, 179t
Ergotoxina, 268
Eritoran, inmunodepresión, 400
Eritroidina, bloqueo neuromuscular, 282
Eritromicina, 1008, 1010t, 1011t, 1014t. V. también Macrólidos
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 147t, 951t
  en enfermedad hepática, 957t, 958t
  gastroparesia diabética, 861
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
  procinéticos, 694
  sensibilidad bacteriana, 1010t
  toxicidad hepática, 170t
Eritropoyetina, 753-754, 753t
Erlotinib, antineoplásicos, 909t, 936
Ertapenem
  carbapenemes, 970t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  farmacocinética, 981t
Escherichia coli, antibióticos de elección, 962t
Escitalopram, 536, 537t, 540t. V. también Antidepresivos
  ansiedad, 456
  demencias, 572
Esclerosis
  lateral amiotrófica, 517
  múltiple, 391, 400, 401
Escopolamina, 237-239, 241t
  alucinógeno, 565
  anticinéticos, 695
  antieméticos, 697
  vértigo y cinetosis, 700, 700t, 701
Eserina, anticolinesterásicos, 231
Eslicarbazepina acetato, antiepilépticos, 480t, 491, 484t, 486t, 487t, 488t
Esmolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antiarrítmico, 617t, 622t, 625t, 626-627
Esomeprazol, inhibidores bomba de protones, 709-711, 710t, 714-716, 714t
Esparfloxacino, quinolonas, 1028t, 1030t, 1031t
Espasticidad, 515
Espectinomicina, 1024
  en el embarazo, 951t
Espermicidas, 822
Espiramicina
  criptosporidiasis, 1108
  macrólidos, 1008, 1011t
  toxoplasmosis, 1111
Espirapril, IECA, 339, 339t
Espironolactona
  antihipertensor, 633, 636t, 638
  diuréticos, 761t, 764
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 601
  utilización en la lactancia, 152t
Esquizofrenia, 519-520, 530
Estafilocinasa, fibrinolíticos, 740-742
Estanozolol, andrógenos, 815
Estatinas, 866-871, 868t, 870t
  demencias, 573
  efectos pleiotrópicos, 869, 869t
  interacciones, 179t
Estavudina
  anti-VIH, 1085t, 1086t, 1088t, 1090, 1094t
  en el embarazo, 951t
Estearato de cinc, vehículo dérmico, 1139
Esteroides corticales, 824-836
Estibogluconato sódico, leishmaniasis, 1109
Estimulantes β_2-adrenérgicos, acción uterina, 801, 802
Estiripentol, 498
Estradiol
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t. V. también Estrógenos
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
17β-estradiol, estrógenos, 803
Estragazina, modulación receptor AMPA, 415
Estramustina, antineoplásicos, 922
Estreñimiento, 704
Estreptocinasa
  fibrinolíticos, 740-742, 741t
  utilización en el embarazo, 147t
Estreptococos anaerobios (Peptostreptoccus), antibióticos de elección, 962t
Estreptograminas, 1006
Estreptomicina
  aminoglucósidos, 990, 994t
  en el anciano, 140t
  antituberculosos, 1044, 1048t, 1049
  en el embarazo, 951t
  en insuficiencia renal, 954t, 997t
  micobacterias no tuberculosas, 1051
Estreptozotocina, antineoplásicos, 909t, 922
Estricnina, 414
Estrógenos
  actividad ósea, 886
  anticonceptivos, 819-822
  características, 805-810
  conjugados, 807
  control apetito, 875t
  síntesis, 803
  toxicidad renal, 159t
  utilización en el anciano, 140t
Estroncio, ranelato, 886
Eszopiclona, hipnótico, 458, 459t
Etambutol
  antituberculosos, 1044, 1048-1049, 1048t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Etanercept, 344, 346t
Etanercept
  antiartrítico, 368, 370, 372t
  inmunodepresión, 393t, 397
  en la lactancia, 152t
Etanol
  dependencia, 555
  interacciones, 179t
  vehículo dérmico, 1140
Éter etílico, dependencia inhalables, 564t
Etidronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Etilefrina, adrenérgicos, 257
Etileniminas y metilmelaminas, antineoplásicos, 923
Etinerona, gestágenos, 812t
Etinilestradiol, 805, 807
  + gestágenos
    fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
    utilización en la lactancia, 152t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Etinodiol, gestágenos, 812t
Etionamida
  antileprosos, 1052, 1053
  antituberculosos, 1044, 1049, 1050t
  en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Étnicos, factores, 129
Etnofarmacología, 1
Etomidato
  anestésicos generales, 472
  síntesis corticoides, 836
Etonogestrel
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
  gestágenos, 812t
Etopósido
  antineoplásicos, 909t, 920-921
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Etorfina, 429, 432t
Etoricoxib, 350t, 351t, 356t, 366
Etosomas, vehículo dérmico, 1141
Etosuximida
  antiepilépticos, 480t, 492, 484t, 486t, 487t, 488t
  inductor enzimas CYP, 75t
  en la lactancia, 152t
Etravirina, anti-VIH, 1085t, 1091t, 1092, 1094t
Etretinato
  actividad teratógena, 142t
  vitamina A, 894, 895-897
Eudragit, inflamación intestinal, 719, 720t
Evacetrapib, inhibidores CETP, 874
Everolimus, 380t, 382t, 385t, 388-389. V. también Inmunodepresores
  antineoplásicos, 909t, 936
  utilización en el embarazo, 147t
Excreción
  biliar de fármacos, aclaramiento hepático, 65, 65t, 67
  de fármacos, 46, 64-70
    en el anciano, 138, 138t
    biliar e intestinal, 65, 168t
      enfermedad hepática, 164
    cinética, 66-69
    diálisis, 66
    en el embarazo, 145, 145t
    interacciones, 191
    láctea, 65
    en el niño, 135
    renal, 64
      en paciente renal, 156, 157t, 158t
    salivar, 65
  a leche, 65
Exemestano, 81
  antineoplásicos, 909t, 932
Exenatida
  antidiabéticos, 859
  antiobesidad, 877
  insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Exendina-4, antiobesidad, 877
Expansores plasmáticos, 769-771
Éxtasis, interacciones, 179t
Ezetimiba, hipocolesterolemiante, 871

F

Factor(es)
  activador de plaquetas, 334
  constrictor derivado de endotelio (EDCF), 220
  de crecimiento
    hemopoyético, 752-754
    neural, 424-427, 426t
    tipo insulina. V. IGF
    trombopoyético, 754
  estimulante
    de granulocitos (G-CSF), 752
    de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 752-753
  inhibidor de prolactina, 780t, 784
  liberador de prolactina, 780t
  relajador derivado de endotelio (EDRF), 220, 229
  neurotróficos, 424-427, 426t
  quimiotácticos de eosinófilos, 344

Famciclovir
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1072
  dosificación en diálisis, 956t
Famotidina
  anti H_2, 312
  úlcera gastroduodenal, 711-712, 712t
  utilización en la lactancia, 152t
Fármaco
  absorción, 46, 51-56
  acciones, 7-15, 16-45
  autorización, 193-198
  definición, 1
  distribución, 46, 56-63
  eliminación, 46, 63-70
  ensayos clínicos, 198-203
  factores
    ambientales, 129-132
    étnicos, 129
    genéticos, 121-129
  fases de desarrollo, 193-198
  influencia de polimorfismos, 122-128
  interacción(es), 178-191
    con el receptor, 7-15
  mecanismos
    moleculares de acción, 16-45
    de transporte, 48-51, 56
  metabolismo, 72-82
  monitorización de concentraciones, 98-105, 102t
  reacciones adversas, 106-112
  receptores. V. Receptores farmacológicos
  teratogenia, 111, 140-144
  transporte en sangre, 56-57
  utilización
    en el anciano, 137-149, 138t, 139t
    en el embarazo, 140-150, 147t
    en la lactancia, 150-153, 152t
    en el niño, 133-137
    en paciente
      cardiovascular, 169-173
      digestivo, 173-174
      endocrinológico, 175-176
      hepático, 164-169
      renal, 156-163
      respiratorio, 173
  variabilidad en la respuesta, 48
Farmacoantropología, 129
Farmacocinética, 1, 2, 46, 48
  clínica, 48, 83-93
  cutánea, 1142
  polimorfismos, 122-128
  en situaciones patológicas, 156-176
Farmacodependencia(s), 547
  mecanismos, 549
Farmacodinamia, 1, 2
  polimorfismos, 124t
  en situaciones patológicas, 156-176
Farmacoeconomía, 3, 206-207
Farmacoepidemiología, 3, 203-205
Farmacogenética, 2, 121
Farmacogenómica, 1, 2, 121
Farmacognosia, 1
Farmacología, 1
  clínica, 1, 2
    dermatológica, 1143-1152
  definición, 1
  divisiones, 1-2
  objetivos, 1
  terapéutica, 2
Farmacometría, 1
Farmacotecnia, 1
Farmacovigilancia, 112-119
  tipos de estudios, 117-119, 117t, 118t
Faropenem, carbapenemes, 970t
Febuxostat, 892. V. también Inhibidores de xantinooxidasa
Felodipino
  antagonistas del calcio, 637t, 641-642
  antianginosos, 657-658, 657
  insuficiencia cardíaca, 596t
  propiedades farmacológicas, 607-613, 609t, 610t, 611t, 612t
Fenciclidina, alucinógeno, 565
Feneticilina, penicilinas, 970t
Fenfluramina, serotonérgicos, 319
Fenicoles, 1019-1021
Fenilbutazona
  AINE, 362
  en la lactancia, 152t
Fenilefrina
  adrenérgicos, 250t, 257
  interacciones, 179t
Fenilpropanolamina, adrenérgicos, 257
3-Fenilpropargilamina, adrenérgicos, 276
Fenindamina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Fenindiona, en la lactancia, 152t
Fenitoína, 480t, 484t, 486t, 487t, 488t, 492-493. V. también Antiepilépticos
  actividad en el feto y neonato, 144t
  en el anciano, 140t
  en el embarazo, 145t, 147t
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad hepática, 170t
Fenobarbital, 480t, 484t, 486t, 487t, 488t, 493-494. V. también Antiepilépticos
  en el anciano, 140t
  en el feto y neonato, 144t
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Fenofibrato, 872-873, 872t
Fenoles, antisépticos, 1039t, 1041
Fenoldopam, dopaminérgico, 263t, 264
Fenolftaleína, 706
Fenómeno primer paso, 52
Fenoprofeno, AINE, toxicidad renal, 159t
Fenoterol
  adrenérgicos, 258t, 259
  antiasmáticos, 665-671, 668t
Fenotiazinas, 264, 520t, 527. V. también Neurolépticos
  en el embarazo, 147t
  en el feto y neonato, 144t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Fenoxazolina, adrenérgicos, 258
Fenoxibenzamina, antiadrenérgicos, 267t, 269, 277
Fenprocumón, anticoagulantes, 735, 736t
Fentanilo
  anestesia, 468, 468t, 470t
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
  opioides, 429, 437t, 441-442, 441t, 445t
Fentiapril, IECA, 339
Fenticonazol
  antifúngicos, 1055
  uso dérmico, 1150t
Fentolamina, antiadrenérgicos, 267t, 268
Feocromocitoma, tratamiento, 269
Feto, acciones de los fármacos, 140-144
Fexofenadina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Fibratos, hipolipotroinemiantes, 872-873, 872t
Fibrinólisis, 725, 739-742, 742-745
Fibrinolíticos, 740-742, 742-745
  contraindicaciones, 742t
Fibrosis quística, terapia, 683-684
Fidaxomicina, *Cl. difficile*, 1025
Fiebre reumática, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Filgrastim, factores hemopoyéticos, 752
Filtración, 49
Finasterida, antiandrógeno, 269, 818
Fingolimod, migración linfocitos, 380t, 391
Fisostigmina, anticolinesterásicos, 231, 235, 239
Flecainida
  antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 626
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Fleroxacino, quinolonas, 1028t, 1030t, 1031t
Floxuridina, antineoplásicos, 909t, 914, 916
Flucitosina
  antifúngicos, 1055, 1057t, 1065
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
Fluclorolona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Flucloxacilina, penicilinas, 970t
Fluconazol
  antifúngicos, 1055, 1056t, 1057t, 1061t, 1062
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
Fludarabina, antineoplásicos, 916, 917
9α-fludrocortisona
  hipotensión ortostática, 861
  mineralocorticoide, 829t, 834-835
Flufenazina, 520t, 522t, 527, 527t, 528t
  decanoato, neurolépticos, 530
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Flumazenilo, transmisión gabaérgica, 451, 455
Flumequina, quinolonas, 1028t
Flumetasona, glucocorticoide, 827t
Flunarizina
  antihistamínicos, 310
  migraña, 319t, 320
  vértigo y cinetosis, 700, 700t
Flunitrazepam, 454t, 458. V. también Benzodiazepinas
Fluocinolona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Fluocinónido
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Fluocortina
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Fluocortolona
  glucocorticoide, 827t
  uso dérmico, 1148t
Fluorometalona, glucocorticoide, 827t
Fluoroquinolonas, 1027, 1029t, 1031t, 1032
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  interacciones, 179t, 1031t
Fluorouracilo, antiqueratosis actínica, 1151
Fluoruros, 887
5-Fluouracilo, antineoplásicos, 909t, 914, 915
Fluoxetina, ansiedad, 456
  antidepresivos, 536, 537t, 540t, 543t
  conductas anormales, 575
  inhibidor enzimas CYP, 75t

Fluoxetina, ansiedad *(cont.)*
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
Flupamesona
glucocorticoide, 827t
uso dérmico, 1148t
Flurazepam, 454t, 458, 459t. V. también Benzodiazepinas
utilización en el anciano, 140t
Flurbiprofeno
AINE, 351t, 356t, 362-363
utilización en la lactancia, 152t
Fluricosona, glucocorticoide, 827t
Fluritromicina, macrólidos, 1008
Flutamida
antiandrógenos, 817-818
antineoplásicos, 909t, 932
Fluticasona
antiasmáticos, 671-673, 673t
uso dérmico, 1148t
Flutrimazol, uso dérmico, 1150t
Fluvastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
interacciones, 179t
Fluvoxamina
antidepresivos, 536, 537t, 540t, 543t
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
inhibidor enzimas CYP, 75t
en la lactancia, 152t
Folitropina, 779
Folitropina β, gonadotropinas, 779
Fomivirsén, antivíricos, 1069t, 1078
Fondaparinux, anticoagulantes, 734
Fontolizumab, inmunodepresión, 393t, 399
Formaldehido
antiperspirante, 1151
antisépticos, 1038, 1039t
Formestano, antiestrógenos, 810
Formoterol
adrenérgicos, 258t, 259
antiasmáticos, 665-671, 668t
en el embarazo, 147t
Forodesina, antineoplásicos, 917, 918
Fosamprenavir, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1095t, 1097t, 1094t, 1099
Foscarnet
antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1077
dosificación en diálisis, 956t
en el embarazo, 951t
Fosfatasas de proteína cinasas, 34
Fosfodiesterasa-5, 332-333, 333t
Fosfodiesterasas (PDE), 35
Fosfoinosítidos, 36
Fosfolipasa C-β (PLC-β), 36-37
Fosfomicina, 1024
en el embarazo, 951t
Fosforamidón, endotelinas, 342
Fosinopril, 339, 339t. V. también IECA
antihipertensor, 636t, 639-640
Fotoquimioterapia, 1152-1153
Fracción
de absorción, 52, 52t
de extracción hepática, 52, 54, 67, 68t, 166-168
Francisella tularensis, antibióticos de elección, 962t
Fresolimumab, inmunodepresión, 393t, 399
Frovatriptán, triptanos, 317-318, 317t
FSH. V. Gonadotropinas
Ftalilsulfatiazol, sulfamidas, 1033t
Ftorafur, antineoplásicos, 909t, 914, 915
Fulvestrant
antiestrógenos, 809
antineoplásicos, 909t, 932
β-funaltrexamina, 432t
Furazolidona
en el embarazo, 951t
giardiasis, 1109
isosporiasis, 1108
Furosemida, 758-762, 760t. V. también Diuréticos del asa
antihipertensor, 633, 636t
en el embarazo, 147t
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
en la lactancia, 152t

G

GABA, 412
receptores, 22, 413-414, 414t, 450-452
moduladores, 451
Gabaérgico, sistema
receptor $GABA_A$, 22
en el SNC, 412-414
Gabapentina, 480t, 494, 484t, 486t, 487t, 488t. V. también Antiepilépticos
antimaníaco, 546
antitusígenos, 679-680
demencias, 572
neuropatía diabética, 861
temblor esencial, 513
Galamina, bloqueo neuromuscular, 282t
Galanina, sistema nervioso autónomo, 220t
Galantamina
anticolinesterásicos, 232-233, 235
demencias, 569-571, 570t
Galénica, 1
Gammaglobulina
antilinfocitaria, 392
antitimocítica, 392
Ganciclovir
antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1073-1074
dosificación en diálisis, 956t
en el embarazo, 951t
en la insuficiencia renal, 954t
Ganirelix, antiestrógenos, 783-784
Gantenerumab, monoclonal anti-Alzheimer, 572
Gardnerella vaginalis, antibióticos de elección, 962t
Gastrina, 417t, 419, 422
sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Gastrointestinal, motilidad, 689-691
Gastroparesia, 234
Gatifloxacino
dosificación en diálisis, 956t
quinolonas, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t
G-CSF, factores hemopoyéticos, 343, 344
Gefitinib, antineoplásicos, 909t, 936
Gelatinas, 769, 771
Gemcitabina, antineoplásicos, 909t, 915, 916
Gemeprost, eicosanoides, útero, 800
Gemfibrozilo, 872-873, 872t
fibratos, interacciones, 179t
Gemifloxacino, quinolonas, 1028t, 1030t, 1031t
Gemigliptina, antidiabéticos, 859
Genéricos, bioequivalencia, 55
Genes de acción inmediata, 38
Gentamicina, 90, 993t, 994t, 996t. V. también Antibióticos aminoglucósidos
actividad antibacteriana, 993t
administración intraventricular, 998t
dosificación en diálisis, 956t
en la insuficiencia renal, 954t, 997t
Gestágenos
actividad teratógena, 142t
anticonceptivos, 819-822
características, 810-814
síntesis, 803
utilización en la lactancia, 152t
Gestodeno
fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
gestágenos, 812t, 813t
GH. V. Hormona del crecimiento
Giardiasis, 1109
Glatirámero acetato, inmunoestimulador, 403
Glaucoma, tratamiento, 235, 276
Glibenclamida
sulfonilureas, 855t
utilización en la lactancia, 152t
Glibonurida, sulfonilureas, 855t
Glicerina, 765
Glicerol, 705
vehículo dérmico, 1140
Glicilciclinas, 1018-1019
Glicina, 414
receptor, 23
Gliclazida, sulfonilureas, 855t
Glicopirronio, bromuro, 241
Glimepirida, sulfonilureas, 855t
Glipentida, sulfonilureas, 855t
Glipizida, sulfonilureas, 855t
Gliquidona, sulfonilureas, 855t
Glitazonas, antidiabéticos, 857
GLP-1, miméticos, antidiabéticos, 859, 860t
Glucagón, 417t, 862
Glucocorticoides, 824-834
antiartríticos, 368
antiasmáticos, 671-673, 673t, 677, 678
antineoplásicos, 909t, 932
aplicaciones, 832-834
en el embarazo, 147t
enfermedad inflamatoria intestinal, 720, 721
epilepsia, 497
en el feto y neonato, 144t
fibrosis quística, 684
gota, 891
inhalados, en el embarazo, 147t
inmunodepresión, 380t, 382t, 385t, 387-388, 829-830
interacciones, 179t
síntesis, 824
terapia alternante, 834
toxicidad renal, 159t
uso dérmico, 1147-1149
Glucopéptidos, efecto postantibiótico, 947t
Glucoproteína P (P-gp), 26, 50
Glucuronidación, 77, 77t
Glutamatérgico, sistema en el SNC, 414-416
nuevos antipsicóticos, 531
receptores ionotropos, 23-24
Glutamato
receptores, 415
metabotrópicos, 33t
sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Glutaraldehido, 1038, 1039t
Glutation, conjugación, 78
Glutetimida, 563
GM-CSF, factores hemopoyéticos, 344
GnRH. V. Hormona liberadora de gonadotropinas
Golimumab, antiartrítico, 368, 370, 372t
Gonadotropina(s), 779-782, 780t
coriónica humana (hCG), 779, 780t, 782
estimulante del folículo (FSH), 779, 780t
infertilidad
femenina, 786
masculina, 787
menopáusica humana, 779
GPCR. V. Receptores farmacológicos, acoplados a proteínas G heterotriméricas
canales iónicos, 37

receptores, 28-31
familias, 29-30
ligandos alostéricos, 31, 31t
polimorfismos, 30
señalización en el núcleo, 38
Granisetrón
antieméticos, 692t, 697-699, 697t, 698t
sistema serotonérgico, 318
Grasas
fluidas y aceites, vehículo dérmico, 1139
sólidas, vehículo dérmico, 1139
untuosas, vehículo dérmico, 1139
Grelina, 423, 780t, 790
control apetito, 875t
Grepafloxacino, quinolonas, 1028t
Griseofulvina
antifúngicos, 1055, 1056t, 1060-1061
en el embarazo, 951t
Guaifenesina, mucolítico, 682
Guanabenz, antihipertensor, 258, 642
Guanetidina, antiadrenérgico, 276
Guanfacina, 258, 261
antihipertensor, 642
en HDA, 576

H

Haemophilus ducreyi, antibióticos de elección, 962t
Haemophilus influenzae, antibióticos de elección, 962t
Halofantrina, malaria, 1115t, 1116
Haloperidol, 263t, 520, 520t, 522t, 525t, 527t, 528, 528t. V. también Neurolepticos
antieméticos, 696, 697, 697t, 698t
demencias, 572
en el embarazo, 147t
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
inhibidor enzimas CYP, 75t
en la lactancia, 152t
movimientos anormales, 512, 514
Halotano
en el anciano, 140t
anestesia general, 472, 474t
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
hCG. V. Gonadotropinas
H-cisretinaldehido, 894
HDA. V. Hiperactividad con déficit de atención
Helicobacter pylori, erradicación, 708, 714t, 715, 715t
Helmintos, fármacos activos, 1118-1124
Helsinki, declaración de, 201
Hemicolinio-3, sistema colinérgico, 222, 281, 281t, 291
Hemofilia A, 797
Hemofilia B, terapia génica, 1162t, 1164
Hemólisis, 109
Hemorragia
digestiva alta, 716
funcional uterina, 808
Hemostasia, 725
Heparinas
de bajo peso molecular, en el embarazo, 147t
HNF y HBPM, 731-734, 733t, 742-745
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
utilización en la lactancia, 152t
Heptapéptido, opioides, 417t
Heroína
dependencia, 558
opioides, 429, 438, 445t
toxicidad renal, 159t
Hetacilina, penicilinas, 970t
Hexaclorociclohexano. V. Lindano
Hexaclorofeno, antisépticos, 1039t, 1041
Hexilresorcinol, antisépticos, 1039t, 1041
Hexoprenalina, adrenérgicos, 258t, 259
Hidralazina
antihipertensor, 643
en el embarazo, 147t
insuficiencia cardíaca, 596t, 598
en la lactancia, 152t
toxicidad renal, 159t
Hidratante, 1143
Hidrato de cloral
dependencia, 563
hipnóticos, 462
Hidrocarburos
alifáticos, dependencia inhalables, 564t
aromáticos policíclicos, inductor enzimas CYP, 75t
Hidroclorotiazida, 760t. V. también Diuréticos
antihipertensor, 633, 636t
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
en la lactancia, 152t
Hidrocodona, opioides, 429
Hidrocortisona, 829t, 831t. V. también Glucocorticoides
antiseborreico tópico, 1151
uso dérmico, 1148t
Hidrólisis, reacciones de, 73t, 77
Hidromorfona, opioides, 429, 437t, 438, 441t
Hidroperóxidos lipídicos, 323
Hidroquinona, despigmentante tópico, 1145
Hidroxicloroquina
antiartríticos, 368, 369
en el embarazo, 951t
Hidroxicobalamina, 750, 752
Hidróxido
de aluminio, 713
de magnesio, 713
de potasio, cáustico tópico, 1151
6-Hidroxidopamina, 276
Hidroxietilalmidón, expansor plasmático, 769, 770t
8-Hidroxiquinolinas, antiparasitarios, 1104
Hidroxistilbamidina, leishmaniasis, 1109, 1110
5-Hidroxitriptamina, receptores metabotrópicos, 33t
5-Hidroxitriptófano, 314, 319
Hidroxiurea
antineoplásicos, 909t, 937
anti-VIH, 1085t, 1102
Hidroxizina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Hierba de San Juan, interacciones, 179t
Hierro
carboximaltosa, 748, 749
hidróxido-sacarosa, 748
formulaciones férricas orales, 748t
formulaciones ferrosas orales, 748t
terapéutica, 747-749
toxicología, 1131
utilización en el embarazo, 147t
Hierro-dextrano, 748
Hiperactividad con déficit de atención (HDA), 575-576
Hipercalcemias, 886
Hiperforina (extracto de San Juan), 545
Hipericina (extracto de San Juan), 545
Hiperliproteinemias
orientaciones terapéuticas, 873-874
patrones, 866
riesgo cardíaco, 873t
Hiperparatiroidismo, 883
Hiperplasia suprarrenal congénita, 833
Hiperprolactinemia, 785
Hipersomnolencia, 462
Hipertensión
arterial, 633
intracraneal, 767
portal, 792
pulmonar, 646-648
Hipertermia maligna
anestésicos, 474-475
suxametonio, 288
Hipertiroidismo, bloqueantes β-adrenérgicos, 276
Hipertrofia de próstata, 818
Hipnóticos, 458-462
interacciones, 179t
tolerancia y rebote, 461
Hipocalcemia, 880
Hipoclorito sódico, 1039t, 1040
Hipoglucemiantes orales, 853
en el embarazo, 147t
interacciones, 188t
en la lactancia, 152t
Hipogonadismo masculino, 817
Hipolipoproteinemiantes, 864-874
interacciones, 187t
Hipoparatiroidismo, 883
Hipotensión, tratamiento con adrenérgicos, 260
Hipotiroidismos, 841
Hipouricemiantes, 889-893
Hirudinas, anticoagulantes, 734
Hirulog, anticoagulantes, 734
Histamina, 305-308
fármacos
agonistas, 308
antagonistas H_1, 309t, 308-312, 310t
antagonistas H_2, 312
antagonistas H_3 y H_4, 312, 532
inhibidores de la liberación, 312-313
receptores, 306-307
metabotrópicos, 33t
sustancias liberadoras, 305
Histaminérgico, sistema en el SNC, 412
Histrelina, agonistas, GnRH, 783-784
Holo-trans-retinoico, 894
Homatropina, 237, 238, 240, 241t
antivertiginosos, 700
Hormona
adenohipofisarias, 779-793
antidiurética, 795
antineoplásicos, 932
del crecimiento (GH), 779, 780t, 787-790
hipotalámicas, 779-793
liberadora de ACTH (CRF), 780t, 793
de GH (GHRH), 780t
de gonadotropinas (GnRH), 780t, 782-784, 786
agonistas, 783
antagonistas, 783
de tirotropina, 780t, 792
luteinizante (LH), 779, 780t
neurohipofisarias, 795
paratiroidea. V. Parathormona (PTH)
sexuales, 803-823
tidoideas, 837-844
tímicas, 403
Hipertensión arterial, estrategias terapéuticas, 644
5-HPETE, 323
Hypericum perforatum, 545

I

Iatrogenia, 156-176
Ibandronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Ibopamina, dopaminérgicos, 264
Ibritumomab tiuxetan [90Y], monoclonal antineoplásico, 909t, 934
Ibuprofeno
AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 362-363

Ibuprofeno *(cont.)*
en el embarazo, 147t
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
migraña, 319t, 320
toxicidad hepática, 170t
Ibutilida, antiarrítmico, 617t, 620t, 622t, 623t, 625t, 629
Icatibant, antibradicinina, 342, 346t
ICI118551, 270t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
Idarrubicina, antineoplásicos, 909t, 928-930
Idazoxán, antiadrenérgicos, 267t
IDEC131/E6040, inmunodepresión, 393t
Idoxuridina
antivíricos, 1073
uso tópico, 1150
Idrabiotaparinux, anticoagulantes, 734
Idraparinux, anticoagulantes, 734
IECA, 338-340. V. también Inhibidores enzima de conversión de la angiotensina
nefropatía diabética, 861
Ifosfamida, antineoplásicos, 909t, 922, 923-925
IGF, 427t
insulina, 849
IGF-1, 788, 789. V. también Mecasermina
IGF-2, 788
IL-1, 343, 344
anticuerpos inhibidores, 397
IL-12, anticuerpos inhibidores, 398
IL-13, anticuerpos inhibidores, 398
IL-17, anticuerpos inhibidores, 399
IL-2, 344, 346t. V. también Aldesleucina
anticuerpos inhibidores, 398
IL-23, anticuerpos inhibidores, 398
IL-4, 344
anticuerpos inhibidores, 398
IL-5, 344
anticuerpos inhibidores, 398
IL-6, 343, 344
anticuerpos inhibidores, 398
IL-8, 344
anticuerpos inhibidores, 399
Íleo paralítico, 234
Iloprost
antiplaquetarios, 728
inhalado, eicosanoides, hipertensión pulmonar, 647
insuficiencia vascular periférica, 648
Imatinib, antineoplásicos, 909t, 935-936
Imetita, agonista H_3/H_4, 308
Imidazólicos, antifúngicos, 1055, 1056t, 1061-1064
uso tópico, 1149, 1150t
Imiloxán, antiadrenérgico, 267t
Imipenem, 970t
características farmacocinéticas, 981t
dosificación
en diálisis, 956t
en insuficiencia renal, 985t
efecto postantibiótico, 947t
en la insuficiencia renal, 954t
micobacterias no tuberculosas, 1052
Imipenem-cilastatina, en el embarazo, 951t
Imipramina, 277, 36, 537t, 540t. V. también Antidepresivos
ansiedad, 456
cataplexia, 463
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
en la lactancia, 152t
toxicidad hepática, 170t
Imiquimod, modulador inmunitario, 344, 346t, 1078, 1150
Impotencia, 270
Impromidina, 308
Incontinencia urinaria, 242, 261
Indacaterol
adrenérgicos, 259
antiasmáticos, 665-671, 668t
Indapamida
antihipertensor, 633, 636t
diuréticos, 760t
insuficiencia cardíaca, 597t
Índice terapéutico, 107
Indinavir
anti-VIH, 1085t, 1086t, 1095t, 1097t, 1098
en el embarazo, 951t
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
Individualización del tratamiento, 83
Indometacina
AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 363-364
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Indoramina, 267t, 269
Inducción
enzimática, metabolismo de fármacos, 75t, 79-81, 80t
metabolismo de fármacos, 79-81, 80t
Infarto de miocardio, 651, 656, 657, 658
terapia sobre la hemostasia, 744
Infertilidad
femenina, 786
masculina, 786-787
Infiltración anestésicos locales, 297
Infliximab
antiartrítico, 344, 346t, 368, 370, 372t
enfermedad inflamatoria intestinal, 720
inmunodepresión, 393t, 396
Inhalables, dependencia, 563, 564t
Inhibición enzimática, metabolismo de fármacos, 75t, 81-82
Inhibidores
de 5α-reductasa, 269, 818-819
de 17α-hidoxilasa/17-20 liasa, 819
absorción glucosa, 858-859
adenosina desaminasa, 918
de aldosterona, 757, 761t, 764
de anhidrasa carbónica, 765, 761t, 765
diuréticos, 761t, 765, 767
de aromatasa, 810, 909t, 932
cáncer, 932
de bomba de protones, 709-711, 710t, 714-716
de calcineurina, 380-387
de CETP, 874
de cinasas, antineoplásicos, 935-937
de COMT, 505t, 507t, 509, 511
de COX, 348
de COX-2, utilización en el embarazo, 147t
de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), 859, 860t
directos de trombina, 738
de ECA
actividad teratógena, 142t
hipertensión arterial, 633, 636t, 639-640
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 600-601
interacciones farmacológicas, 185t
en patología hepática, 171t
toxicidad renal, 159t
utilización en el embarazo, 147t
de Enzima de Conversión de Angiotensina (IECA), 338-340, 339t
del factor Xa, 738-739
de fibrinólisis, 742
de fosfodiestarasa 3, insuficiencia cardíaca, 584t, 592
de fosfodiesterasa 4, antiasmáticos, 677
de fosfodiesterasa, 5, 269, 332-333
de HMG-CoA-reductasa (estatinas), 866-871, 868t
arritmias cardíacas, 631
L-aminoácido aromático descarboxilasa, 504
de MAO
antidepresivos, 544
enfermedad de Parkinson, 505t, 507t, 508-509, 511
interacciones farmacológicas, 183t
utilización
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
de MAO-B, 246, 508-509, 544
de mTor, antineoplásicos, 909t, 936
PDE-3, 584t, 592
PDE-4, antiasmáticos, 677
PDE-5, hipertensión pulmonar, 648
de proteasa
aclaramiento en el embarazo, 145t
anti-VIH, 1093-1100
de renina, 338, 639
selectivos
de la COX-2, utilización en la lactancia, 152t
recaptación serotonina (ISRS), 535, 536, 537t, 540t, 543t
sintéticos del factor Xa, 734
de topoisomerasas I y II, 909t, 920-921
de transcriptasa inversa, anti-VIH, 1083-1093
de xantinooxidasa, 891-892
de α-glucosidasas, 858-859
de β-lactamasas, 968
clasificación, 970t
Inhibinas, función ovárica, 782
Inmunidad, respuesta inmunitaria, 375-379
Inmunodeficiencias, terapia génica, 1161-1163, 1162t
Inmunodepresores, fármacos, 380t, 380-400
Inmunoestimuladores, 401-403
Inmunoglobulina E, bloqueantes, 400
Inmunoglobulinas, 402
Inmunomoduladores tópicos, 1152
Inositol trifosfato, 37
Insomnio, 457
Insuficiencia
cardíaca, 581-584
aguda, 589t
congestiva, bloqueantes β-adrenérgicos, 275
diuréticos, 599-600
inhibidores neurohumorales, 600-603
inotropos positivos, 584-593
vasodilatadores, 595-599
hepática, uso de antibióticos, 957, 957t, 958t
ovárica, 807
renal, uso de antiinfecciosos, 950, 954t
suprarrenal, 832
vascular periférica, 648-649
Insulina(s), 417t, 846-853
administración, 852-853
aspart, 850, 851t
bifásicas, 850, 851t
detemir, 850, 851t
estimulantes de la secreción, 853-856
glargina, 850, 851t
glulisina, 850, 851t
humana biosintética, 850, 851t
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
en la lactancia, 152t
lentas y ultralentas, 850
lispro, 850, 851t
NPH isofánica, 851t

reductores de la resistencia, 857-858
tipos y formas, 850-852
utilización en el embarazo, 147t
Intensidad del efecto, 56
Interacciones
farmacocinéticas, 190-191
farmacodinámicas, 191
de fármacos, 178-213, 179t
Interferencia por ARN, 1156
Interferón(es), 344, 346t
en el embarazo, 147t, 951t
inmunodepresores, 401402
en la lactancia, 152t
α, inmunodepresión, 401
α-2a, α-2b, β, γ, antivíricos, 1069t, 1070t, 1079-1082, 1080t
α-2b, uso tópico, 1150
α, β, γ, antineoplásicos, 909t, 938-939
β, inmunodepresión, 401
Interferón(es) γ
inmunodepresión, 401
leishmaniasis, 1109
Interleucina-2
anti-VIH, 1085t, 1102
antineoplásicos, 909t, 939
Interleucinas, 343
Intervenciones gastrointestinales y genitourinarias, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Intoxicación colinérgica, 233
Ionóforos, 50
Ionomicina, 225
Ipecacuana, emetizantes, 701
Ipilimumab, monoclonal antineoplásico, 909t, 939
Ipodato, hipertiroidismo, 844
Ipratropio, 237, 238, 240
antiasmáticos, 673-674, 677
antitusígenos, 679-680
inhalado, en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
Irbesartán, 340, 340t
antihipertensor, 633, 637t, 640
Irinotecán, antineoplásicos, 909t, 920
Isavuconazol, antifúngicos, 1055
Isoetarina, adrenérgicos, 258t, 259
Isoflurano, anestésicos generales, 472, 474t
Isoflurofato, organofosforados, 232
Isoniazida
en el anciano, 140t
antituberculosos, 1044, 1046-1047, 1048t
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 957t
inductor enzimas CYP, 75t
inhibidor enzimas CYP, 75t
en la insuficiencia renal, 954t
interacciones, 179t
micobacterias no tuberculosas, 1051
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Isoprenalina, adrenérgicos, 250t, 257
Isopropilcatecol, despigmentante tópico, 1145
Isoprostanos, 324
Isosorbida, 765
Isosporiasis, 1108
Isótopos radiactivos, utilización en la lactancia, 152t
Isotretinoína
antiacneico, 1144
vitamina A, 894, 895-897
Isoxazolilopenicilinas, clasificación, 970t
Ispágula, laxantes, 704
Isradipino, antihipertensor, 607-613, 609t, 610t, 612t, 637t, 641-642. V. también Antagonistas de calcio
ISRS
conducta agresiva, 575
en el embarazo, 147t
interacciones farmacológicas, 183t
Istaroxima, cardioinotropos, 584t, 593
Itraconazol
antifúngicos, 1055, 1056t, 1057t, 1061t, 1063
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 957t
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
Ivabradina
antianginosos, 653, 658-659
insuficiencia cardíaca, 584t, 603
Ivermectina
ectoparásitos, 1125
nematodos, 1119t, 1122

J

Josamicina, macrólidos, 1008, 1010t, 1014t

K

Kainato receptores, 23, 415-416
Kanamicina
aminoglucósidos, 990
antituberculosos, 1044, 1050, 1050t
en la insuficiencia renal, 954t
Kenpaullona, demencias, 572
Ketamina
alucinógeno, 565
anestesia, 471, 470t
antidepresivo, 544
Ketanserina, antiserotonérgico, 267t, 316t, 318
Ketazolam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Ketociclazocina, opioides, 429
Ketoconazol
antifúngicos, 1055, 1056t, 1057t, 1063
antiseborreico tópico, 1151
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 957t
inhibidor enzimas CYP, 75t
en la insuficiencia renal, 954t
interacciones, 179t
síntesis corticoides, 835
toxicidad hepática, 170t
uso dérmico, 1150t
Ketoprofeno, AINE, 351t, 356t, 357t, 362-363
Ketorolaco, AINE, 350t, 351t, 356t, 363, 364
Ketotifeno
antiserotonérgico, 313
utilización en el embarazo, 147t
Klebsiella oxytoca, antibióticos de elección, 962t
Klebsiella pneumoniae, antibióticos de elección, 962t
Krestina, inmunoestimulador, 402t

L

Labetalol, 267t, 269, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antihipertensor, 637t, 641
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
Lacosamida, antiepilépticos, 480t, 494, 484t, 486t, 487t, 488t
Lactancia
uso de antiinfecciosos, 950
utilización de fármacos, 150-153, 152t
β-lactamasas, 973-975, 974t
Lactitol, laxante, 706
Lactulosa
en el embarazo, 147t
laxante, 706
L-aminoácido aromático descarboxilasa (LAAD), 243
Lamivudina
anti-VIH, 1085t, 1086, 1086t, 1087t, 1088t, 1094t
antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1075
en el embarazo, 951t
Lamotrigina, 480t, 494-495, 484t, 486t, 487t, 488t. V. también Antiepilépticos
aclaramiento en el embarazo, 145t
antimaníaco, 546
conductas anormales, 575
interacciones, 179t
Lanreótido, análogo somatostatina, 790-792
Lansoprazol, inhibidor bomba protones, 709-711, 710t, 714-716, 714t
Lapatinib, antineoplásicos, 909t, 935-936
Lasalocid, colinérgico, 225
L-asparraginasa, antineoplásico, 909t, 937
Latanoprost
eicosanoide, 328
glaucoma, 235
Latrepirdina, demencias, 573
α-Latrotoxina, 225
Laxantes, 704-707
de masa
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
osmóticos, 705-706
utilización en el anciano, 140t
Lebrikizumab, inmunodepresión, 393t, 398
Leflunomida
antiartríticos, 368, 369
inmunodepresión, 380t, 391
Legionella spp., antibióticos de elección, 962t
Leishmaniasis, 1109-1110
Lenalidomida
antineoplásicos, 909t, 938
inmunodepresión, 392
Lenercept, inmunodepresión, 393t, 397
Lenograstrim, factores hemopoyéticos, 752
Lentinan, inmunoestimulador, 402t
Lepirudina, anticoagulantes, 734
Leptina, control apetito, 875t
Leptospira, antibióticos de elección, 962t
Letrozol
antiestrógenos, 810
antineoplásicos, 909t, 932
Leucometiltioninio, demencias, 572
Leucotrienos, 322, 326t
receptores, 325t
metabotrópicos, 33t
Leucovorina, 714
Leu-encefalina, opioides, 417t, 420-421, 429, 431t
Leumorfina, 417t
Levalorfano, 429
Levamisol, inmunidad, 403
Levetiracetam, antiepilépticos, 480t, 495, 484t, 486t, 487t, 488t
Levobupivacaína, anestésicos locales, 293, 296t, 299t
Levocabastina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Levocetirizina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
Levodopa
en el anciano, 140t
antiparkinsonianos, 504-506
interacciones, 179t
Levodropropizina, antitusígenos, 679-680

Levofloxacino, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t. V. también Quinolonas
antituberculosos, 1049, 1050t
dosificación en diálisis, 956t
Levomepromazina
fenotiazinas, 520t, 527, 531
utilización en la lactancia, 152t
Levonantrodol, antieméticos, 697, 699
Levonorgestrel, 812t, 813t. V. también Gestágenos
fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Levorfano, opioides, 429, 432t
Levosimendán, cardioinotropos, 584t, 589t, 592-593
Levosulpirida, agonista 5-HT_4, 318
Levotiroxina, 840
Levotiroxina, en el embarazo, 147t
LH. V. Gonadotropinas
LHRH (GnRH), 417t
Lidocaína
en el anciano, 140t
anestésico local, 293, 296t, 298t, 299t
antiarrítmico, 617t, 624-625, 622t, 623t, 625t
antitusígenos, 679-680
en el embarazo, 147t
influencia del tabaco en la respuesta, 132t
en la lactancia, 152t
parches, 297
Ligando, 7
Linagliptina
antidiabéticos, 859
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Lincomicina, lincosamidas, 1021, 1022t, 1023t
Lincosamidas, 1021-1023
Lindano
ectoparásitos, 1125
en el embarazo, 951t
Linestrenol, gestágenos, 812t, 813t
Linezolid, 1004-1006
antituberculosos, 1050
dosificación en diálisis, 956t
en el embarazo, 951t
Liotironina, 840
en el embarazo, 147t
Lipooxigenasas, 322
Lipoproteínas, 864-866, 865t, 866t
Liposomas, vehículo dérmico, 1141
Lipotropinas, 779, 780t
Lipoxinas, 322, 324
Lipresina, hormonas neurohipofisarias, 795, 796, 796t
Liraglutida
antiobesidad, 877
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Lisina-vasopresina, 795
Lisinopril
antihipertensor, 636t, 639-640
IECA, 339, 339t
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Listeria monocytogenes, antibióticos de elección, 962t
Lisurida
dopaminérgicos, 264, 268, 269
enfermedad de Parkinson, 505t, 506, 507t, 508t, 510
secreción de prolactina, 785, 785t
Litio
en el anciano, 140t
antimaníacos, 545
carbonato, hipertiroidismo, 844
en el embarazo, 145t, 147t
en el feto y neonato, 144t
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
teratogenia, 142t
toxicidad renal, 159t
Lixivaptán, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Lobelina, estimulantes ganglionares, 290, 291
Lobucavir, antivíricos, 1069t
Lofexidina
adrenérgicos, 261
tratamiento dependencia opioides, 559
Lomefloxacino, quinolonas, 1028t, 1031t
Lometrexol, antineoplásicos, 909t, 911
Lomustina, antineoplásicos, 909t, 922, 925
Loperamida
antidiarreicos, 703
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
opiáceos, 429
Lopinavir, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1095t, 1097t, 1099
Loprazolam, benzodiazepinas, 458, 459t
Loracarbef, dosificación en insuficiencia renal, 985t
Loratadina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
en el embarazo, 147t
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
Lorazepam, 454t, 458. V. también Benzodiazepinas
antieméticos, 697, 698t
demencias, 572
Lorcaserina, antiobesidad, 877
Lormetazepam, 454t, 458, 459t. V. también Benzodiazepinas
Lornoxicam, AINE, 356t, 366
Losartán, 340, 340t, 346t
antihipertensor, 633, 637t, 640
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Lovastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
Loxapina, neurolépticos, 520t, 528t
LSD25, serotonérgico psicomimético, 267t, 268, 316t, 564-565
Lucatumumab, inmunodepresión, 393t, 396
Lumiliximab, inmunodepresión, 393t
Lutropina α, gonadotropinas, 779
L-α-acetilmetadol, opioides, 429

M

Macrólidos, 1008-1013
efecto postantibiótico, 947t
interacciones, 179t
resistencias y actividad antibacteriana, 1008-1010, 1010t
Mafénido acetato
quemaduras, 1042
sulfamidas, 1033t
Magaldrato
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
protector gástrico, 713
Magnesio
y sodio, sales laxantes, 705
sulfato, antiarrítmico, 617t, 625t, 631
Malaria, 1112-1118
Malatión, ectoparásitos, 1125
Mambalginas, 25
Manía, 531
Manipulaciones
dentarias, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
vías respiratorias superiores, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Manitol, diuréticos, 765, 766
Manteca de cacao, vehículo dérmico, 1139
MAP cinasa, vías de, 40-42
Maprotilina, antidepresivos, 536, 537t, 540t
Maraviroc, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1101
Maribavir, antivíricos, 1069t, 1079
Marihuana, 565
Masoprocol, antiqueratosis actínica, 1151
Mazindol, narcolepsia, 463, 463t
MDA, psicomiméticos, 562
MDBD, psicomiméticos, 562
MDEA, psicomiméticos, 562
MDMA, psicomiméticos, 562
α-Me-5-HT, 316t
Mebendazol
en el embarazo, 951t
nematodos, 1119-1121, 1119t
Mebeverina, anticinéticos, 694
Mecamilamina, bloqueante ganglionar, 291
Mecasermina (IGF-1), 789
Mecilinam, 970t
farmacocinética, 979t
Mecloretamina, antineoplásicos, 909t, 921, 925
Meclozina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
utilización
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
vértigo y cinetosis, 700t, 701
Medazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Medetomidina, adrenérgicos, 258
Medicamento, 1
autorización, 196
bien social, 3
condiciones
de acceso, 198
de uso y prescripción, 198
desarrollo y autorización, 193-198
ensayo clínico, 198-203
de especial control médico (ECM), 198
estudios
de utilización, 195, 204-205
postautorización, 195, 203
estupefacientes, 198
ficha técnica, 196, 210, 211t
guías y catálogos, 211
información, 209-213
nuevo, fases de desarrollo, 195
prospecto, 196
reacciones adversas, 106-112
uso
hospitalario, 198
off-label, 197
valoración de coste, 206
Medrogestona, gestágenos, 812t, 813t
Medroxiprogesterona, 812t, 813t. V. también Gestágenos
antineoplásicos, 932
fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Mefloquina
en el embarazo, 951t
malaria, 1113t, 1115t, 1116
Megestrol, 812t, 813t. V. también Gestágenos
antineoplásicos, 932
Meglitinida, derivados, antidiabéticos, 856
Melanocortinas, 417t, 420, 421
control apetito, 875t
Melanotropinas, 779, 780t
Melarsonil, tripanosomiasis, 1111
Melarsoprol, tripanosomiasis, 1111-1112
Melatonina
hipnótico, 462
receptores metabotrópicos, 33t
en SNC, 424
Melfalán, antineoplásicos, 909t, 922, 925
Meloxicam, AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 365
Memantina, demencias, 570t, 571-572
sida, 573
Meningitis, profilaxis con antiinfecciosos, 960t

Menotropina, 779
Mepacrina, deficiencia G-6-PD, 109t
Mepiramina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Mepivacaína, anestésicos locales, 293, 296t, 299t
Mepolizumab, inmunodepresión, 393t, 398
Meprobamato
  sedante, 563
  utilización en la lactancia, 152t
Mequitazina, 309t, 310, 313. V. también Antihistamínicos H_1
MER (BCG), 402t
Mercaptoaminas, despigmentante tópico, 1145
6-Mercaptopurina
  antineoplásicos, 909t, 916, 917
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Mercurio, toxicología, 1132-1133
Mercurocromo, antisépticos, 1039t
Meropenem
  características farmacocinéticas, 981t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  imipenemes, 970t
Mesalazina
  colitis ulcerosa, 718, 719t, 720t, 721
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
Mescalina, psicomiméticos, 565
Mesterolona, andrógenos, 815
Mesulergina, sistema serotonérgico, 316t
Mesulfeno, ectoparásitos, 1125
Metaanálisis, 119
Metabolismo
  cutáneo, 1142
  de fármacos, 46, 72-82
    en el anciano, 138t, 138
    en el embarazo, 145-146, 145t
    enfermedad hepática, 166t
    factores modificadores, 75t, 79-82
    inducción enzimática, 75t, 79-81, 80t
    inhibición enzimática, 81-82
    interacciones, 190
    en el niño, 135
    polimorfismo(s), 122-128, 123t
      genético, 72, 121-128, 123t, 124t
  inductores, 75t
  inhibidores, 75t
Metaciclina, tetraciclinas, 1017t
Metacolina, colinérgicos, 229, 231t, 291
Metadona, 429, 432t, 437t, 440-441, 441t, 445t. V. también Opioides
  aclaramiento en el embarazo, 145t
  antitusígenos, 679-680
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  tratamiento dependencia opioides, 559
Metales, toxicología, 1129-1134
Metamizol
  AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 361-362
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
Metampicilina, penicilinas, 970t
Metanfetamina, 259, 261
  dependencia, 562
  narcolepsia, 463, 463t
Metaraminol, adrenérgicos, 260, 261, 277
Metenamina
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
Met-encefalina, opioides, 417t, 420-421, 429, 431t
Metenolona, andrógenos, 815
Metescopolamina, 237, 238, 240
Metformina
  antidiabéticos, 857, 860t, 860-861
  interacciones, 179t
  utilización en la lactancia, 152t
Metiapina, antidepresivos, 520t
Meticilina, 970t. V. también Penicilinas
  farmacocinética, 979t
  en insuficiencia renal, 985t
  toxicidad renal, 159t
α-Metil-m-tirosina, 277
Metilación, reacciones de, 78
Metilantranilato, protector solar, 1146t
Metilbencetonio, antisépticos, 1039t, 1041
Metilcelulosa, 704
  en el embarazo, 147t
Metilcloroformo, dependencia inhalables, 564t
Metilcobalamina, 750
α-Metildopa, 276, 277
  antihipertensor, 642
  toxicidad hepática, 170t
  utilización
    en el anciano, 140t
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Metilenodioxianfetaminas, 562
Metilergometrina, útero, 268, 269, 800
Metilfenidato, 259, 261
  en HDA, 576
  narcolepsia, 463, 463t
2-Metilhistamina, 308
Metilisobutilcetona, dependencia inhalables, 564t
3-Metilisoprenalina, 277
Metilnaltrexona, 444
  laxantes, 706
Metilprednisolona, 827t, 829t, 831t. V. también Glucocorticoides
  antieméticos, 697, 698t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  migraña, 320
  uso dérmico, 1148t
  vértigo y cinetosis, 700t
α-Metilpropranolol, 270t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
α-Metiltirosina, 276
5-Metiluradipilo, 250t
Metilxantinas, 674
Metimazol
  antitiroideos, 842-844
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
Metiotepina, antagonista 5-HT_{1B}, 316t
Metirapona, síntesis corticoides, 835
Metirosina, 276
Metisergida, 268, 319
Metoclopramida, 316t, 318, 691-693, 692t. V. también Procinéticos
  antieméticos, 692t, 696, 697, 697t, 698t
  en el embarazo, 147t
  gastroparesia diabética, 861
  en la lactancia, 152t
  migraña, 319t, 320
Metolazona
  antihipertensor, 633, 636t
  diuréticos, 760t
  insuficiencia cardíaca, 597t
Metopimazina, 520t. V. también Neurolépticos
Metoprolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  aclaramiento en el embarazo, 145t
  antianginosos, 656-657, 657t
  antiarrítmico, 617t
  antihipertensor, 633, 637t, 640-641
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 602
  en la lactancia, 152t
  migraña, 319t, 320
  temblor esencial, 513
Metorfamida, 417t
Metotrexato
  antiartrítico, 368-369, 380t, 391
  antineoplásicos, 909t, 911-914
  en el embarazo, 147t
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720, 721
  en la lactancia, 152t
  terapia de rescate, 914
  toxicidad
    hepática, 170t
    renal, 159t
Metoxamina, adrenérgicos, 250t, 257
Metreleptina, antiobesidad, 877
Metrifonato, trematodos, 1124
Metronidazol
  amebiasis, 1104, 1105-1108, 1106t
  balantidiasis, 1108
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  enfermedad
    hepática, 957t, 958t
    inflamatoria intestinal, 720
  giardiasis, 1109
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  leishmaniasis, 1109
  nematodos, 1119t
  tricomoniasis, 1111
Mexiletina
  antiarrítmico, 617t
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
Mezlocilina, 970t. V. también Penicilinas
  dosificación en diálisis, 956t
  en enfermedad hepática, 958t
  farmacocinética, 979t
  en la insuficiencia renal, 954t, 985t
Mianserina, antidepresivos, 536, 538t, 540t
Miastenia gravis, 234, 235t
Mibefradil
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Micafungina
  antifúngicos, 1055, 1057t, 1065
  en el embarazo, 951t
Micobacterias
  atípicas, 1051t
  no tuberculosas, 1051-1052
  tuberculosas, 1044
    resistencias, 1045-1046
Micofenolato
  de mofetilo, 382t, 384t, 385t, 389-390
    enfermedad inflamatoria intestinal, 720
  sódico, 384t, 385t, 389-390
Micograb, 1066
Miconazol
  antifúngicos, 1055, 1063
  en el embarazo, 951t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  uso dérmico, 1150t
Micosis, características generales, 1055
Microcápsulas, vehículo dérmico, 1141
MicroRNA, 1156
Midaglizol, antiadrenérgico, 267t
Midazolam, 454t, 458, 459t. V. también Benzodiazepinas
  aclaramiento en el embarazo, 145t

Midazolam *(cont.)*
anestesia, 470-471, 470t
interacciones, 179t
utilización en el anciano, 140t
Midecamicina. V. Miocamicina
Midodrina
adrenérgicos, 257
hipotensión ortostática, 861
Midriásicos, 261
Mifepristona
anticorticoide, 836
antigestágenos, 814
Miglitol, 858. V. también Inhibidores α-glucosidasas
Migraña, 319, 320-321
Milrinona, insuficiencia cardíaca, 584t, 589t, 591t, 592
Miltefosina
antineoplásicos, 938
leishmaniasis, 1109, 1110
Mineralocorticoides, 834-835
Minociclina
micobacterias no tuberculosas, 1052
tetraciclinas, 1015-1019, 1016t, 1017t, 1018t
Minoxidilo
antialopécico, 1151
antihipertensor, 644
Miocamicina (midecamicina), aminoglucósidos, 1008, 1010t
Mioclonías, 514-515
Mirtazapina, 536, 538t, 540t. V. también Antidepresivos
antiadrenérgico, 267t
demencias, 572
Misoprostol
eicosanoides, 329
profilaxis úlcera gástrica, 714
útero, 800
utilización en el embarazo, 147t
Mitemcinal, procinético, 694
Mitomicina C, antineoplásicos, 931
Mitotano
antineoplásicos, 932
síntesis corticoides, 836
Mitoxantrona
antineoplásicos, 909t, 909t, 931
inmunodepresión, 391
Mivacurio, bloqueante neuromuscular, 282-286, 282t, 284t, 285t
Mizolastina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Moclobemida
antidepresivos, 544
inhibidor MAO, 247, 277
interacciones, 179t
Modafinilo, narcolepsia, 463, 463t
Modelos
farmacocinéticos, 83-93
farmacocinéticos-farmacodinámicos, 93-98
Modulación alostérica, 12, 452, 808
Moduladores receptores
estrogénicos, 808-809
gestagénicos, 814
Moexipril, 339, 339t
antihipertensor, 636t, 639-640
Molgastrim, factores hemopoyéticos, 752
Mometasona
glucocorticoide, 827t
uso dérmico, 1148t
Monitorización de fármacos, 98-105, 99t, 100t, 102t, 103t
Monoaminooxidasas, 76, 246
Monobactámicos
clasificación, 970t
dosificación, 982t
reacciones adversas, 984
5-Mononitrato de isosorbida
antianginosos, 653-656, 653t, 655t
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Montelukast, 325, 328
antiasmáticos, 676, 678
en la lactancia, 152t
Moraxella catarrhalis, antibióticos de elección, 962t
Morficeptina, 431t
Morfina, 429, 432t, 433-438, 437t, 441t, 445t. V. también Opioides
aclaramiento en el embarazo, 145t
en el anciano, 140t
anestesia, 468t
antitusígenos, 679-680
dependencia, 558
en el embarazo, 147t
en la lactancia, 152t
toxicidad renal, 159t
Mostazas nitrogenadas, alquilantes, 909t, 921
Motilina, 417t
Movimientos anormales, farmacología, 502
Moxalactam
en la insuficiencia renal, 954t
interacciones, 179t
Moxifloxacino
antituberculosos, 1044, 1049
quinolonas, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t
Moxonidina
adrenérgicos, 258, 261
antihipertensor, 643
Mozavaptán, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Mucoactivos, 681-683
Mupirocina, 1023
Muramildipéptido, síntesis pared bacteriana, 402, 402t
Muromonab-CD3, inmunodepresión, 393t, 394-395
Muscarina, colinérgicos, 229, 291
Muscarínicos, receptores, 227, 228t. V. también Acetilcolina; Colinérgico
Mycobacterium tuberculosis, antibióticos de elección, 962t
Mycoplasma pneumoniae, antibióticos de elección, 962t

N

Nabilona
antieméticos, 697, 698t, 699
cannabinoides, 567
N-acetilcisteína
intoxicación por paracetamol, 361, 361t
mucoactivos, 682-683
N-acetil-β-endorfina, 417t
Nadolol, 270t, 272t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antianginosos, 656-657, 657t
antiarrítmico, 617t
antihipertensor, 633, 637t, 640-641
utilización en la lactancia, 152t
Nadroparina, anticoagulantes HBPM, 733t
Nafarelina, agonistas GnRH, 783-784
Nafazolina, adrenérgicos, 258
Nafcilina, penicilinas, 970t
Naftifina
antifúngicos, 1055
uso dérmico, 1150t
Nalbufina, opioides, 429, 441t, 443
Nalmefeno, dependencia alcohólica, 557
Nalorfina, opioides, 429, 443
Naloxona, 429, 432t, 443. V. también Opioides
antiobesidad, 877
tratamiento dependencia opioides, 559
Naltrexona, 429, 432t, 443. V. también Opioides
antiobesidad, 877
dependencia alcohólica, 557
tratamiento dependencia opioides, 559
Naltrindol, opioides, 432t
Nandrolona, andrógenos, 815
Nanobiotecnología, 1160
Nanofarmacología, 2
Nanopartículas, 1160
Nanotecnología, 1
Nanotopos, vehículo dérmico, 1141
Naproxeno
AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 362-363
migraña, 319t, 320
toxicidad hepática, 170t
Naratriptán, triptanos, 317-318, 317t
Narcolepsia, 261, 462, 463t
Natalizumab, inmunodepresores, 394t, 400
Natamicina, antifúngicos, 1055
Nateglinida, antidiabéticos, 856
Nebivolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antiarrítmico, 617t
antihipertensor, 637t, 641
insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 602
Nedocromilo
antiasmáticos, 676
en el embarazo, 147t
histamina, 312-313
en la lactancia, 152t
Nefazodona, neurolépticos, interacciones, 179t
Neisseria gonorrhoeae, antibióticos de elección, 962t
Neisseria meningitidis, antibióticos de elección, 962t
Nelarabina, antineoplásicos, 916, 918
Nelfinavir
anti-VIH, 1085t, 1086t, 1095t, 1088t, 1097t, 1098
en el embarazo, 951t
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
Nematodos, 1118-1123
α-neoendorfina, 417t, 431t
β-neoendorfina, 417t
Neomicina, aminoglucósidos, 990
Neosaxitoxina, 225
Neostigmina
anticolinesterásicos, 231, 234, 235t, 286
laxante, 706
Nesiritida, insuficiencia cardíaca, 597t
Netilmicina
en diálisis, 956t
en la insuficiencia renal, 954t
penicilinas, 990, 994t
Neumocistosis, 1110
Neurocinas, 426t
Neurocinina B, 417t
Neuroesteroides, 423, 425t
Neurofisina, 417t, 795
Neurolépticos, 519, 521-527
afinidad receptores, 522-524, 522t
en el anciano, 140t
ansiedad, 457
atípicos, 520, 528-530, 529t
demencias, 572
interacciones, 189t, 527t
típicos, 520, 527-528
Neuromedina B, 422
Neuropéptido Y, 417t, 422
receptores metabotrópicos, 33t
sistema nervioso autónomo, 217, 220t

Neuropéptidos
  en el sistema nervioso entérico, 691
  transmisión en el SNC, 416-417, 417t
Neurotensina, 417t
  receptores metabotrópicos, 33t
  sistema nervioso autónomo, 220t
Neurotensina A, 417t
Neurotransmisión
  sistema nervioso entérico, 689-691
  SNC, 407-427
    por neuropéptidos, 416-417, 417t
Neurotransmisor, liberación, 220
Neurotrofinas, 426t
Nevirapina
  anti-VIH, 1085t, 1086t, 1088t, 1091-1092, 1091t, 1094t
  en el embarazo, 951t
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Nexterona, antiarrítmico, 628
N-hexano, dependencia inhalables, 564t
Niacina, interacciones, 179t
Nicardipino
  antagonista del calcio, 637t, 641-642
  antianginosos, 657-658, 657
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  propiedades farmacológicas, 607-613, 609t, 610t, 612t
Niclosamida
  cestodos, 1121t, 1123
  en el embarazo, 951t
Nicomicinas, antifúngicos, 1055
Nicorandil, anianginosos, 652, 656
Nicotina
  dependencia, 553-555
  estimulante ganglionar, 290-291
Nicotínicos, receptores, 226. V. también Acetilcolina; Colinérgico
Nifedipino, 637t, 641-642. V. también Antagonistas del calcio
  aclaramiento en el embarazo, 145t
  antianginosos, 657-658, 657
  discinesia esofágica, 695
  insuficiencia vascular periférica, 648
  propiedades farmacológicas, 607-613, 609t, 610t, 611t, 612t
  utilización en la lactancia, 152t
Nifurtimox, tripanosomiasis, 1111, 1112
Niguldipino, antiadrenérgico, 250t
Nilotinib, antineoplásicos, 936
Nilutamida, antiandrógenos, 817-818
Nimodipino, 610t. V. también Antagonistas del calcio
  demencia, sida, 573
  insuficiencia vascular periférica, 648
Nimorazol, amebiasis, 1108
Niños, utilización de fármacos, 133-137
Niosomas, vehículo dérmico, 1141
Niquetamida, analéptico, 685
Niridazol
  nematodos, 1122
  trematodos, 1123, 1123t
Nisoldipino
  antagonistas del calcio, 637t, 641-642
  antianginosos, 657-658, 657
  propiedades farmacológicas, 607-613, 609t, 612t
Nistatina
  antifúngicos, 1055, 1060
  antiseborreico tópico, 1151
  en el embarazo, 951t
  uso dérmico, 1150t
Nitazoxanida, criptosporidiasis, 1108
Nitrato(s), 39
  antianginosos, 652, 653-656, 653t, 655t
  de plata
    antisépticos, 1039t, 1041
    cáustico tópico, 1151
Nitrazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Nitrendipino
  antagonistas del calcio, 607-613, 609t, 610t, 612t
  utilización en la lactancia, 152t
Nitrofurantoína, 1037-1038
  deficiencia G-6-PD, 109t
  en el embarazo, 951t
  en el feto y neonato, 144t
  en la insuficiencia renal, 954t
  toxicidad hepática, 170t
  toxicidad renal, 159t
  utilización en el anciano, 140t
Nitrofurazona, antisépticos, 1042
Nitroglicerina, 332
  antianginosos, 653-656, 653t, 655t
  discinesia esofágica, 695
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Nitroprusiato
  antihipertensor, 644
  sódico, insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 599
  utilización en el embarazo, 147t
Nitrosoureas, antineoplásicos, 909t, 922, 925
Nivel
  diana, 99
  plasmático, informe, 104t
Nizatidina, 312. V. también Antihistamínicos H_2
  en la lactancia, 152t
  úlcera gastroduodenal, 711-712, 712t
NMDA, receptores, 23-24, 415
N-metilmaleimida, 224
Nocardia, antibióticos de elección, 962t
Nociceptina, opioides, 429, 431t
Nomegestrol, gestágenos, 812t, 813t
Noradrenalina, 217, 220t, 243, 250t, 251t, 256-257
  control apetito, 875t
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 603
  recaptación, 247. V. también Antidepresivos
  sistema entérico, 691
Noradrenérgico, sistema. V. Adrenérgico, sistema
Nor-binaltorfimina, 432t
Nordiazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
Norelgestromina, 812t. V. también Gestágenos
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Norepinefrina, 260
Noretindrona, 812t. V. también Gestágenos
Noretinodrel, 813t. V. también Gestágenos
Noretisterona, 813t. V. también Gestágenos
Norfloxacino, 1027, 1028t, 1029t, 1030t, 1031t. V. también Quinolonas
  en el embarazo, 951t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
Norgestimato, 812t, 813t. V. también Gestágenos
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
Nortriptilina, 536, 537t, 540t. V. también Antidepresivos
  en el embarazo, 145t
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
Noscapina, 429
  antitusígenos, 679-680
Novobiocina, toxicidad hepática, 170t
N-propilnorapomorfina, 264
Nutrición
  artificial, 771-775
  enteral, 772-774
  parenteral, 774-775

O

Obesidad, control de, 874-876, 875t
Obestatina, control apetito, 875t
Obidoxima, colinesterasas, 234
Obinutuzumab, inmunodepresión, 393t, 395
Ocrelizumab, inmunodepresión, 393t, 395
Octapéptido, 417t
Octreótido, 790-792
  antidiarreicos, 703
  diarrea criptosporidiasis, 1108
  procinéticos, 694
Odanactib, actividad ósea, 887
Ofatumumab, inmunodepresión, 393t, 395
Ofloxacino, 1028t, 1030t, 1031t. V. también Quinolonas
  antituberculosos, 1044, 1049, 1050t
  dosificación en diálisis, 956t
  en enfermedad hepática, 958t
  en la insuficiencia renal, 954t
Oftalmía del recién nacido, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
17-OH-claritromicina, macrólidos, 1011t
8-OH-Dipropilaminotetralina, 316t, 317
7-OH-dopamina, 263t
Olanzapina, 264, 319, 520t, 522t, 523-524, 525t, 527t, 528t, 529-530, 529t. V. también Neurolépticos
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  utilización en la lactancia, 152t
Oleandomicina, macrólidos, 1008, 1011t
Olmesartán
  antihipertensor, 633, 637t, 640
  medexomilo, 340, 340t
Olsalazina, inflamación intestinal, 719, 720t
Omalizumab
  antiasmáticos, 677
  inmunodepresión, 394t, 400
Omecamtiv mecarbil, 584t, 593
Omeprazol, 709-711, 710t, 714-716, 714t
  ATPasa-H^+/K^+, 26
  en el embarazo, 147t
  inductor enzimas CYP, 75t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Ondansetrón
  antieméticos, 692t, 697-699, 697t, 698t
  serotonérgicos, 316t, 318
Opiáceos, actividad en el feto y neonato, 144t
Opio, dependencia, 558
Opioides
  agonistas
    parciales, 433, 443
    puros, 431
  agonistas-antagonistas mixtos, 431, 442-443
  analgesia, 429-445, 444-445
  anestesia, 468-469, 468t, 470t
  antagonistas puros, 433, 443-444, 445
  antidiarreicos, 702-703
  dependencia física, 435
  en enfermedad renal, 191t
  farmacodependencia, 558-559
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  interacciones, 179t, 439t
  neuropéptidos en el SNC, 420-421
  péptidos, 420-421
    sistema entérico, 691
  receptores, 429-433, 432t, 434t
    dualismo, 431, 442
    metabotrópicos, 33t

Opioides *(cont.)*
tolerancia, 435, 558
toxicidad renal, 159t
vía epidural, 445t
vómito, 696
Orciprenalina, adrenérgicos, 258t, 259
Orexígenos, sistemas, 874-876, 874t
Orfaninas, opioides, 429
Orfenadrina, 505t, 511
inhibidor enzimas CYP, 75t
Organofosforados, 232
Orlistat, antiobesidad, 876
Ornidazol
amebiasis, 1104, 1108
tricomoniasis, 1111
Oseltamivir
antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1078
en el embarazo, 951t
Osteodistrofia renal, 880, 883
Osteomalacia, 883
Osteoporosis, 880, 883, 885, 886
Otilonio
anticinéticos, 694
anticolinérgicos, 237
Oxacilina
en la insuficiencia renal, 954t
penicilinas, 970t
Oxaliplatino, antineoplásicos, 909t, 928
Oxamniquina, trematodos, 1123t, 1124
Oxantel, nematodos, 1122
Oxatomida, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Oxazepam, 454t. V. también Benzodiazepinas
aclaramiento en el embarazo, 145t
Oxazolidinonas, 1004-1006
Oxcarbazepina, 480t, 495, 484t, 486t, 487t, 488t. V. también Antiepilépticos
antimaníaco, 546
Oxibato sódico, 463, 464
Oxibuprocaína, anestésico tópico, 298t
Oxibutinina, anticolinérgicos, 240
Oxicams
AINE, 350t, 356t, 365-366
gota, 891
Oxicloroseno, 1039t, 1040
Oxicodona, opioides, 429, 437t, 438, 441t
Oxiconazol
antifúngicos, 1055
uso dérmico, 1150t
Oxidación, reacciones de, 73-76, 73t
Óxido
de cinc
protector solar, 1146t
vehículo dérmico, 1139
de etileno, antisépticos, 1039, 1039t
nítrico, 39, 229, 328-334
distrés respiratorio, 684
donadores, 332
hipertensión pulmonar, 647
neurotransmisión, 331
sintasa(s), 328-329, 330t
inhibidores, 333-334t
sistema nervioso
autónomo, 217, 220t
entérico, 691
en SNC, 423
nitroso, dependencia inhalables, 564t
de titanio, protector solar, 1146t
Oximas, colinesterasas, 234
Oximetazolina, adrenérgicos, 250t, 258
Oximorfona, opioides, 429
Oxintomodulina, control apetito, 875t
Oxitetraciclina, tetraciclinas, 1017t
Oxitócicos, 799-801
Oxitocina, 417t, 422, 795, 796t, 799-800
Oxitropio, antiasmáticos, 674
Oxotremorina, colinérgicos, 229
Oxprenolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antianginosos, 656-657, 657t
antiarrítmico, 617t
utilización en la lactancia, 152t

P

PABA, protector solar, 1146t
Paclitaxel, antineoplásicos, 909t, 919-920
Paliperidona, 520t. V. también Neurolépticos
palmitato, 530
Palivizumab, antivíricos, 1069t, 1078
Palonosetrón, antieméticos, 318, 697-699, 697t, 698t
Pamidronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Páncreas
secreción, 716-717
terapia sustitutiva, 717
Pancuronio
bloqueante neuromuscular, 282-286, 282t, 284t, 285t
utilización en el anciano, 140t
Panitumumab, monoclonal antineoplásico, 909t, 934
Pantoprazol
inhibidor bomba de protones, 709-711, 710t, 714-716, 714t
utilización en la lactancia, 152t
Pantotenato cálcico, 902
Papaverina, 429
Paraaminofenoles, 350t, 356t, 360-361. V. también Analgésicos antitérmicos
Parabeno, antisépticos, 1039t, 1041
Paracetamol, 350t, 351t, 356t, 357t, 360-361. V. también Paraaminofenoles
en el embarazo, 147t
interacciones, 179t
intoxicación, 361, 361t
en la lactancia, 152t
toxicidad
hepática, 170t
renal, 159t
Paraclorofenilalanina, sistema serotonérgico, 319
Paraclorometaxilenol, antisépticos, 1041
Parafina, vehículo dérmico, 1139, 1140t
Parálisis motora postanestésica, 234
Parametasona, glucocorticoide, 827t
Paraoxón, organofosforados, 232
Parathormona, 879, 880-881
Paratión, organofosforados, 232
Parecoxib, 350t, 356t, 367
Paricalcitol, vitamina, 881, 883
Paromomicina, 990
amebiasis, 1104, 1106t, 1108
cestodos, 1121t
en el embarazo, 951t
leishmaniasis, 1109
Paroxetina, 536, 537t, 540t, 543t. V. también Antidepresivos
ansiedad, 456
conductas anormales, 575
inhibidor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
utilización en la lactancia, 152t
Parto, 799, 800
Pasireótido
análogo somatostatina, 790, 791
síntesis corticoides, 836
Pasteurella multocida, antibióticos de elección, 962t
Pazopanib, 346
antineoplásicos, 936
Pefloxacino, 1028t, 1030t, 1031t. V. también Quinolonas
en enfermedad hepática, 958t
en la insuficiencia renal, 954t
Pegaptanib, en el VEGF, 345, 347t
Pegfilgastrim, factores hemopoyéticos, 752
Pegloticasa, uricolíticos, 891
Pegvisomant, antagonista GH, 789
Pemetrexed, antineoplásicos, 909t, 911, 914
Pemolina, 463
Penbutolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antiarrítmico, 617t
antihipertensor, 633, 637t, 640-641
Penciclovir, antivírico uso tópico, 1150
Penicilina(s), 967-988
en el anciano, 140t
clasificación, 970t
dosificación, 982t
efecto postantibiótico, 947t
en el embarazo, 951t
farmacocinética, 976-981, 979t
+ inhibidor β-lactamas, en el embarazo, 951t
reacciones adversas, 981-983
sensibilidad bacteriana, 975-976, 975t
Penicilina G
benzatina, 970t
en diálisis, 956t
farmacocinéticas, 979t
en la insuficiencia renal, 954t, 985t
procaína, 970t
Penicilina G (bencil) (sódica, potásica), 970t
Penicilina V, 970t
farmacocinética, 979t
en insuficiencia renal, 985t
Pentagastrina, 308
Pentamidina
en el embarazo, 951t
leishmaniasis, 1109-1110
neumocistosis, 1110
tripanosomiasis, 1111
Pentazocina
opioides, 429, 437t, 441t, 443
utilización en el anciano, 140t
Pentilenetetrazol, 685
Pentipril, 339. V. también IECA
Pentostatina, antineoplásicos, 909t, 916, 918
Pentoxifilina
demencia sida, 573
insuficiencia vascular periférica, 649
Péptido(s)
intestinal vasoactivo
receptores metabotrópicos, 33t
sistema entérico, 691
natriurético
auricular, 343
tipo B humano recombinante, 599
opioides, sistema nervioso autónomo, 220
relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 417t, 422
receptores metabotrópicos, 33t
sistema nervioso autónomo, 220t
Péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), control apetito, 875t
Peptidoglucanos, 402t
Perampanel, 498. V. también Antiepilépticos
Perfenazina, 520t, 522t, 527, 527t, 528t. V. también Neurolépticos
antieméticos, 696, 697t
enantato, 520t

movimientos anormales, 512
utilización en la lactancia, 152t
Pergolida, sistema dopaminérgico, 264
Perhexilina
insuficiencia cardíaca, 604, 604t
toxicidad hepática, 170t
Periciazina, 520t. V. también Neurolépticos
Perindopril, 339, 339t
antihipertensor, 636t, 639-640
Período de latencia, 56
Permetrina
ectoparásitos, 1125
en el embarazo, 951t
Peróxido
de benzoato tópico, utilización en el embarazo, 147t
de benzoilo, antiacneico, 1144
de hidrógeno, 1039, 1039t
Pertuzumab, monoclonal antineoplásico, 909t, 933-934
Petidina, 429, 437t, 440, 441t, 445t. V. también Opioides
en el anciano, 140t
en el embarazo, 147t
interacciones, 179t
Pexelizumab, inmunodepresión, 394t, 400
P-hidroxibestatina, inmunoestimuladores, 402t
Picibanilo, inmunoestimuladores, 402t
Picosulfato sódico, laxantes, 706
Pigmentante, 1143
Piketoprofeno, AINE, 362, 363
Pilocarpina, agonistas colinérgicos, 229, 235, 291
Pimecrolimus, inmunomodulador tópico, 1152
Pimozida, 520t, 527t, 528, 528t. V. también Neurolépticos
interacciones, 179t
movimientos anormales, 512, 514
Pinaverio, 237, 694
Pindolol, 270t, 272t, 273, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
antihipertensor, 633, 637t, 640-641
Pioglitazona
antidiabéticos, 857
interacciones, 179t
Pipecuronio, bloqueantes neuromusculares, 282-286, 282t, 284t, 285t
Piperacilina, 970t. V. también Penicilinas
características farmacocinéticas, 979t
dosificación
en diálisis, 956t
en insuficiencia renal, 985t
en el embarazo, 145t
en la insuficiencia renal, 954t
Piperazina
en el embarazo, 951t
nematodos, 1119t
Piperonilo
butóxido, en el embarazo, 951t
ectoparásitos, 1124
Pipotiazina
decanoato, 520t
neurolépticos, 520t
palmitato, 530
undecilenato, 520t
Pirantel, en el embarazo, 951t
Pirantel-pamoato, nematodos, 1119t, 1122
Pirazinamida
antituberculosos, 1044, 1048t, 1049
dosificación en diálisis, 956t
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 957t
toxicidad hepática, 170t
Pirazolonas, AINE, 350t, 356t, 361-362
Pirbuterol, adrenérgicos, 258t
Pirenzepina
anticolinérgicos, 237, 238, 240
utilización en el embarazo, 147t
Piretanida, diuréticos del asa, 758, 760t
Piretrinas
ectoparásitos, 1124
en el embarazo, 951t
Piridostigmina, anticolinesterásicos, 231, 235t
Piridoxina, 902
Pirimetamina, 1113t, 1115t, 1116-1117. V. también Malaria
en el embarazo, 951t
toxoplasmosis, 1111
Piroxicam
AINE, 350t, 351t, 356t, 357t, 365
toxicidad renal, 159t
Pitavastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
Pitrakinra, inmunodepresión, 393t, 398
Pivalopril, IECA, 339
Pivampicilina, penicilinas, 970t
Pivmecilinam, 970t
Pizotifeno, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
migraña, 319t, 320
Placebo, efecto, 199
Planta de San Juan, 545
Plaquetas, 725-728
Platino, complejos de, antineoplásicos, 909t, 927-928
Plomo, toxicología, 1133
Poblacional, aclaramiento en el embarazo, 145t
Podofilotoxina
antineoplásicos, 909t
uso tópico, 1151
Polietilenglicol(es), 706
vehículo dérmico, 1139, 1140t
Polimixina B, toxicidad renal, 159t
Polimixinas B/E, 1024t, 1023
Polimorfismos y respuesta a fármacos, 121-129, 123t, 124t, 130t
Polioxinas, antifúngicos, 1055
Polipéptido(s)
intestinal vasoactivo, 417t, 419
sistema nervioso autónomo, 220, 220t
pancreáticos, 417t
Politiazida
antihipertensor, 633, 636t
insuficiencia cardíaca, 596t
Polipéptido pancreático, control apetito, 875t
Posaconazol
antifúngicos, 1055, 1057t, 1063
interacciones, 179t
Postcoito, anticonceptivos, 814, 820t, 822
Potencia, 10
anestésica, 467
Potenciación a largo plazo (LTP), 415
Potencial
de placa motriz, 280
de reforzamiento, 550-551
Povidona yodada, 1039t, 1040, 1042
antiseborreico tópico, 1151
Pradimicinas, antifúngicos, 1055
Pralidoxima, colinesterasas, 234
Pramipexol, 264
enfermedad de Parkinson, 505t, 506, 507t, 508t, 510
Pramlintida
antidiabéticos, 859
antiobesidad, 877
Pranlukast, 328
Prasugrel, antiplaquetarios, 728-729
Pravastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
Praziquantel
cestodos, 1121t, 1123, 1123t
en el embarazo, 951t
en enfermedad hepática, 957t
trematodos, 1123, 1123t
Prazobind, antiadrenérgico, 267t
Prazosina
antiadrenérgicos, 250t, 267t, 267-268
antihipertensor, 642
utilización
en el anciano, 140t
en la lactancia, 152t
Prednicarbato
glucocorticoide, 827t
uso dérmico, 1148t
Prednisolona
en el embarazo, 147t
glucocorticoide, 827t, 829t, 831t
en la lactancia, 152t
Prednisona
en el embarazo, 147t
glucocorticoide, 827t, 829t, 831t
en la lactancia, 152t
Pregabalina, 480t, 496, 484t, 486t, 487t, 488t
ansiedad, 457
neuropatía diabética, 861
Prenalterol, adrenérgicos, 258t, 259
Preparados dermatológicos, 1140-1141
Priapismo, 261
Prilocaína, anestésicos locales, 293, 296t
Primaquina, 1113t, 1116. V. también Malaria
deficiencia G-6-PD, 109t
en el embarazo, 951t
Primidona
antiepilépticos, 480t, 496, 484t, 486t, 487t, 488t
inductor enzimas CYP, 75t
interacciones, 179t
en la lactancia, 152t
temblor esencial, 513
Probenecida
deficiencia G-6-PD, 109t
toxicidad renal, 159t
uricosúricos, 891
Procaína, anestésicos locales, 293, 296t, 299t
Procainamida
antiarrítmico, 617t, 621-624, 622t, 623t, 625t
interacciones, 179t
utilización
en el anciano, 140t
en la lactancia, 152t
Procarbazina, antineoplásicos, 909t, 923, 926
Procaterol
adrenérgicos, 258t, 259
antiasmáticos, 665-671, 668t
Procesos alérgicos, antihistamínicos, 311
Prociclidina, anticolinérgico central, 509, 510t, 511
Procinéticos, 691-694
Prodinorfina, 417t, 420
Proencefalina A, 417t, 420
Profármaco, 72
Progabida, toxicidad hepática, 170t
Progesterona, 810-814, 813t
antiseborreico tópico, 1151
control apetito, 875t
Proguanilo, malaria, 1113t, 1117
Prolactina, 779, 780t, 784-785
Promegestona, gestágenos, 812t, 813t
Promestrieno, antiseborreico tópico, 1151
Prometazina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
antieméticos, 697t
antivertiginosos, 700
hipnótico, 462
interacciones, 179t
vértigo y cinetosis, 700t
Proopiomelanocortina (POMC), 417t, 420

Proorfanina, 420
Propafenona, 617t, 622t, 623t, 625t, 626
  en el embarazo, 147t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Propano, dependencia inhalables, 564t
Propicilina, penicilinas, 970t
Propifenazona, AINE, 356t, 362
Propilenglicol, vehículo dérmico, 1140
Propiltiouracilo
  antitiroideos, 842-844
  toxicidad hepática, 170t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Propofol
  anestésicos generales, 469-470, 470t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Propranolol, 250t, 270t, 272, 272t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antianginosos, 656-657, 657t
  antiarrítmico, 617t, 622t, 625t, 626-627
  antihipertensor, 633, 637t, 640-641
  antimaníaco, 546
  conductas anormales, 575
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  interacciones, 179t
  migraña, 319t, 320
  temblor esencial, 513
Prospecto, 197
Prostaciclina, 328
Prostaciclina, antiplaquetarios, 728
Prostaglandinas, 322, 323, 327-328
  acciones uterinas, 800
  mucosa gástrica, 708, 714
Prostanoides, 322, 327-328
  receptores, 325t
    metabotrópicos, 33t
Próstata, hipertrofia, 269
Prostigmina, anticolinesterásicos, 231
Protamina, sulfato, coagulación, 734
Protaquicininas, 417t, 418-419
Proteasa (trombina), receptores metabotrópicos, 33t
Protectores
  de la mucosa digestiva, 713-714
  solares, 1143, 1146-1147, 1146t
Proteína transferidora éster de colesterilo (CETP), 874
Proteínas G heterotriméricas, 31-32, 32t, 33t
Proteínas MDR, 27
Proteínas MRP, 27
Proteus indol-positivo, antibióticos de elección, 962t
Proteus mirabilis, antibióticos de elección, 962t
Protionamida, antileprosos, 1052, 1053
Protoquilol, adrenérgicos, 258t
Protóxido de nitrógeno, 472, 474t
Protozoos, fármacos activos, 1104-1118
Protriptilina, antidepresivos, cataplexia, 463
Providencia stuartii, antibióticos de elección, 962t
Proxifano, antagonista H_3, 312
Prucaloprida, agonista 5-HT_4, 693
Pseudomonas aeruginosa, antibióticos de elección, 962t
Psicosis tóxicas, 531
Psoralenos, fotoquimioterapia, 1152
Pubertad precoz, 784, 818
PUVA-terapia, 1152-1153

Q

Quazepam, hipnóticos, 458, 459t
Queratolítico(s)
  efecto, 1143
  tópicos, 1145
Queratoplástico, 1142
Quetiapina, 319, 520t, 522t, 525t, 527t, 528t, 529t, 530. V. también Neurolépticos
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  utilización en la lactancia, 152t
Quimiocinas, 344
  receptores metabotrópicos, 33t
Quimioterapia antineoplásica, formas y mecanismos, 907-911
Quinacrina, 1109
  en el embarazo, 951t
Quinagolida, secreción de prolactina, 785, 785t
Quinapril
  antihipertensor, 636t, 639-640
  IECA, 339, 339t
Quinazolinas, 267t
Quinetazona, diuréticos, 760t
Quinidina
  en el anciano, 140t
  antiarrítmico, 617t, 621-624, 622t, 623t, 625t
  deficiencia G-6-PD, 109t
  en el embarazo, 147t
  hipertermia maligna, 474
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  malaria, 1113t, 1115t, 1117
  toxicidad hepática, 170t
Quinina, 281t, 1113t, 1115t, 1117. V. también Malaria
  en el embarazo, 951t
  en el feto y neonato, 144t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Quinolonas, 1027-1032
  actividad antibacteriana y dosis, 1027, 1029t, 1031t
  antituberculosos, 1049
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 1031t
Quinupristina, 1006. V. también Estreptograminas

R

Rabeprazol, 709-711, 710t, 714-716, 714t
Racedacotrilo, antidiarreicos, 703
Racloprida, 264
Raíz de San Juan, inductor enzimas CYP, 75t
Raloxifeno, 805, 809. V. también Estrógenos
  actividad ósea, 886
  antineoplásicos, 909t, 932
Raltegravir, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1094t, 1101
Raltitrexed, antineoplásicos, 909t, 911, 914
Ramelteón, agonista melatonina, 459t, 462
Ramipril
  antihipertensor, 636t, 639-640
  IECA, 339, 339t
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Ranibizumab, angiogénesis, 345, 345, 347t
Ranitidina
  anti-H_2, 312
  en el embarazo, 147t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
  toxicidad hepática, 170t
  úlcera gastroduodenal, 711-712, 712t
Ranolazina, antianginosos, 659
Rapacuronio, bloqueantes neuromusculares, 282-286, 282t, 284t, 285t
Rapamicina. V. Sirolimus
Rasagilina
  enfermedad de Parkinson, 505t, 507t, 508-509, 511
  inhibidores MAO, 247, 277
  interacciones, 179t
Rasburicasa, uricolíticos, 891
Rauwolscina, 267t
Ravuconazol, antifúngicos, 1055
Reacción
  adversa, 2, 106-112
    farmacogenética, 108
    farmacovigilancia, 112-119
    mecanismos de producción, 107-111
    métodos de detección, 114, 118t
    relacionada con infección vírica, 111
    teratogenia, 140-144
    tipos, 107t
  alérgica, 106, 108
  idiosincrásica, 106
Reactivos intermedios, 112
Reanimación cardiopulmonar, 260
Reboxetina, antidepresivos, 247, 277, 536, 538t, 540t
Receptor(es)
  androgénicos, 816, 817
  corticoides, 824-826
  esteroideo, 803
  estrogénicos, 805-806
  farmacológicos, 7, 16
    acoplados a proteínas G heterotriméricas (GPCR), 27-39, 33t, 35t
    con actividad
      enzimática
        propia o asociada, 39-42
        tirosicinasa, 42
      intrínseca
        guanilil ciclasa, 39-40
        tirosincinasa, 40-42, 521
    alteraciones en patología, 14-15
    anticuerpos específicos, 44
    ARN de interferencia, 44, 44t
    cambios dinámicos, 13
    canales, 16-25
      iónicos, 16-25
    constitutivamente activos, 29
    desensibilización, 13, 39
    eficacia, 3, 9, 10
    como enzimas, 43-44, 44t
    estados de actividad, 9, 12-13
    estructura molecular, 16-45
    hipersensibilidad, 14
    homodímeros y heterodímeros, 15, 29, 496
    interacciones con el fármaco, 7-15
    ionotropos, 21
      pentaméricos, 21-23
      tetraméricos, 23-24
      triméricos, 24
    moléculas relacionadas con el transporte, 16-27
    mosaicos, 30, 495-496
    nucleares y citoplasmáticos, 43
    polimorfismos genéticos, 30, 128-129
    proteínas de transporte, 16-27
      activo, 25-27
    como receptores fisiológicos, 27-45
    regulación, 13-14, 39
    de reserva, 9
    selectividad funcional, 13
    sistemas de cotransporte y antitransporte, 27
    subtipos, 9
    transportadores
      de aminoácidos, 27
      de monoaminas, 27
      de solutos, 27
  gestagénicos, 811
  glucocorticoide, 824
  insulínico, 848-849
  mineralocorticoide, 824

Receptores P2X, 24
Reducción, reacciones de, 73t, 76
Reductor, 1142
Reflujo gastroesofágico, 234, 714, 714t
Rehidratación oral, 702, 775-776
Relación
  beneficio-riesgo, 3
  coste-beneficio, 3
  eficacia-toxicidad, 3
  humana, 4
Relajantes uterinos, 801-802
Relaxina, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Relcovaptán, antioxitocínicos, 802
Remifentanilo
  anestesia, 468, 468t
  opioides, 429, 437t, 442
Renina, 336-338
  inhibidores de la liberación, 338
Repaglinida
  antidiabéticos, 856
  interacciones, 179t
Reparixin, inmunodepresión, 394t, 399
Reproterol, adrenérgicos, 258t
Reserpina
  en el feto y neonato, 144t
  movimientos anormales, 511, 512
  sistema adrenérgico, 276
Reservorios poliméricos, vehículo dérmico, 1141
Resinas de intercambio iónico, 718
Reslizumab, inmunodepresión, 393t, 398
Respiración, estimulantes, 684-685
Respuestas a los fármacos, factores que la alteran, 156-176
Retapamulina, antibiótico tópico, 1149
Retención urinaria, 234
Reteplasa, fibrinolíticos, 740-742, 741t
Retigabina, antiepilépticos, 480t, 496, 484t, 487t, 488t
Retinoides
  actividad teratógena, 142t
  tópicos y sistémicos, utilización en el embarazo, 147t
Reye, síndrome de, 110
Rianodina, 37
Ribavirina
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1076
  en el embarazo, 951t
Riboflavina, 900
Ribozimas, 1156
Rickettsias, antibióticos de elección, 962t
Riesgo de utilización, 113-114
Rifabutina
  antituberculosos, 1044, 1048, 1048t
  en el embarazo, 951t
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
Rifampicina, 1044, 1047-1048, 1047t, 1048t. V. también Antituberculosos
  antileprosos, 1052, 1053
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  en enfermedad hepática, 957t
  inductor enzimas CYP, 75t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  leishmaniasis, 1109
  micobacterias no tuberculosas, 1051
  toxicidad
    hepática, 170t
    renal, 159t
Rifampin, inductor enzimas CYP, 75t
Rifapentina, antituberculosos, 1044, 1048
Rifaximina, antituberculosos, 1048
Rilmenidina
  adrenérgicos, 258
  antihipertensor, 643
Rilonacept, inmunodepresión, 393t, 397
Rilpivirina, anti-VIH, 1085t, 1088t, 1092-1093
Riluzol, 517
Rimantadina, antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1076-1077
Rimiterol, adrenérgicos, 258t, 259
Risedronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Risperidona, 264, 319, 520t, 522t, 525t, 528t, 529, 529t. V. también Neurolépticos
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  microesferas, 530
  utilización en la lactancia, 152t
Ritmos circadianos, influencia en la respuesta, 131
Ritodrina
  acción uterina, 801, 802t
  adrenérgicos, 258t, 259
Ritonavir
  anti-VIH, 1085t, 1086t, 1095t, 1097t, 1098
  en el embarazo, 951t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Rituximab
  antiartrítico, 368, 370, 372t
  inmunodepresión, 393t, 395
  monoclonal antineoplásico, 934
Rivaroxabán, anticoagulantes, 738-739, 738t
Rivastigmina
  anticolinesterásicos, 231, 235
  demencias, 569-571, 570t
Rizatriptán, triptanos, 317-318, 317t
Roflumilast, 670t, 677
Rolofilina, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Romiplostim, factores hemopoyéticos, 754
Rontalizumab, inmunodepresión, 393t, 399
Ropinirol
  enfermedad de Parkinson, 505t, 506, 507t, 508t, 510
  inhibidor COMT, 264
Ropivacaína, anestésicos locales, 293, 296t, 299t
Roquitamicina, macrólidos, 1008
Rotigotina, dopaminérgicos, 264, 505t, 506, 508t
Rovastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
Roxatidina, anti-H_2, 312
Roxitromicina, macrólidos, 1008, 1010t, 1011t, 1014t
Rubefaciente, 1143
Rufinamida, 498. V. también Antiepilépticos
Rupatadina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1

S

Sacarina, 862
Salbutamol
  adrenérgicos, 258t, 259
  antiasmáticos, 665-671, 668t
  estimulación uterina, 801, 802t
  en la lactancia, 152t
Sales
  de bismuto, en el embarazo, 147t
  de magnesio, toxicidad renal, 159t
Salicilatos
  AINE, aplicaciones terapéuticas, 359-360
  deficiencia G-6-PD, 109t
  interacciones, 179t
  protector solar, 1146t
  toxicidad hepática, 170t
Salino isotónico, en el embarazo, 147t
Salmeterol
  adrenérgicos, 250t, 258t, 259
  antiasmáticos, 665-671, 668t
  en el embarazo, 147t
Salmonella typhi, antibióticos de elección, 962t
Salsalato, diabetes, 661
Sangliferina A, inmunodepresores, 380, 382
Saquinavir
  anti-VIH, 1085t, 1086t, 1088t, 1094t, 1095t, 1096-1098, 1097t
  en el embarazo, 951t
  interacciones, 179t
Sargramostim, factores hematopoyéticos, 752
Saruplasa, fibrinolíticos, 740-742
Sativex, 567
Saxagliptina
  antidiabéticos, 859
  insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Saxitoxina, 225
S-carboximetilcisteína, 682
Secnidazol
  amebiasis, 1104, 1108
  tricomoniasis, 1111
Secreción bronquial, 667t, 681
Secretina, 417t
Secretoneurina, sistema nervioso autónomo, 220t
Secuencias codificadoras de proteínas, 1154
Secukinumab, inmunodepresión, 393t, 399
Seglitida, análogo somatostatina, 790
Selegilina, 247, 277, 319
  antidepresivos, 544
  enfermedad de Parkinson, 505t, 507t, 508-509, 511
  interacciones, 179t
Semivida de eliminación, 66
Semustina, antineoplásicos, 909t, 922
Sen, 706
SERCA2a, 584t, 593
Sermorrelina. V. Somatocrinina
Serotonérgico, sistema, 316
  acciones, 317-319
  agonistas y antagonistas, 316t, 317-319
  canal catiónico asociado a 5-HT_3, 23
  neurotransmisión, 313-317
    entérica, 690-691, 696
    SNC, 317, 411-412
      ansiedad, 456
  receptores, 314, 316t
    en el SNC, 317, 411-412
  vómito, 696
Serotonina, 313-317
  control apetito, 875t
  sistema nervioso autónomo, 220, 220t
Serratia marcescens, antibióticos de elección, 962t
Sertaconazol
  antifúngicos, 1055
  uso dérmico, 1150t
Sertindol, 520t. V. también Neurolépticos
Sertralina
  ansiedad, 456
  antidepresivos, 536, 537t, 540t, 543t
  conductas anormales, 575
  demencias, 572
  en el embarazo, 147t
  en la lactancia, 152t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Seudoefedrina, adrenérgicos, 179t, 259
Sevoflurano, anestésicos generales, 472, 474t
Sexo y género, influencia en la respuesta, 133
Shigella, antibióticos de elección, 962t
Shock(s)
  anafiláctico, 260, 261
  tratamiento con adrenérgicos, 260

Sida, terapia génica, 1162t
Sifalimumab, inmunodepresión, 393t, 399
Sildenafilo, 332-333, 333t
  discinesia esofágica, 695
  disfunción eréctil diabetes, 861
  hipertensión pulmonar, 648
  insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Silicato de aluminio y magnesio, vehículo dérmico, 1139
Silodosina, antiadrenérgico, 267t, 268, 269
Simeticona, utilización en el embarazo, 147t
Simpaticomiméticos indirectos, 244
Simvastatina, 866-871, 868t. V. también Estatinas
  interacciones, 179t
Sincalida, procinético, 694
Síndrome
  de abstinencia, 551
  de Gilles de la Tourette, 514
  gris del recién nacido, cloranfenicol, 1020
  de intestino irritable, 707
  neuroadaptativo, 551-552
  de Noonan, 789
  ovario poliquístico, 784
  postalcohol, 531
  de Prader-Willi, 789
  de Turner, 789
  de Wiskott-Aldrich, terapia génica, 1162t
  de Zollinger-Ellison, 714t, 715
Siplizumab, inmunodepresión, 394t, 400
siRNA, 1156
Sirolimus
  inmunodepresión, 380t, 382t, 385t, 388-389
  utilización en el embarazo, 147t
Sirukumab, inmunodepresión, 393t, 398
Sisomicina, 990, 994t
Sistema Español de Farmacovigilancia, 114
Sistema nervioso
  autónomo
    acciones, 218t
    farmacología general, 217-221
    neurotransmisores, 217, 220t
  entérico, 220, 689-691
  parasimpático, respuestas a estimulación, 218t
  simpático, respuestas a estimulación, 218t
Sitagliptina
  antidiabéticos, 859
  Vildagliptina, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Sitaxentán
  antagonista endotelina, 342, 346t
  hipertensión pulmonar, 647
Solanezumab, demencias, 572
Solifenazina, anticolinérgico, 238, 241
Solución(es)
  electrolíticas, utilización en el embarazo, 147t
  de Lugol, 843
    antisépticos, 1040
Somatocrinina (GHRH), 417t, 788, 790
Somatostatina, 417t, 780t, 788, 790-792
  receptores metabotrópicos, 33t
  sistema
    entérico, 691
    nervioso autónomo, 220t
Somatotropina. V. Hormona del crecimiento
Sondas antisentido, 1154
Sorafenib, 346, 347t
  antineoplásicos, 909t, 936
Sorbitol, 706
Soribudina, antivíricos, 1069t
Sotalol, 270t, 272t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 629
  utilización
    en el anciano, 140t
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Sotrastaurín, inmunodepresión, 380t, 385t, 388
Spiroxatrina, 250t
Staphylococcus aureus, antibióticos de elección, 962t
Staphylococcus epidermidis, antibióticos de elección, 962t
Stenotrophomonas maltophilia (Xantomonas), antibióticos de elección, 962t
Streptococcus pneumoniae, antibióticos de elección, 962t
Streptococcus pyogenes (grupo A, B, C y G) antibióticos de elección, 962t
Subsalicilato de bismuto, 702
Succímero, 1133t, 1134, 1135
Succinilcolina. V. Suxametonio
Sucralfato
  interacciones, 179t
  protectores mucosa, 713-714
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Sueño, trastornos, 457-464
Sufafenazol, inhibidor enzimas CYP, 75t
Sufasalzina, interacciones, 179t
Sufentanilo, opioides, 429, 432t, 442
Sugammadex, recuperación bloqueo neuromuscular, 286
Sulbactam, β-lactámicos, 970t
Sulconazol, antifúngicos, 1055, 1064
Sulfacetamida, sulfamidas, 1033t
Sulfadiazina
  argéntica, antisépticos, 1033t, 1039t, 1042
  sulfamidas, 1033t, 1035t
Sulfadoxina
  en el embarazo, 951t
  malaria, 1113t, 1115
  sulfamidas, 1033t
Sulfafenazona, inhibidor enzimas CYP, 75t
Sulfametazina, sulfamidas, 1033t, 1035t
Sulfametoxazol (SMX)
  en la insuficiencia renal, 954t
  micobacterias no tuberculosas, 1052
  sulfamidas, 1033t, 1034t, 1035t
Sulfamidas, 1032-1035
  deficiencia G-6-PD, 109t
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  en el feto y neonato, 144t
  malaria, 1118
  toxicidad
    hepática, 170t
    renal, 159t
  toxoplasmosis, 1111
Sulfamilón, sulfamidas, 1033t
Sulfamoxol, 1037t
Sulfapiridina, 519t
  sulfamidas, 1033t, 1035
Sulfasalazina
  antiartrítico, 368, 369
  antidiarreicos, 702
  deficiencia G-6-PD, 109t
  inflamación intestinal, 718, 719t
  sulfamidas, 1033t, 1035t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Sulfatiazol, sulfamidas, 1035t
Sulfato
  conjugación, 78
  ferroso, 748, 748t
    interacciones, 179t
    utilización en la lactancia, 152t
  de magnesio
    actividad en el feto y neonato, 144t
    eclampsia, 802
    utilización en el embarazo, 147t
Sulfinpirazona
  inductor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Sulfisoxazol, sulfamidas, 1033t, 1035t
Sulfonilureas, 853-856, 855t, 860t. V. también Antidiabéticos
  en el feto y neonato, 144t
  interacciones, 179t
Sulfoxona, antileprosos, 1053
Sulfuro de cadmio, antiseborreico tópico, 1151
Sulpirida
  antieméticos, 264, 696
  neuroléptico, 520t, 525t, 530, 531
  vértigo y cinetosis, 700, 700t
Sulprostona, útero, 800
Sumatriptán
  triptanos, 316t, 317-318, 317t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Sunitinib, 346, 347t
  antineoplásicos, 909t, 936
Suramina
  en el embarazo, 951t
  tripanosomiasis, 1111
Surfactante pulmonar, 684
Sustancia P, 417t, 418
  sistema entérico, 691
  vómito, 696
Sutezolid, antituberculosos, 1050
Suxametonio, 282t, 286-288
  hipertermia maligna, 474

T

Tabaco
  dependencia, 553-555
  humo, inductor enzimas CYP, 75t
  influencia en la respuesta, 131, 132t
Tacalcitol, antipsoriásico tópico, 1146
Tacrina
  anticolinesterásicos, 569
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
Tacrolimus, 380-387, 380t, 382t, 384t
  enfermedad inflamatoria intestinal, 720
  inmunomodulador tópico, 1152
  interacciones, 179t, 385t
  utilización en el embarazo, 147t
  utilización en la lactancia, 152t
Tadalafilo, 332-333, 333t
  hipertensión pulmonar, 648
TAK-242, inmunodepresión, 394t
Talampicilina, Penicilinas, 970t
β-talasemia, terapia génica, 1162t
Talco, vehículo dérmico, 1139
Talidomida
  actividad teratógena, 142t
  antineoplásicos, 909t, 938
  inmunodepresión, 392
  utilización en el embarazo, 147t
Talla corta, 789
Tamefloxacino, quinolonas, 1028t
Tamoxifeno
  antiestrógenos, 805, 809
  antineoplásicos, 909t, 932
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Tamsulosina, antiadrenérgicos, 250t, 267t, 268, 269

Tapentadol, opioides, 429, 441t, 442
Taquicininas, receptores metabotrópicos, 33t
Taquifilaxia, 14
Tarjeta amarilla, 115
Tartrato de antimonio y potasio, trematodos, 1123t
Tasonermina, 344
  antineoplásicos, 909t, 940
  inmunodepresión, 402
Taxanos, antineoplásicos, 909t, 919-920
Tazarateno, antiacneico, 1145
Tazaroteno, antipsoriásico tópico, 1145
Tazobactam, β-lactámicos, 970t
Teicoplanina
  actividad antibacteriana, 1001t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
Teicoplanina, farmacocinética, 1002t
Telaprevir, antivíricos, 1069t, 1070t, 1079
Telbivudina, antivíricos, 1076
Telenzepina, anticolinérgicos, 237, 238, 240
Telitromicina, interacciones, 179t
Telmisartán, 340, 340t. V. también Antagonistas AT_1
  antihipertensor, 633, 637t, 640
Temazepam, 458, 459t. V. también Benzodiazepinas
  utilización en la lactancia, 152t
Temblor esencial, 512
Temocilina, 970t. V. también Penicilinas
  características farmacocinéticas, 979t
Temozolamida, antineoplásicos, 909t, 927
Temsirolimus, antineoplásicos, 909t, 936
Tenecteplasa, fibrinolíticos, 740-742, 741t
Tenelidina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Tenipósido
  antineoplásicos, 909t, 920-921
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Tenofovir
  anti-VIH, 1085t, 1087t, 1088t, 1094t
  antivíricos, 1076
Tenoxicam, AINE, 356t, 357t, 365
Teobromina, 674
Teofilina, 674-676, 676t, 678
  en el anciano, 140t
  antiasmáticos, interacciones, 670t
  en el embarazo, 145t
  estimulante respiratorio, 685
  fibrosis quística, 684
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Teprostinil, eicosanoide hipertensión pulmonar, 647
Terapia(s)
  génica, 1154-1166
    ensayos preclínicos y clínicos, 1161-1165, 1162t
    estado actual, 1165-1166
    perspectivas futuras, 1166
  alternativas, 3
  no basadas en la evidencia, 3
Teratogenia, 111, 140-144, 142t, 144t
Terazosina
  antiadrenérgicos, 267t
  antihipertensor, 642
Terbinafina
  antifúngicos, 1055, 1056t, 1057t, 1065
  en el embarazo, 951t
  uso dérmico, 1150t
Terbutalina, 250t, 258t, 259
  acción uterina, 801, 802t
  antiasmáticos, 665-671, 668t
  en la lactancia, 152t
Terconazol, antifúngicos, 1055
Terfenadina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
  interacciones, 179t
Teriparatida, parathormona, 881
Terlipresina, hormonas neurohipofisarias, 796
Tertatolol, adrenérgicos, 250t
Tesofensina, antiobesidad, 877
Testosterona, 803, 814-817, 824
Tetrabenazina
  antiadrenérgicos, 276
  movimientos anormales, 511, 512, 514
Tetracaína, anestésico local, 293, 296t, 298t
Tetraciclina(s), 1015-1019, 1016t, 1017t, 1018t
  actividad
    antibacteriana, 1016t
    en el feto y neonato, 144t
    teratógena, 142t
  balantidiasis, 1108
  diarrea diabética, 861
  dientamebiasis, 1108
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
  toxicidad hepática, 170t
  utilización en el anciano, 140t
Tetracloroetileno
  dependencia inhalables, 564t
  nematodos, 1119t
  trematodos, 1123t
Tetracosáctido, 792-793
Δ^9-tetrahidrocannabinol, 566
Tetrametilamonio, 290
Tetrametrina, ectoparásitos, 1125
Tetrizolina, adrenérgicos, 258
Tetrodotoxina, 225, 281, 281t
TGF-β, 344
Tiabendazol
  ectoparásitos, 1125
  en el embarazo, 951t
  nematodos, 1119t, 1121
Tiadiazolidina, demencias, 572
Tiagabina, antiepilépticos, 80t, 496, 484t, 486t, 487t, 488t
Tiamazol, antitiroideos, 842-844
Tiamina, 900
Tiaprida, 520t, 530
  movimientos anormales, 512
Tiazidas, 757, 760t, 762-763
  actividad en el feto y neonato, 144t
  antihipertensores, 633-636, 636t
  antivertiginosos, 700, 700t
  aplicaciones, 765-767
  diabetes insípida, 798
  en el embarazo, 147t
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 599-600
  toxicidad renal, 159t
Tiazolidinedionas, antidiabéticos, 857-858, 860t
Tibolona, 805
  gestágenos, 812t
Ticagrelor, 728. V. también Antiagregantes
  antiagregante, 728
Ticarcilina, 970t. V. también Penicilinas
  dosificación
    en diálisis, 956t
    en insuficiencia renal, 985t
  en la insuficiencia renal, 954t
  farmacocinética, 979t
Ticlopidina, antiplaquetarios, 728-729
Tideglusib, demencias, 572
Tietilperazina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
  antieméticos, 696, 697, 697t
  vértigo y cinetosis, 700t
Tifuvirtida anti-VIH, 1085t, 1100
Tiludronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Timerosal, antisépticos, 1039t, 1041
Timolol, 270t, 272t, 274t. V. también Bloqueantes β-adrenérgicos
  antiarrítmico, 617t
  antihipertensor, 633, 637t, 640-641
  glaucoma, 235
Tinidazol
  amebiasis, 1104, 1108
  giardiasis, 1109
  tricomoniasis, 1111
Tintura de yodo, 1039t, 1040
Tinzaparina, anticoagulantes HBPM, 733t
Tioconazol
  antifúngicos, 1055, 1056t, 1064
  uso dérmico, 1150t
6-Tioguanina, antineoplásicos, 909t, 916, 917
Tiopental
  anestesia general, 472
  utilización en el anciano, 140t
Tioperamida, anti-H_3, 312
Tioridazina
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  neurolépticos, 520t
Tiotepa
  antineoplásicos, 909t, 923, 926
  inhibidor enzimas CYP, 75t
Tiotixeno
  interacciones, 179t
  neurolépticos, 520t
Tiotropio
  antiasmáticos, 674
  anticolinérgicos, 237, 238, 240
Tioxantenos, 264, 520t, 527
Tipranavir, anti-VIH, 1085t, 1094t, 1095t, 1097t, 1100
Tiramina, 244, 277
  interacciones, 179t
Tirofibán, antiplaquetarios, 729
Tiroideas, hormonas, interacciones, 179t
Tiromiméticos, 844
Tironaminas, 844
Tirotropina (TSH), 779, 780t, 792
Tiroxina, 837-842, 839t
  utilización
    en el anciano, 140t
    en la lactancia, 152t
Tizanidina, espasticidad, 261, 517
TNF-α, 343, 396
  inhibidores, 396
  inmunodepresión, 402
TNF-β, 343
Tobramicina, 990, 993t, 994t, 996t. V. también Aminoglucósidos
  actividad antibacteriana, 993t
  administración intraventricular, 998t
  en la insuficiencia renal, 954t, 997t
Tocilizumab
  antiartrítico, 368, 370, 372t
  inmunodepresión, 393t, 398
Tofacitinib, inmunodepresión, 380t, 389
Tolazamida, sulfonilureas, 855t
Tolazolina, adrenérgicos, 267t
Tolbutamida, sulfonilureas, 855t
Tolcapona, inhibidor COMT, 247, 277, 505t, 509, 511
Tolerancia
  aguda, 14
  crónica, 14
  en farmacodependencia, 551
Tolnaftato, antifúngicos, 1055, 1066

Tolterodina, anticolinérgicos, 237, 238, 240
Tolueno, dependencia inhalables, 564t
Tolvaptán
  acuaréticos, 798
  insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Tonapofilina, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Topiramato, 480t, 496-497, 484t, 486t, 487t, 488t. V. también Epilepsia
  antiobesidad, 877
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  migraña, 319t, 320
  temblor esencial, 513
Topotecán, antineoplásicos, 909t, 920
Torasemida, 758, 760t. V. también Diuréticos del asa
  antihipertensor, 633, 636t, 636
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Torcitabina, antivíricos, 1079
Toremifeno, antineoplásicos, 932
Tos, 679
Tosufloxacino, quinolonas, 1028t
Toxicidad, 3
  cardiovascular, 172
  digestiva, 174
  hepática, 168, 168t, 170t, 171t
  respiratoria, 173
Toxicología, 2
Toxiferina I, 282
Toxina
  botulínica, 224-225, 281t, 291
    discinesia esofágica, 695
    distonías, 514
    espasticidad, 517
  colérica, proteína G, 31
  pertussis, proteína G, 32
  tetánica, 225, 281t
  veneno viuda negra, 225
Toxoplasmosis, 1110-1111
TP10, inmunodepresión, 394t
Trabectedina, antineoplásicos, 932
Tramadol, 429, 437t, 441t, 442. V. también Opioides
  interacciones, 179t
Tramazolina, adrenérgicos, 258
Trandolapril, 339, 339t
  antihipertensor, 636t, 639-640
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Tranilcipromina
  antidepresivos, 544
  inhibidor
    enzimas CYP, 75t
    MAO, 277
Tránscrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), control apetito, 875t
Transdérmica, vía de aplicación, 1152
Transferencia génica modulada, 1161
Transmisión
  ganglionar, 289-291
  neuromuscular, 279-280
Transportadores
  activos primarios, 25-27
  familia
    ABC, 26-27, 50, 51t
    MF, 50, 51t
  polimorfismos, 128
  proteínas, 49, 50, 51t
  SLC, 27
Transporte activo, 49
Trans-retinol, 894
Trastornos adictivos, 547-549
Trastuzumab, 344, 346t
  monoclonal antineoplásico, 909t, 933-934
  sinergia con antraciclinas, 930
Trazodona, 536, 538t, 540t. V. también Neurolépticos
  demencias, 572
  utilización en el anciano, 140t
Tremacamra, antivíricos, 1069t
Trematodos, 1123-1124
Treponema pallidum, antibióticos de elección, 962t
Tretinoína
  antiacneico, 1144
  antineoplásicos, 909t, 937
  vitamina A, 894, 895-897
TRH, 417t
Triamcinolona, glucocorticoide, 827t, 829t, 831t
Triamtereno, 761t, 763. V. también Diuréticos
  antihipertensor, 633
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Triazolam, 454t, 458, 459t. V. también Benzodiazepinas
  interacciones, 179t
  utilización en el anciano, 140t
Tributilina, sistema colinérgico, 224
Tricíclicos, antidepresivos, 536
Tricloroetileno, dependencia inhalables, 564t
Triclorofluorometano, dependencia inhalables, 564t
Triclosán, antisépticos, 1039t, 1041
Tricomoniasis, 1111
Trientina, 1135
Trietilcolina, 281, 281t
Triflupromazina
  antieméticos, 696
  neurolépticos, 520t
Trifluridina, antivíricos, 1069t, 1072
Triflusal, antiplaquetarios, 728, 729
Trifosfato de adenosina, 423
Trihexifenidilo
  en el anciano, 140t
  distonías, 513
  enfermedad de Parkinson, 505t, 509-510, 510t
Trimazosina, antiadrenérgicos, 267t
Trimebutina, procinéticos, 694
Trimegestona, gestágenos, 812t, 813t
Trimeprazina, 309t, 310. V. también Antihistamínicos H_1
Trimetadiona, actividad teratógena, 142t
Trimetafán, 291
Trimetazidina
  antianginosos, 659
  antivertiginosos, 700
  insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Trimetoprima, 1034t, 1035t, 1036
  dosificación en diálisis, 956t
  efecto postantibiótico, 947t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
Trimetoquinol, adrenérgico, 258t
Trimetrexato
  antineoplásicos, 911
  neumocistosis, 1110
Trimipramina, 536, 540t
Trinitrato de glicerilo. V. Nitroglicerina
Tripanosomiasis, 1111-1112
Triparsamida, tripanosomiasis, 1111
Tripelenamina, 309t. V. también Antihistamínicos H_1
Tripitamina, 237, 238
Tripolisant, anti-H_3, 312
Triprolidina, 309t, 310, 310t. V. también Antihistamínicos H_1
  antitusígenos, 679-680
Triptanos
  interacciones, 179t
  migraña, 319t, 320
  sistema serotonérgico, 317-318, 317t
Triyodotironina, 837-842
Troglitazona, inductor enzimas CYP, 75t
Troleandomicina inhibidor enzimas CYP, 75t
Tromantadina, uso tópico, 1150
Trombina, 730-731
Tromboembolia cerebral, 744
Trombolíticos. V. Fibrinolíticos
Trombosis, 725
Tromboxanos, 322, 326t
  receptores, 325t
Tropicamida, 237, 238, 240, 241t
Tropisetrón, antieméticos, 318, 692t, 697-699, 697t, 698t
Trospio, anticolinérgicos, 237, 240
Tuberculosis, profilaxis con antiinfecciosos, 960t
Tubocurarina, 282, 282t
Tuibarbo, 706
Tulobuterol, 259
Tumores endocrinos gastrointestinales, 791

U

Ularitida, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Úlcera gastroduodenal, 708, 715-716
Ulipristal
  fórmulas anticonceptivas, 820t, 821t
  modulador gestagénico, 814
Unión a proteínas, 56-57, 57t, 58t
  factores que la alteran, 156-176
Up-regulation, 13
Urapidilo, 267t, 269
Urea, 765
  queratolítico tópico, 1145
Ureidopenicilinas, clasificación, 970t
Uricolíticos, 892
Uricosúricos, 891
Urocinasa, fibrinolíticos, 740-742, 741t
Urofolitropina, gonadotropinas, 779
Ustekinumab, inmunodepresión, 393t, 399
Útero, motilidad, 798-802
UVB + adyuvantes, fotoquimioterapia, 1153

V

Valaciclovir
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1072
  en diálisis, 956t
Valdecoxib, AINE, 366
Valganciclovir, antivíricos, 1069t, 1070t, 1074
Valproato
  antimaníaco, 545, 546
  conductas anormales, 575
  sódico, 514. V. también Ácido valproico
    migraña, 319t, 320
  toxicidad hepática, 170t
  utilización
    en el embarazo, 147t
    en la lactancia, 152t
Valsartán, 340, 340t. V. también Antagonistas AT_1
  antihipertensor, 633, 637t, 640
  insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Valtorcitabina, antivíricos, 1079
Vancomicina, 1000-1003, 1003t
  actividad antibacteriana, 1001t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en enfermedad hepática, 958t
  farmacocinética, 1000-1002, 1002t
  en la insuficiencia renal, 954t
  interacciones, 179t
  reacciones adversas, 1002-1003
  utilización en el anciano, 140t

Vapreótido, 790
  procinéticos, 694
Vardenafilo
  disfunción eréctil diabetes, 861
  hipertensión pulmonar, 648
  inhibidores PDE5, 332-333, 333t
Vareniclina, 561
Varices esofágicas, 275
Vaselina, vehículo dérmico, 1139, 1140t
Vasodilatadores
  arteriales, insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 598-599
  arteriovenosos, insuficiencia cardíaca, 596t, 597t, 599
  venosos, insuficiencia cardíaca, 595-597, 596t, 597t
Vasonatrida, insuficiencia cardíaca, 604, 604t
Vasopresina, 795-798, 796t
  hormonas neurohipofisarias, 417t, 422
Vasopresina/oxitocina, receptores metabotrópicos, 33t
Vasopresores, insuficiencia cardíaca, 596t, 597t
Vatalanib, AINE, 346
Vectores
  no víricos, 1160
  víricos, 1157-1159, 1160
Vecuronio, bloqueantes neuromusculares, 282-286, 282t, 284t, 285t
VEGF, 345, 346
Vejiga
  hiperactiva, 241, 242
  hipertónica, 234
Velneperit, antiobesidad, 877
Vemurafenib, antineoplásicos, 937
Venlafaxina
  antidepresivos, 536, 538t, 540t
  demencias, 572. V. también Antagonistas del calcio
  en el anciano, 140t
  antagonistas del calcio, 637t, 641-642
  antianginosos, 657-658, 657
  antiarrítmico, 617t, 622t, 623t, 625t, 630
  antimaníaco, 546
  en el embarazo, 147t
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
  en la lactancia, 152t
Veratridina, 225
Vernakalant, antiarrítmico, 617t, 620t, 622t, 625t, 631
Vesamicol, 224, 281t
VHS virus, fármacos activos, 1068-1073
Vía(s) de administración, 52-53
  enterales, 52
  epidural, 53, 445t
  inhalatoria, 53, 671
  intramuscular, 53
  intratecal, 53
  intravenosa, 53
  nasal, 53
  oral, 52
  rectal, 53
  subcutánea, 53
  sublingual, 53
  transdérmica, 53
  transmucosa, 53
  vaginal, 53
Vibrio cholerae, antibióticos de elección, 962t
Vicriviroc, anti-VIH, 1085t, 1101
Vidarabina
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1072
  en el embarazo, 951t
Vigabatrina
  antiepilépticos, 498
  interacciones, 179t
Vilazodona, 536, 537t, 540t
Vildagliptina, antidiabéticos, 859
Vinblastina, antineoplásicos, 909t, 918-919
Vincristina
  antineoplásicos, 909t, 918-919
  toxicidad renal, 159t
Vindesina, antineoplásicos, 909t, 918
Vinorelbina, antineoplásicos, 909t, 918
Virus
  antibióticos de elección, 962t
  no-VIH
    fármacos antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1080t
    infecciones por, 1068-1082
  VHB, fármacos activos, 1075-1076
  VIH
    fármacos antivíricos, 1085t, 1086t, 1087t, 1088t, 1091t, 1094t, 1095t, 1097t
      interacciones, 1094t, 1095t
    infecciones por, 1083-1102
Vitamina A, 894-897
  utilización en la lactancia, 152t
Vitamina B_{12}, 740-752
  utilización en el embarazo, 147t
Vitamina D, 881-884
  toxicidad renal, 159t
  utilización en la lactancia, 152t
Vitamina D_3, 879, 881-884
Vitamina E, 897
  interacciones, 179t
Vitamina K, 897-898
  antagonistas, 735-739
Voclosporina, inmunodepresión, 380
Volumen de distribución, 61-62
Vómito, 695-696
Voriconazol
  antifúngicos, 1055, 1057t, 1061t, 1062
  en el embarazo, 951t
  interacciones, 179t

W

Warfarina, 735-739, 736t, 737t, 738t. V. también Anticoagulantes
  actividad teratógena, 142t
  influencia del tabaco en la respuesta, 132t
  utilización
    en el anciano, 140t
    en la lactancia, 152t
WAY100635, 316t

X

Xamoterol, adrenérgicos, 250t, 259
Xanomelina, colinérgicos, 229, 532
Xilamina, transmisión adrenérgica, 277
Xilazina, adrenérgicos, 258
Xileno, dependencia inhalables, 564t
Xilometazolina, adrenérgicos, 258
Xipamida
  diuréticos, 760t
  insuficiencia cardíaca, 596t

Y

Yersinia enterocolitica, antibióticos de elección, 962t
Yersinia enterocolitica, antibióticos de elección, 962t
Yodo
  hipotiroidismo, 843
  radiactivo, 843
    actividad en el feto y neonato, 144t
    utilización en el embarazo, 147t
  utilización en la lactancia, 152t
Yodopovidona, tricomoniasis, 1111
Yodoquinol
  amebiasis, 1104, 1106t
  balantidiasis, 1108
  dientamebiasis, 1108
  en el embarazo, 951t
Yoduro
  actividad en el feto y neonato, 144t
  hipertiroidismo, 843
  mucoactivos, 682
  potásico, antifúngicos, 1055, 1057t
  utilización en la lactancia, 152t
Yohimbina, 250t, 267t, 269

Z

Zacoprida, sistema serotonérgico, 316t
Zafirlukast, 328
  antiasmáticos, 676, 678
  inhibidor enzimas CYP, 75t
  interacciones, 179t
Zalcitabina, en el embarazo, 951t
Zaleplón, hipnóticos, 458, 459t, 460t
Zanamivir
  antivíricos, 1069t, 1070t, 1071t, 1077-1078
  en el embarazo, 951t
Zanolimumab, inmunodepresión, 393t, 395
Zicotonida, canal calcio tipo N, 613
Zidovudina
  aclaramiento en el embarazo, 145t
  anti-VIH, 1083-1086, 1085t, 1086t, 1087t, 1088t, 1094t
  dosificación en diálisis, 956t
  en el embarazo, 951t
  en la insuficiencia renal, 954t
Zileutón, inhibidor 5-LOX, 328
Ziprasidona, neurolépticos, 319, 520t, 522t, 525t, 527t, 528t, 529t, 530
Zofenopril, IECA, 339, 339t
Zoledronato, bisfosfonatos, 884-886, 884t
Zolmitriptán, triptanos, 317-318, 317t
Zolpidem, 458, 459t, 460t
  insomnio demencias, 572
Zona gatillo del vómito, 696
Zonisamida, 480t, 497, 484t, 486t, 487t, 488t
  antiobesidad, 877
  temblor esencial, 513
Zopiclona, 458, 459t, 460t
  insomnio demencias, 572
Zuclopentixol, neurolépticos, 520t, 528, 528t
Zumo de pomelo, interacciones, 179t, 612t